

LIV

Congreso Nacional de la
Agrupación Mexicana
para el Estudio de la
Hematología

- S1** ¿Es necesario el trasplante de médula ósea en el tratamiento de la leucemia mieloide aguda ?
Guillermo J. Ruiz-Argüelles, Guillermo J. Ruiz-Delgado, Javier Garcés-Eisele
- S5** Estado actual del tratamiento de la leucemia mieloide crónica en México.
Manuel Ayala
- S8** Normatividad nacional en bancos de sangre
Victor Jesús Torras Giner, Julieta Rojo Medina
- S9** Precursores hematopoyéticos y células estromales en mieloma múltiple: implicaciones clínicas.
Jorge Vela Ojeda, Miriam A. García Ruiz Esparza
- S11** Síndromes mielodisplásicos en pacientes pediátricos
Morris Kletzel
- S14** Tratamiento de la hemoglobinuria paroxística nocturna con eculizumab
Manuel Antonio López Hernández
- S19** Variabilidad morfológica del mieloma de células plasmáticas
Grettel León-Martínez, Carlos Ortiz-Hidalgo
- S25** Cancer as a microRNA-driven disease. The “heresies” of the miRNome direct cancer biology
Muller Fabbri, MD, PhD
- S29** Trasplante de células progenitoras hematopoyéticas en linfoma no Hodgkin
Francisco José Tripp Villanueva
- S35** Bancos de sangre de cordón umbilical: estándares de NetCord
Ángel Guerra Márquez
- S38** New methodological strategies in haematology using cell-derived microvesicles
Eduardo Angles-Cano, M.D., Sc.D.
- S42** Las coagulopatías autoinmunes: casos clínicos y revisión de la bibliografía
Ángel Gabriel Vargas Ruiz
- S48** Diagnóstico de leucemia aguda en sistema nervioso central
Erick Crespo Solís
- S52** Estado molecular de la leucemia mieloide aguda
Álvaro Aguayo
- S55** Fibrinolysis, new concepts and new mechanisms: fibrinolytic microvesicles and fibrinolytic crosstalk
Eduardo Angles-Cano, Laurent Plawinski
- S65** Inmunosupresión en el tratamiento de la anemia aplásica
David Gómez-Almaguer
- S68** Lesiones benignas que simulan linfomas
Carmen Lome Maldonado
- S71** Linfocitosis hemofagocítica
María Teresa Pompa Garza
- S200** Subtipificación de los linfomas/leucemias de células B pequeñas
Alejandra Zárate Osorno
- S202** Treatment advances in acute promyelocytic leukemia
Bruno C. Medeiros, MD
- S206** Tratamiento de leucemia linfoblástica aguda del adulto
Juan Fernando Pérez Rocha
- S210** Unraveling the molecular pathophysiology of myelodysplastic syndromes
Rafael Bejar MD, PhD

Revista de Hematología

Volumen 14, Suplemento 1, 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

FUNDADOR

Dr. Luis SÁNCHEZ-MEDAL †

PRESIDENTE

Dr. Carlos MARTÍNEZ-MURILLO

VICEPRESIDENTE

Dr. Xavier LÓPEZ-KARPOVITCH

SECRETARIA

Dra. Aurora DE-LA-PEÑA-DÍAZ

TESORERA

Dra. Adolfin Berges-García

VOCAL DE ACTIVIDADES CIENTÍFICAS

Dra. Gabriela CESARMAN-MAUS

VOCAL DE MEMBRESÍA

Dr. Ignacio J. 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

PROGRAMA EDUCATIVO

- S1** ¿Es necesario el trasplante de médula ósea en el tratamiento de la leucemia mieloide aguda ?
Guillermo J. Ruiz-Argüelles, Guillermo J. Ruiz-Delgado, Javier Garcés-Eisele
- S5** Estado actual del tratamiento de la leucemia mieloide crónica en México.
Manuel Ayala
- S8** Normatividad nacional en bancos de sangre
Víctor Jesús Torras Giner, Julieta Rojo Medina
- S9** Precusores hematopoyéticos y células estromales en mieloma múltiple: implicaciones clínicas.
Jorge Vela Ojeda, Miriam A. García Ruiz Esparza
- S11** Síndromes mielodisplásicos en pacientes pediátricos
Morris Kletzel
- S14** Tratamiento de la hemoglobinuria paroxística nocturna con eculizumab
Manuel Antonio López Hernández
- S19** Variabilidad morfológica del mieloma de células plasmáticas
Gretel León-Martínez, Carlos Ortiz-Hidalgo
- S25** Cancer as a microRNA-driven disease. The “heresies” of the miRNome direct cancer biology
Muller Fabbri, MD, PhD
- S29** Trasplante de células progenitoras hematopoyéticas en linfoma no Hodgkin
Francisco José Tripp Villanueva
- S35** Bancos de sangre de cordón umbilical: estándares de NetCord
Ángel Guerra Márquez
- S38** New methodological strategies in haematology using cell-derived microvesicles
Eduardo Angles-Cano, M.D., Sc.D.
- S42** Las coagulopatías autoinmunes: casos clínicos y revisión de la bibliografía
Ángel Gabriel Vargas Ruiz
- S48** Diagnóstico de leucemia aguda en sistema nervioso central
Erick Crespo Solís
- S52** Estado molecular de la leucemia mieloide aguda
Álvaro Aguayo
- S55** Fibrinolysis, new concepts and new mechanisms: fibrinolytic microvesicles and fibrinolytic crosstalk
Eduardo Angles-Cano, Laurent Plawinski
- S65** Inmunosupresión en el tratamiento de la anemia aplásica
David Gómez-Almaguer
- S68** Lesiones benignas que simulan linfomas
Carmen Lome Maldonado
- S71** Linfocitosis hemofagocítica
María Teresa Pompa Garza

TRABAJOS LIBRES

FISIOLOGÍA Y PADECIMIENTOS DE LOS ERITROCITOS

Presentaciones orales

- S72** A1057 Evaluación del estado en la reserva neonatal de hierro y genes de HFE
Coeto-Barona GC, Baptista-González DHA, Rosenfeld-Mann DF, Trueba-Gómez QR, Bouchan-Valencia MECP
- S72** A1106 Prevalencia de deficiencia de vitamina B12 y su correlación con anemia en una población geriátrica del Noreste de México
Pequeño-Luévano MP, Valdés-Galván MJ, Salazar-Riojas MDR, Briseño-Prado PI, Rodríguez-García MDR, Jasso-De la Peña G, Garza M, Gómez-Almaguer D

Presentaciones en cartel

- S73** A1058 Confirmación molecular de la hemoglobina S en serie de casos detectados en el tamiz neonatal
Bouchan-Valencia P, Baptista-González DHA, Granados-Zepeda DM, Coeto-Barona BGC, Rosenfeld-Mann DECF, Trueba-Gómez QR, Trueba-Gómez QR
- S74** A1086 Identificación de las variantes moleculares de la talasemia beta. Serie de casos
Bouchan-Valencia P, Baptista-González DHA, Granados-Zepeda DM, Coeto-Barona B GC, Rosenfeld-Mann DC F, Trueba-Gómez Q R

- S74 A1088 Evaluación de las mutaciones UGDT1A1 del síndrome de Gilbert en recién nacidos**
Baptista-González HA, Granados-Zepeda D M, Coeto-Barona BGC, Rosenfeld-Mann DC F, Trueba-Gómez QR, Bouchan-Valencia MEC P
- S75 A1098 Hemoglobina d Punjab. Identificación molecular en pacientes mexicanos**
Baptista-González HA, Bouchan-Valencia MC P, Coeto-Barona BGC, Rosenfeld-Mann DC F, Trueba-Gómez QR
- S75 A1115 Eculizumab en pacientes con hemoglobinuria paroxística nocturna: reporte de dos casos**
González-Moncada AI, Sosa-Quintero LS, Garcés-Ruiz OM, Aguilar-López LB, Rubio-Jurado B, Vega-Ruiz A, Díaz-Ruiz R, Guerrero-Martínez AI, Ibarra-Hernández A, Jiménez-Ochoa MA, Miranda-Ruvalcaba C, Pérez-Mar NP, Palacios-Ramos A
- S76 A1176 Eficacia del tratamiento para la hemoglobinuria paroxística nocturna con eculizumab y la importancia de no suspenderlo. Experiencia con un paciente**
Rico-Curiel E, González-De La Torre S, Velázquez-Ferrari MA

LEUCEMIAS AGUDAS

Presentaciones orales

- S79 A1019 Leucemias agudas de fenotipo mixto: experiencia de 10 años en tres centros hospitalarios de México**
Crespo-Solis E, Deffis-Court M, Alvarado M, Ruiz-Argüelles G, López-Hernández M, López-Karpovitch X, Rosas-López A, Barrera-Lumbreras G, Velázquez-Sánchez de Cima S, Zamora-Ortiz G
- S79 A1020 Leucemia linfoblástica aguda PH+ tratada con quimioterapia intensiva más inhibidores de tirosin cinasa**
Alvarado-Ibarra M, López-Hernández M, Álvarez-Vera JL, Ortiz-Zepeda M
- S80 A1023 Prevalencia de mutaciones de FLT3 en leucemia mieloblástica aguda: experiencia multicéntrica en Latinoamérica**
Cuervo-Sierra J, Jaime-Pérez JC, Gómez-Almaguer D, García-Sepúlveda RD, Ruiz-Argüelles GJ, Ruiz-Delgado GJ, Lutz-Presno J, Arana-Trejo RM, Ignacio-Ibarra G, Muciño-Hernández G, Jiménez-Mejía A, Cuéllar-Ambrosi F, Vásquez-Palacio G
- S81 A1041 Valor predictivo de la $\beta 2$ microglobulina para el desarrollo del síndrome de lisis tumoral en pacientes pediátricos con leucemia linfoblástica aguda**
Reyes-Zepeda NC, Rendón-Macías ME, De Diego-Flores-chapa J, Flores-Villegas V
- S81 A1059 Alta tasa de muerte temprana y baja supervivencia global en adultos mayores con leucemia mieloide aguda en el noreste de México**
Pinzón-Uresti MA, Jaime-Pérez JC, Herrera-Garza JL, Gutiérrez-Aguirre CH, Cantú-Rodríguez O, Gómez-Almaguer D
- S83 A1078 Resultados: del tratamiento de pacientes pediátricos con leucemia linfoblástica aguda del noreste de México**
González-Villarreal MG, Pompa-Garza DMT, Muñiz-Ronquillo DT, Sandoval-González DAC, Siller-Gómez DP, Palacios-Saucedo DGDC, Andrade-Martínez DMA
- S84 A1095 Bajo número de células NKT invariante se asocia con menor supervivencia en leucemia mieloide aguda**
Nájera-Chuc AE, Nájera-Chuc AE, Montiel-Cervantes LA, Pérez-Retiguin F, Vela-Ojeda J
- S84 A1189 Identificación de 28 translocaciones en pacientes pediátricos con diagnóstico de leucemia aguda del Instituto Estatal de Cancerología Dr. Arturo Beltrán Ortega**
Saavedra-Herrera MV, Dimas-González J, Urzúa-Elizabeth H, Téllez-Aztorga L, Díaz-González S, Rivera-Ramírez AB, Rivera-Ramírez AB, Jiménez-López MA, Reyes-Navarrete S, Garzón-Barrientos VH
- S85 A1191 Expresión de alteraciones moleculares en células de pacientes pediátricos con leucemia linfoblástica aguda de estirpe B**
Gutiérrez-Castellanos S, Figueroa-Padilla J, Pérez-Rivera E, Nava-Miranda J, Cruz-Borja P, Viveros-Sandoval ME, Herrejón M, Chávez S

Presentaciones en cartel

- S87 A1001 Dosis baja de ácido transretinoico en adultos con leucemia promielocítica aguda**
Ramos-Blas GJ, López-Karpovitch X, Crespo-Solis E, Aguayo-González A
- S87 A1003 Mutaciones del *fms-like tyrosine kinase 3* (FLT3) en pacientes mexicanos con leucemia aguda promielocítica *de novo***
Ruiz-Argüelles GJ, Garcés-Eisele J, Gómez-Almaguer D, Meillon L, Crespo-Solis E, Velázquez-Sánchez de Cima S, Zamora-Ortiz G, Coutiño R
- S88 A1005 La expresión de CD20 en los blastos de pacientes mestizos mexicanos con leucemia aguda linfoblástica *de novo* es frecuente pero no tiene significado pronóstico**
Ruiz-Argüelles GJ, Solano-Genesta M, Tarín-Arzaga LDC, Velasco-Ruiz I, Lutz-Presno J, González-Llano O, Mancías-Guerra C, Rodríguez-Romo L, Ruiz-Delgado GJ, Jaime-Pérez JC, Gómez-Almaguer D
- S88 A1010 La leucemia aguda en viernes... ¿ es un mito o una realidad?**
Ruiz-Argüelles GJ, Velázquez-Sánchez de Cima S, Zamora-Ortiz G
- S88 A1026 Percepción de los pacientes con neoplasias hematológicas ante un posible cambio en la administración de su quimioterapia intravenosa a la vía oral**
Cantú-Rodríguez OG, Hawing-Zarate JA, Sánchez-Cárdenas M, Gutiérrez-Aguirre CH, Gómez-Almaguer D
- S89 A1027 Impacto del polimorfismo C677T del gen MTHFR en la evolución de los pacientes pediátricos con leucemia linfoblástica aguda**
Villarreal-Martínez L, Martínez-Garza LE, Nuño-Vázquez LM, Gómez-de León A, Mancías-Guerra C, Ríos-Solis JE, Ramírez-Cázares AC, López-Miranda A, García-Sepúlveda R, Aguirre-Fernández GC, Gómez-Almaguer D, González-Llano O
- S90 A1028 Infiltración al sistema nervioso central en pacientes con leucemia linfoblástica aguda**
Gómez-De León A, Tarín-Arzaga L, González-Llano O, Gómez-Almaguer D

- S90 A1043 Supervivencia a cuatro años en pacientes pediátricos con leucemia linfoblástica aguda. Experiencia en un centro de tercer nivel**
Reyes-Zepeda NC, De Diego-Flores-chapa J, Flores-Villegas V, Mar-Aldana R
- S91 A1044 Impacto del atraso de la quimioterapia en el resultado de la enfermedad mínima residual en pacientes pediátricos con leucemia linfoblástica aguda de linaje B**
Pérez-Rivera E, Gutiérrez-Castellanos S, Miranda-Nava J, Cruz-Borja P, Herrejón-Carmona M, Chávez-Gallegos S
- S91 A1046 Caracterización de las vías de señalización de autorrenovación de precursores de leucemia linfoblástica aguda**
Colli-Magaña D, Chávez-Carreño A, Ángeles-Chimal JS, Cañedo-Dorantes L, Santa-Olalla-Tapia J
- S92 A1060 Estandarización de la metodología de detección de la enfermedad residual mínima por citometría de flujo en pacientes pediátricos diagnosticados con LAL tipo b del INP**
Mujica-Guzmán F, Romero-Guzmán LT, Mendoza-González F, Medina-Torres EA, Romero-López V, Sarabia-Cruz M, Paredes-Aguilera R
- S93 A1068 Utilidad de XCL1 como marcador pronóstico en leucemia linfoblástica aguda**
Flores-Jiménez JA, Gutiérrez-Aguirre CH, Rosas-Taraco AG, Salazar-Riojas R, Cantú-Rodríguez OG, González-Llano O, Jaime-Pérez JC, López-Silva LJ, Sánchez-Cárdenas M, Gómez-Almaguer D
- S94 A1069 Evaluación de un método modificado de punción lumbar en pacientes con neoplasias hematológicas**
Flores-Jiménez JA, Gutiérrez-Aguirre CH, Sánchez-Cárdenas M, Cantú-Rodríguez OG, Jaime-Pérez JC, Sosa-Cortez AC, Gómez-Almaguer D
- S95 A1070 Eficacia y seguridad del deferasirox en la reducción de la ferritina sérica y transaminasas, en pacientes con leucemia aguda en remisión que reciben quimioterapia intensiva**
López-Hernández MA, Pérez-Zúñiga JM
- S95 A1077 Respuesta y evolución clonal a tratamiento con lenalidomida en síndrome mielodisplásico con delección 5Q**
Velázquez-Ferrari MA, Torres Made-Made LM, Rico-Curiel E
- S96 A1079 Incidencia y factores asociados a infiltración a sistema nervioso central en niños con leucemia linfoblástica aguda en una unidad médica de tercer nivel de atención del noreste de México**
González-Villarreal MG, Pompa-Garza DMT, Sandoval-González DAC, Muñoz-Ronquillo DT, Palacios-Saucedo DG, Ceseña-Espinosa DCF
- S96 A1080 Estado nutricional inicial de los niños con leucemia linfoblástica aguda en un hospital universitario en comparación con la población infantil de la ENSANUT 2012**
Reyes-Escobedo A, Jaime-Pérez JC, Herrera-Garza JL, Gómez-Almaguer D
- S97 A1085 Correlación de la expresión del gen ABC-G2 en pacientes con leucemia aguda linfoblástica**
Martínez-Tovar A, Sánchez-Téllez MG, Olarte-Carrillo I, Zamora-Domínguez J, Ramos-Peñañiel C, Rozen-Fuller E, Kassack-Ipiña JJ, Mendoza-García E, Collazo-Jaloma J, Gutiérrez-Romeo M, Miranda-Peralta E, Nacho-Vargas K
- S99 A1089 Resultado del tratamiento en leucemia aguda linfoblástica**
Díaz-Ruiz R, Aguilar-López L, Sosa-Quintero L, Borjas-Gutiérrez C, Vega-Ruiz A, Garcés-Ruiz OM, Nava-Zavala AH, Rubio-Jurado B
- S99 A1109 Tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda del adulto en una institución pública. Reporte preliminar**
Ramos-Peñañiel C, Ramos-Peñañiel C, Martínez-Tovar A, Olarte-Carrillo I, Rozen-Fuller E, León-González G, Martínez-Murillo C, Collazo-Jaloma J
- S100 A1113 Incidencia de leucemias agudas en el Hospital General de México 2006-2012**
Ramos-Peñañiel C, Santoyo-Sánchez A, Romero-Guadarrama M, Rozen-Fuller E, Martínez-Tovar A, Olarte-Carrillo I, Rozen-Fuller E, Collazo-Jaloma J
- S100 A1116 Expresión diferencial y validación de micrnas circulantes en ILA y su interacción con genes asociados con la supervivencia**
Ortiz-López R, Luna-Aguirre M, Jaime-Pérez JC, Gutiérrez-Aguirre H, González-Llano O, Salazar-Riojas R2, Rojas-Martínez A, Mar-Aguilar F, Treviño-Alvarado V, Malagón-Santiago I, Garza-Veloz I, Gómez-Almaguer D
- S101 A1119 Caracterización de CNVS mediante ACGH en pacientes con LMA negativos para mutaciones en FLT3**
Ortiz-López R, Calvo-Anguiano G, Cuervo-Sierra J, Córdova-Fletes C, Lugo-Trampe JDJ, Salazar-Riojas R, Jaime-Pérez JC, Gómez-Almaguer D, Narváez-Rivera S, Martínez-Jacobo L, Rojas-Martínez A
- S102 A1148 Evaluación de la función citotóxica de células NK en leucemia linfoblástica aguda infantil**
Vadillo-Rosado E, Vadillo E, Ríos-de Los Ríos J, Aguilera W, Dorantes E, Chávez A, Mayani H, Pelayo R
- S103 A1159 La citogenética como factor pronóstico en la leucemia mieloide aguda: experiencia en el Hospital Juárez de México**
Gutiérrez-Serdán R, Cruz-Rico J, Tejeda-Romero M
- S103 A1161 Pronóstico de supervivencia a largo plazo de pacientes en edad pediátrica con diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda tratados en una sola institución**
Mejía-López. MD, Tejocote-Romero I, López-Facundo A, Rodríguez-Castillejos C, Reyes-Gutiérrez FDM, González-Pedroza L, Rodríguez-Rodríguez I
- S104 A1163 Determinación de subpoblaciones linfoides, BCL-2 y fas en leucemia linfoblástica aguda infantil de novo**
Aguilera-Caldera JW, García-Alatorre E, Jiménez-Zamudio LA, Reyes-Maldonado E, Sánchez-Torres LE, Ramírez-San Juan E, Hernández-Chávez VG, Camacho-Villa A, Camacho-Villa A, Camacho-Villa A, Reyes-Huesca S, Carpio-Mireles N, Robles-Espinoza A
- S105 A1179 Crecimiento y efectos óseos tardíos en supervivientes de leucemia linfoblástica aguda**
Méndez-Meraz A, Correa-González DLC, Martínez-Martínez DR, Salazar-Martínez DA, Hernández-Sierra DJF
- S105 A1201 Resultados con el esquema H-CVAD para el tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda del adulto en el Hospital General de México**
Cabrera-García A, Balderas-Delgado C, Ramos-Peñañiel CO, Castellanos-Sinco H, Olarte-Carrillo I, Martínez-Tovar A, Collazo-Jaloma J, Martínez-Murillo C, Rozen-Fuller E, Montaña-Figueroa E, Gutiérrez-Romero M

- S107 A1204 Superioridad del tratamiento con ácido retinoico y antracíclico vs antracíclico solo, en la leucemia promielocítica aguda durante el tratamiento de consolidación**
Gómez-Cortés SC, Pardo-Escobedo MG, Tererros-Muñoz E, Pérez-Rocha F, Gutiérrez-Espíndola G, Delgado-López N, Medrano-Contreras J, Ramos-Blas J, Mendoza-Torres ML, Meillón-García LA

HEMATOPOYESIS

Presentaciones orales

- S108 A1055 Programa de uso compasivo (cup) con ruxolitinib en pacientes con mielofibrosis primaria (mfp), mielofibrosis post-policitemia vera (mf-ppv) y mielofibrosis post-trombocitemia esencial (MF-PTE)**
Vargas-Viveros P, Ovilla-Martínez R, Alvarado-Ibarra M, Hurtado-Monroy R, López-Hernández M, Solís-Poblano JC, Limón-Flores A, Agreda-Vázquez G, Guzmán-Urbe P, López-Karpovitch JX, Silva-López S, García-Vázquez M, Kassack-Ipiña JJ, Zavala-Cervantes S, Morales-Adrián J, Herrera-Aguilar A, Reynoso-Gómez E, Sobrevilla-Calvo P, Rodríguez-Mejorada M, Aguilar-Luna JC, Morales-Aceves R, Osuna-Díaz A, Barrera-Chaires E
- S109 A1144 Combinación de dosis bajas de alemtuzumab y rituximab como tratamiento de primera línea en anemia aplásica. Reporte de dos casos**
Saldaña-Vázquez R, Flores-Jiménez JA, Gómez-Almaguer D

Presentaciones en cartel

- S110 A1032 Efectividad sostenida de terapia anticitocinas e inmunomoduladora en síndrome mielodisplásico. Un caso clínico**
Best-Aguilera CR, Robles-Rodríguez A, Ramírez-López AN, Martínez-Coronel J, García-Balderrama JA, Fernández-Figueroa YM
- S110 A1039 Factores pronósticos que predicen la respuesta completa y parcial a la globulina antilinfocito en pacientes con anemia aplásica idiopática grave y muy grave**
Moreno-González AM, Castillo-Martínez ID, Tercero-Quintanilla G
- S111 A1045 Respuesta hematológica con ciclosporina A en pacientes con síndromes mielodisplásicos**
Zamora-Pérez E, López-Karpovitch JX
- S112 A1071 Gran mejoría en la calidad de vida en pacientes con mielofibrosis tratados con ruxolitinib**
Vargas-Viveros P, Hurtado-Monroy R, Candelaria-Hernández MG
- S113 A1093 Efectividad de la terapia inmunosupresora en pacientes con diagnóstico de anemia aplásica en el Hospital para el Niño del Estado de México (IMIEM) 2009-2012**
Reyes-Gutiérrez FDM, Tejocote-Romero I, Mejía-López MD, Morales-Peña C
- S113 A1164 Extracto de frutos de *Sechium chinantlense* induce apoptosis en líneas celulares leucémicas**
Aguñaga-Sánchez I, Santiago-Osorio E, Soto-Hernández RM, Cadena-Iñiguez J, Ruíz-Posadas LDM, Tiburcio-Félix R, González-Ugarte AK, Cadena-Zamudio JD, Gómez-García G, Rivera-Martínez AR
- S114 A1165 El extracto de *Sechium edule* induce la proliferación de células mononucleadas de médula ósea y diferenciación en sangre periférica de ratones**
Santiago-Osorio E, Gómez-García G, Aguiñaga-Sánchez I, Cadena-Iñiguez J, Mendoza-Núñez VM, Ruiz-Ramos M, González-Ugarte AK, Hernández-Cervantes FA, Enriquez-González V
- S114 A1168 Inducción de citocinas anti y proinflamatorias en ratones tratados con casna**
Santiago-Osorio E, González-Ugarte AK, Aguiñaga-Sánchez I, Contreras-Meléndez E, Ledesma-Martínez E
- S115 A1169 Casna incrementa el número de unidades formadoras de colonias movilizadas en sangre periférica**
Santiago-Osorio E, Hernández-Cervantes FA, Ledesma-Martínez E, Aguiñaga-Sánchez I, Enriquez-González V
- S115 A1200 Hallazgos morfológicos en médula ósea de pacientes con infección por el virus de inmunodeficiencia humana del Hospital General de México**
Balderas-Delgado C, Cabrera-García Á, Castellanos-Sinco H, Olarte-Carrillo I, Martínez-Tovar A, Hernández-Sánchez ML, Collazo-Jaloma J, Martínez-Murillo C, Rozen-Fuller E, Ramos-Peñafoel CO

HEMOSTASIA Y TROMBOSIS

Presentaciones orales

- S117 A1034 Determinación de concentraciones de homocisteína y FVW en adultos mayores de 50 años**
Gómez-Ávila VM, González-Espinosa L, Rodríguez-Villa A, Hernández-Zamora E, Zavala-Hernández C, Rosales-Cruz E, Reyes-Maldonado E
- S117 A1139 Prevalencia de baja respuesta a clopidogrel en pacientes con enfermedad arterial coronaria y su relación con el polimorfismo CYP2C19*2**
Viveros-Sandoval ME, Taboada-Cortina MA, Gutiérrez-Castellanos S, Vázquez-Garcidueñas MS, García-Larragoiti NI, Areán-Martínez CA
- S118 A1143 Concentración de pai-1 y el polimorfismo 4g/5g en mujeres menopáusicas con síndrome metabólico**
Córdova-Pérez N, Basurto-Acevedo L, Reyes-Maldonado E, Saucedo-García RP, Vega-García S, Gálvez-Martínez A, Vázquez-Martínez AL, Díaz-Martínez AG, Lara-Ayala EI, Espinosa-Velasco MDJ, Zárate-Treviño A, Martínez-Murillo C
- S118 A1174 Relación de las concentraciones de fibrinógeno iniciales en pacientes con sepsis y su relación con la mortalidad y severidad**
Aceves-Castillo G, Sánchez-Hernández V, León-González MG, Serrano-Ostoa B, Ramos-Peñafoel C

- S119 A1207 Tolerancia inmune inducida con dosis bajas de factor VIII en pacientes pediátricos con hemofilia A e inhibidores de alta respuesta**
Bergés-García A, Estrada-Gómez EA, Martínez-Villegas O, Sánchez-Jara B, Hernández-Moreno A, Jiménez-Hernández E, López-Hernández MA, Lagunas Muñoz J

Presentaciones en cartel

- S120 A1002 Experiencia en el tratamiento de trombocitopenia inmunológica resistente a esteroide en el Hospital de Especialidades del ISSSTEP**
Zagoya-Martínez P, Vidal-Vidal JA
- S120 A1012 El empleo simultáneo de romiplostin y eltrombopag puede ser útil en el tratamiento de la trombocitopenia refractaria grave del síndrome de Evans. Informe de un caso**
Ruiz-Arguelles GJ, Ruiz-Delgado GJ, Velázquez-Sánchez de Cima S, Zamora-Ortiz G4
- S121 A1015 Síndrome de Upshaw-Schulman (púrpura trombótica trombocitopénica congénita). Informe de un caso**
Ruiz-Arguelles GJ, Fragoso-Flores J, Galo-Hooker E, Ruiz-Delgado GJ
- S122 A1033 Determinación de homocisteína y perfil de lípidos en pacientes adultos mayores del Instituto Nacional de Rehabilitación**
Gómez-Ávila VM, Rodríguez-Villa A, González-Espinosa L, Zavala-Hernández C, Hernández-Zamora E, Andrade-Cabrera J, Robles-Salas JD, Rosales-Cruz E, Reyes-Maldonado E
- S122 A1042 Evaluación de anticuerpos anti-plaquetas y anti-endotelio humano en el suero de pacientes con fiebre hemorrágica por dengue**
Núñez-Avellaneda D, Castro-Mussot ME, Salazar-Sánchez MI, Corona-de la Peña NA, Machain-Williams C, Loroño-Pino MA
- S123 A1054 Prevalencia de mutaciones en el factor V Leiden y factor II G20210A de protrombina en pacientes con sospecha de trombosidad en Monterrey NL**
López-Silva LJ, Mendoza-Ibarra SI, Cancela-Murrieta CO, Gómez-Almaguer D, Salazar-Riojas R
- S124 A1062 Identificación de las proteínas causantes de coagulopatías en el veneno de la serpiente *Crotalus basiliscus***
Álvarez-Lee LAI, Ortega CR, Álvarez-Trillo A, Luna-Herrera J
- S124 A1064 Anormalidades en la biometría hemática en pacientes con diagnóstico de púrpura trombocitopénica inmunológica en un Hospital Universitario en la zona noreste de México**
López-Razo ON, Jaime-Pérez JC, Herrera-Garza JL, Marfil-Rivera J, Gómez-Almaguer D
- S125 A1075 Síndrome de Budd-Chiari en una mujer con mutaciones JAK2 V617F y factor VG1691A**
González-Valdés JA, Velarde-Félix JS, Gallardo-Angulo E, Carvajal-Moreno G, Salcido-Gómez B, Rochín Terán JL, Caballero-Rodríguez B
- S126 A1082 Determinación de los rangos de referencia de los tiempos de coagulación en un grupo de pacientes pediátricos del Instituto Nacional de Rehabilitación**
Zavala-Hernández C, Hernández-Zamora E, Gómez-Muñoz MDL, Gutiérrez-Márquez ML, Ángeles-Martínez E, Valencia-Elizarrarás NM, Téllez-Gastélum RM, Reyes-Maldonado E
- S127 A1084 Presentación de dos casos de deficiencia congénita de proteína C**
Luna-Silva NC, Castillo ID, Moreno M, Velázquez L
- S128 A1099 Características clínico-patológicas y supervivencia de pacientes adultos con trombocitemia esencial. Experiencia de un centro de referencia en México**
Terrazas-Marín RA, Guzmán-Urbe P, Crespo-Solís É, Vargas-Ruiz ÁG
- S129 A1124 Reporte de dos casos de satelitismo plaquetario en el laboratorio de Hematología**
Saldaña-López RV, Vargas-Ruiz AG, Rojas-Maya S, León-Moreno E, Torres-Jiménez MD, Barrales-Benítez OV, Valencia-Martínez A, Terrazas-Marín R, Jaimes-Hernández VM
- S129 A1142 Rivoroxaban en niños. Alternativa eficaz y segura. Experiencia clínica en un hospital universitario**
Ríos-Solís JE, Villarreal-Martínez L, Nuño-Vázquez LM, Ramírez-Cazares AC, López-Miranda A, Mancías-Guerra MDC, Marfil-Rivera LJ, Gómez-Almaguer D, González-Llano O
- S130 A1145 Eltrombopag y dosis altas de dexametasona en el tratamiento inicial de la trombocitopenia inmune primaria aguda**
Herrera-Rojas M, Gómez-Almaguer D, Pequeño-Luévano M, Gómez-De León D
- S131 A1156 Correlación de JAK2 V617F con parámetros hematológicos en pacientes con síndromes mieloproliferativos**
López-Silva LJ, Mendoza-Ibarra SI, Cancela-Murrieta CO, Ortiz-López R, Marfil-Rivera LJ, Galindo-Ruvalcaba C, Gómez-Almaguer D, Salazar-Riojas R
- S131 A1160 Púrpura trombocitopénica trombótica: reporte de cuatro casos en el Centro Médico Nacional de Occidente**
Palacios-Ramos A, Aguilar-López L, Sosa-Quintero L, Garcés-Ruiz OM, Vega-Ruiz A, Rubio-Jurado B, Díaz-Ruiz R
- S132 A1172 Las células formadoras de colonias endoteliales de médula ósea, son diferentes a las células formadoras de colonias endoteliales de sangre periférica adulta humanas**
Hernández-López JR, Chávez-González A, Cardoso-Solís P, Majluf-Cruz A, Alvarado-Moreno JA
- S133 A1175 Biomarcadores protrombóticos y de disfunción endotelial en enfermedades crónico-inflamatorias**
Viveros-Sandoval ME, Soto-Bahena JJ, Gutiérrez-Castellanos S, García-Larragoiti NI, Cardiel-Ríos MH
- S134 A1188 Púrpura trombótica trombocitopénica: experiencia en el INCMNSZ y factores pronóstico**
Demichelis-Gómez MR, Pérez-Jacobo LF, Gullías-Herrero A, Aguayo-González A
- S134 A1194 Síndrome antifosfolípido primario en niños: se presentan 9 casos en el Instituto Nacional de Pediatría**
Tavera-Rodríguez MG, Paredes-Aguilera R, López-Santiago N, Taboada-Meza C, Monsivais-Orozco A, González-Pedroza L, Romero-Guzmán L

- S135 A1197 Actividad de factor tisular asociado con micropartículas en adenocarcinoma de pulmón y supervivencia**
Arrieta O, Kleinjan A, Villa R, Oñate-Ocaña L, Césarman-Maus G
- S136 A1198 Volumen plaquetario medio y trombosis asociada con catéteres venosos centrales en pacientes con cáncer de mama**
Maldonado-López CDJ, Villa R, Oñate-Ocaña L, Baz P, Césarman-Maus G
- S136 A1205 Marcadores de la coagulación en pacientes diabéticos con descontrol agudo**
Martínez Murillo C, Basurto-Acevedo DMDL, García-Alba J, Domínguez C, Reyes-Maldonado E, Gómez R, Rosales E, Cordova N
- S137 A1206 Enfermedad de von Willebrand adquirida en un paciente con lupus eritematoso sistémico**
Sánchez-Jara B, Torres Jiménez A, Solís-Vallejo E, Zeferino-Cruz M, Céspedes-Cruz A, Bergés García A

LEUCEMIAS CRÓNICAS

Presentaciones orales

- S138 A1094 Neoplasias mieloproliferativas (NMPS): prevalencia en la expresión de JAK2V617F y BCR/ABL y una alta frecuencia de su coexistencia, en una cohorte al diagnóstico**
Arana-Trejo RM, Ignacio-Ibarra G, Saldivar I, Sánchez-Lavariaga B, Lugo Y, Castellanos-Galán J, Solís-Anaya L, Rivas-Llamas R, García M, Valdés-Cerda C, Cruz-Rico J, Rodríguez-Carrillo J, Hernández MP, Hernández N
- S138 A1157 Determinación de CD38, Zap70 y p53 y su asociación con la respuesta al tratamiento en pacientes con leucemia linfocítica crónica**
Montiel-Cervantes LA, Ortiz-Ramírez QM, Vela-Ojeda DJ, Reyes-Maldonado DE
- S139 A1183 Papel del componente mesenquimal en la biología de las células troncales hematopoyéticas de leucemia mieloide crónica**
Carrasco-Colín KL, Flores-Figueroa E, Aguilar-Núñez R, Ayala-Sánchez M, Chávez-González A
- S141 A1203 Respuesta molecular con terapia triple en pacientes con leucemia mieloide crónica**
López-Arroyo JL, Rico-Ramos HJ, Portillo-García ML

Presentaciones en cartel

- S142 A1011 El ruxolitinib puede disminuir la esplenomegalia de los pacientes con mielofibrosis secundaria a leucemia mielomonocítica crónica: informe de un caso**
Ruiz-Argüelles GJ, Ruiz-Delgado GJ, Galo-Hooker E, Sánchez-Sosa S, Velázquez-Sánchez De Cima S, Zamora-Ortiz G
- S142 A1025 Evaluación del apego al tratamiento y su impacto en la evolución de los pacientes con leucemia mieloide crónica en un centro de referencia en México**
Cantú-Rodríguez OG, Sánchez-Cárdenas M, Gutiérrez-Aguirre CH, Jaime-Pérez JC, Mancias-Guerra MDC, González-Llano O, Hawing-Zárate JA, Pequeño-Luévano MP, Gómez-Almaguer D
- S143 A1029 La combinación de nilotinib más interferón alfa pegilado es eficaz en el tratamiento de mantenimiento de la crisis blástica linfóide de la leucemia mieloide crónica: informe de un caso**
Best-Aguilera CR, Robles-Rodríguez A, García-Balderrama JA, Martínez-Coronel J, Ramírez-López AN, Fernández-Figueroa
- S144 A1035 Respuesta citogenética en leucemia mielocítica crónica tratada con imatinib medida en cualquier momento del tratamiento y su relación con la supervivencia libre de progresión**
Best-Aguilera CR, Moreno-Hernández MC, Robles-Rodríguez A, Martínez-Coronel J, Ramírez-López AN, García-Balderrama JA, Fernández-Figueroa YM
- S144 A1038 Respuesta citogenética temprana y su correlación con la respuesta molecular en pacientes con leucemia mieloide crónica tratados con inhibidores de tirosina cinasa**
Arana-Trejo RM, Ignacio-Ibarra G, Saldivar I, Sánchez-Lavariaga B, Lugo Y, García M, Rivas-Llamas R, Cruz-Rico J, Solís-Anaya L
- S145 A1073 Eficacia clínica de dasatinib en pacientes con leucemia mieloide crónica en fase avanzada resistente a imatinib**
Báez-De La Fuente E, Baltazar-Arellano S, Hernández-Valdés R
- S146 A1092 Datos epidemiológicos y evaluación de la respuesta al tratamiento en pacientes con leucemia mieloide crónica con inhibidores de tirosina cinasa en el Centro Médico Nacional de Occidente**
Ibarra-Hernández A, Sosa-Quintero LS, Garcés-Ruiz OM, Aguilar-López LB, Rubio-Jurado B, Vega-Ruiz A
- S147 A1097 Asociación entre la cantidad de células t reguladoras naturales y la remisión en leucemia mieloide crónica tratada con imatinib: resultados preliminares del Instituto Nacional de Cancerología**
Sánchez-Guerrero SA, Hernández-Alcántara AE, Césarman-Maus NG, Herrera-González N, Espinosa-Bautista K, Cruz-Velázquez J, Cervera-Ceballos E
- S148 A1135 Monitoreo cardiológico en pacientes con leucemia mieloide crónica resistentes a imatinib tratados con inhibidores de cinasa de tirosina de segunda generación**
Ayala-Sánchez M, González K, Ávila E, Barón C, Aquino X, Domínguez J, Vela J
- S148 A1136 Leucemia prolinfocítica crónica: reporte de un caso**
Scherling-Ocampo AA, Morales-Leyte AL, Demichelis-Gómez R, Lome-Maldonado C
- S149 A1185 Dasatinib para el tratamiento de crisis blástica con presentación en sistema nervioso central, en el caso de leucemia mielocítica crónica resistente a imatinib. Reporte de un caso pediátrico**
López-Hernández G, Garrido-Hernández MA, López-Facio KL

- S150 A1186 Efecto in vitro de casiopeína III-EA en células primitivas hematopoyéticas de leucemia mieloide crónica**
Sandoval-Esquivel MA, Moreno-Lorenzana D, Centeno-Llanos S, Ruiz-Azuara L, Bravo-Gómez M, Aguilar-Núñez R, Ayala-Sánchez M, Mayani H, Chávez-González A

LEUCOCITOS INFLAMACIÓN E INMUNOLOGÍA

Presentaciones orales

- S151 A1155 Baja tasa de cumplimiento del lavado de manos en una Unidad de Hematología de un hospital general de Arequipa-Perú**
Málaga-Zenteno J, Estefanero-Meza, Suclla-Velásquez, Chaucayanqui-Gil, Herrera-González A, Leguía-Ramírez ML, Sanca-Valeriano SN, Valencia-Mercado

Presentaciones en cartel

- S151 A1021 Estudio en voluntarios sanos para determinar la bioequivalencia de dos formulaciones orales con metotrexato, Trixilem (Lemery) vs Ledertrexate (Wyeth)**
Tomey-Méndez O, Verdiz D
- S152 A1051 Implicación de la infección por parvovirus B-19 en la patogénesis de las púrpuras vasculares y trombocitopénicas inmunes en Yucatán, México**
González-Martínez P, Valadez-González N, Alonzo-Salomón G, Rosado-Paredes P, Quintal-Ortiz I, Moguel-Rodríguez W, Vera-Gamboa L, Pavía-Ruz N, Góngora-Biachi R
- S152 A1152 Respuesta al rituximab en pacientes adultos con trombocitopenia inmune**
Gutiérrez-Espindola G, Rodríguez-González OV, Guerrero-Rivera S, Gómez-Cortés SC, Pérez-Rocha F, Delgado-López N, Medrano-Contreras J, Ramos-Blas GJ, Terreros-Muñoz E, Hernández-Pérez C, Mendoza-Torres M, Meillón-García LA
- S153 A1184 Alteraciones morfológicas diversas y análisis inmunohistoquímico de las proliferaciones de células plasmáticas de comportamiento biológico incierto en biopsias de médula ósea de pacientes con VIH-SIDA**
Rosales-López D, Valdez-Lagunes DA, Amador-Medina LF, Villaseñor-Aguirre M, Morales-Leyte AL, Demichelis-Gómez R, Pérez-Jacobo LF, Lome-Maldonado C

LINFOMAS Y MIELOMAS

Presentaciones orales

- S155 A1072 GPX3 como biomarcador de quimiorresistencia primaria en linfomas difusos de células grandes b previo al tratamiento**
Villela-Martínez L, Baltazar S, Fajardo O, Hernández JA, León D, Hernández R, Rojo R, Castellón S, Bernal J, García-Varela R, López-Sánchez RDC
- S155 A1096 Factor tisular y neoplasias hematológicas**
Césarman-Maus G, Braggio E, Lome C, Morales-Leyte A, Fonseca R
- S156 A1129 Epidemiología de los últimos 20 años de las patologías hematológicas en el sureste de México en la población derechohabiente del ISSSTE**
Herrera-Aguilar AA, Pérez-Parra CC, Trejo-Tejero R, Martínez-Campos C, Mis-Paredes R, Vargas-Correa J, Morales-Adrián JD
- S157 A1140 Mieloma múltiple. Experiencia del Instituto Nacional de Cancerología**
Espinoza-Zamora JR, Grimaldo-Gómez FA, Acosta-Maldonado BL, Cervera-Ceballos EE, Candelaria-Hernández MG, Valero-Saldaña LM, Zurita-Martínez H, Sosa-Espinoza A, Espinoza-Zamora VJ, Labardini-Méndez JR
- S157 A1151 Análisis factorial de hallazgos bioquímicos, hematológicos y la escala ISS en pacientes con mieloma múltiple de novo**
Reyes-Atrisco MDS, Ramos-Peñañiel C, García-Castillo JA, Ventura-Enríquez Y
- S158 A1162 Concentraciones elevadas de MIC A y MIC B solubles en pacientes con linfoma: un posible mecanismo de evasión antitumoral**
Pérez-Retiguin FDC, Montiel-Cervantes L, Vela-Ojeda J, Reyes-Maldonado E, Jiménez-Zamudio LA, García-Latorre E, Vallejo K, Silva-Ruacho R, Caballero H, Rodríguez G, García-Chávez J

Presentaciones en cartel

- S159 A1006 En búsqueda del efecto de injerto alogénico contra mieloma: experiencia en una sola institución**
Ruiz-Arguëlles GJ, Galo-Hooker E, Ruiz-Delgado GJ, Zamora-Ortiz G, Velázquez-Sánchez de Cima S
- S159 A1009 Amiloidosis de cadenas ligeras, primaria y generalizada en México: experiencia de 30 años en una sola institución**
Ruiz-Arguëlles GJ, Hernández-Reyes J, Galo-Hooker E, Ruiz-Delgado GJ
- S160 A1017 Linfoma no Hodgkin NK blástico cutáneo, una variante poco frecuente: reporte de un caso**
Zagoya-Martínez P, Vidal-Vidal JA
- S160 A1018 Granulomatosis linfomatoide pulmonar, una variante poco frecuente de linfoma no Hodgkin de célula grande: reporte de un caso**
Zagoya-Martínez P, Vidal-Vidal JA, Toledo-Estrada J

- S161 A1030 Ciclofosfamida fraccionada, dosis bajas de dexametasona, talidomida y claritromicina como tratamiento en mieloma múltiple, eficacia y seguridad**
Best-Aguilera CR, Ramírez-López AN, Martínez-Coronel J, García-Balderrama JA, Fernández-Figueroa YM, Godínez-González CF, Lomelí A, Robles-Rodríguez A
- S162 A1031 Experiencia en linfoma en el Hospital General de Occidente en Guadalajara, Jalisco**
Best-Aguilera CR, García-Balderrama JA, Robles-Rodríguez A, Martínez-Coronel J, Ramírez-López AN, Fernández-Figueroa YM
- S162 A1049 Características de pacientes con linfoma de Hodgkin y virus de Epstein-Barr**
Olguín-Ramírez LA, Jaime-Pérez JC, Rodríguez-Martínez M, Alvarado-Bernal Y, Gómez-Almaguer D
- S163 A1050 Tratamiento con la combinación de talidomida y dexametasona en pacientes con diagnóstico reciente de mieloma múltiple: experiencia de una institución de México**
Amador-Medina LF, Martínez-Baños D, Aguayo-González A
- S163 A1052 Infiltración de líquido cefalorraquídeo por neoplasia de células plasmáticas. Reporte de un caso**
Galván-López I, Couary-Aguilera P, Jiménez-Santana MG, Terrazas-Marín R, Martínez-Baños D, Tuna-Aguilar E
- S164 A1063 Los esquemas con bortezomib mejoran la respuesta y la calidad de vida en los pacientes con mieloma múltiple del Hospital de Especialidades, ISSSTEP**
Zagoya-Martínez P, Vidal-José Alfredo V
- S165 A1065 Incidencia de linfoma Hodgkin y no Hodgkin en la población de pacientes del Hospital de Especialidades ISSSTEP, experiencia de 12 años**
Zagoya-Martínez P, Vidal-José Alfredo V
- S166 A1076 Leucemia linfocítica crónica en asociación con linfoma de células del manto. Reporte de un caso**
Tuna-Aguilar E J, Couary-Aguilera P, Barrera-Lumbreras G, Galván-López I, Guadarrama-Beltrán E, Morales-Leyte AL, Lome-Maldonado C
- S166 A1083 Coexistencia de macroglobulinemia de Waldstrom y mieloma múltiple. Reporte de caso**
Báez-de la Fuente E, Vela-Ojeda DJ, Carrizales-Villarreal DJA, Hernández-Valdés DR
- S167 A1090 Amiloidosis sistémica. Descripción clínico-patológica de un caso**
Báez-de la Fuente E, Carrizales-Villarreal DJA, Hernández-Martínez DSJ, De León-Cantú RE
- S168 A1091 Neoplasia de células dendríticas plasmocitoides blásticas. Reporte de caso**
Báez-De La Fuente E, Castelán-Maldonado E, De León-Cantú RE, Carrizales-Villarreal JA, Hernández-Valdés R, Baltazar-Arellano S
- S169 A1100 Mieloma múltiple Igd-lambda: reporte de un caso clínico**
Martínez-González OL, Reyes-López MA, Valdés-Galván MJ, Salazar-Riojas R, Gutiérrez-Aguirre CH, Hawing-Zárate JA, Gómez-Almaguer D
- S170 A1101 Análisis de la frecuencia de inmunoglobulinas secretadas en pacientes con mieloma múltiple en un hospital del noreste de México**
Martínez-González OL, Reyes-López MA, Valdés-Galván MJ, Salazar-Riojas R, Gutiérrez-Aguirre CH, Hawing-Zárate JA, Gómez-Almaguer D
- S170 A1105 Tumor sincrónico (sarcoma granulocítico más linfoma no-Hodgkin de células t CD4+/C8-), reporte de un caso y revisión de la bibliografía**
Hernández-Redondo HM, Rivas-Vera S
- S171 A1107 Destino de los pacientes con mieloma múltiple mayores de 65 años con esquemas con y sin bortezomib**
Alvarado-Ibarra M, López-Hernández M, Hernández-Ruiz E, Briones-Cerecero JR
- S171 A1125 Linfoma T/NK extranasal asociado con VIH**
Jiménez-Ochoa MA, Sosa-Quintero LS, Garcés-Ruiz OM, Vega-Ruiz A, Aguilar-López L, Rubio-Jurado B, Palacios-Ramos A, Miranda-Ruvalcaba C, Pérez-Mar NP, Ibarra-Hernández A, González-Moncada AI, Guerrero-Martínez AI, Díaz-Ruiz R
- S172 A1133 Gemcitabina-vinorelbina-dexametasona como tratamiento de salvamento en pacientes con enfermedad de Hodgkin y linfomas no Hodgkin resistentes o recurrentes**
Rosas-Cabral A, Pérez-Ramírez ODJ, Loarca-Piña L
- S173 A1138 Linfoma primario de sistema nervioso central. Reporte de caso y revisión de la bibliografía**
Hernández-Redondo HM, Terrazas-Hoyos A, Myrna C, Labardini-Méndez J
- S173 A1147 Sarcoma de células dendríticas foliculares. Reporte de dos casos en el Instituto Nacional de Cancerología**
De la Torre-Luján AHF, Rentería-Castillo E, Avilés-Salas A, Rivas-Vera S
- S174 A1166 Respuestas obtenidas con BEACOPP modificado versus mine como segunda línea de tratamiento en pacientes con linfoma de Hodgkin resistente o en recaída a esquema EVBD**
Pérez-Retiquin FDC, Silva-Ruacho R, Vela-Ojeda J, Montiel-Cervantes L, León C, Tevera M
- S175 A1167 Linfoma primario mediastinal de células grandes B: presentación de un caso y revisión de la bibliografía**
De La Torre-Luján AHF, Candela-Hernández DM, Avilés-Salas DA, Labardini-Méndez DJ
- S176 A1178 Linfoma pulmonar primario y síndrome de Sjögren: presentación de un caso y revisión de la bibliografía**
Herrero-Maceda MDR, Peña-Chávez D, Alcántara-Arreola I, Pérez-Zincer DF
- S176 A1187 Enfermedad de Castleman en un paciente con osteogénesis imperfecta: presentación de un caso**
Martínez-Hernández RA, Cuevas-Escamilla JE, Alemán-García A, Salinas-Treviño JA
- S177 A1192 Infección por citomegalovirus como causa de pancitopenia en un paciente con linfoma no Hodgkin e infección por VIH**
Maldonado-López CDJ, Hernández-Redondo DHM, Candelaria-Hernández DMG, Labardini-Méndez JR
- S178 A1195 Linfoma extranodal de células asesinas naturales tipo nasal: informe de siete casos y tratamiento con protocolo modificado Smile en el Hospital General María Ignacia Gandulfo de Comitán, Chiapas**
Nájera-Luengo A

- S178 A1196 Linfoma de Hodgkin e infección por Mycobacterium tuberculosis en el sistema nervioso central. Reporte de un caso en el Instituto Nacional de Cancerología**
Urbalejo-Ceniceros VI, Rivas-Vera S, Pérez-Camargo DA

MEDICINA TRANSFUSIONAL

Presentaciones orales

- S180 A1061 Hiperparatiroidismo secundario inducido por plaquetoféresis en donadores, como resultado de la quelación de los cationes divalentes por el citrato**
Zapata-Canto NP, Tolentino-Dolores M, Barbosa-Ibarra A, Volkow-Fernández P, Labardini J, Zamora-Sánchez L, Alonso-López A, Rivas-Pichón E, Buendía-Gómez L, Damián-Yañez D, Ángel-Ortiz C, Sámano-Sámano R, Morales R, Schnaas L, Sánchez-Guerrero S
- S180 A1108 Estudio molecular en la isoimmunización concurrente al antígeno plaquetario HP15A y al antígeno eritrocitario RHD**
Rosenfeld-Mann DEC F, Baptista-González DHA, Trueba-Gómez QR, Coeto-Barona BGC, Bouchan Valencia MC

Presentaciones en cartel

- S182 A1024 Evaluación de la prescripción inadecuada de transfusión sanguínea en un hospital de referencia del Noreste de México**
Cantú-Rodríguez OG, Sánchez-Cárdenas M, Gutiérrez-Aguirre CH, Jaime-Pérez JC, González-Llano O, Mancias-Guerra MDC, Hawing-Zárate JA, Gómez-Almaguer D
- S182 A1056 Interpretación del control microbiológico de los hemocomponentes y de células progenitoras hematopoyéticas en el Instituto Nacional de Cancerología (INCAN)**
Sánchez-Guerrero SA, Hernández-López A, Hernández-Alcántara AE, Barbosa-Ibarra AA, Velázquez-Acosta C
- S183 A1066 Correlación entre las concentraciones de ferritina sérica y la cantidad de transfusiones en pacientes con enfermedades hematológicas**
Flores-Jiménez JA, Saldaña-Vázquez R, Ceballos-López AA, Gutiérrez-Aguirre CH, Cantú-Rodríguez OG, Gómez-Almaguer D
- S184 A1114 Experiencia con G-CSF biosimilares para movilización de CD34+ de células hematoprogenitoras en sangre periférica: estudio en un centro de hematología**
Valdés-Galván M J, Cepeda-Cepeda MG, Salazar-Riojas R, Méndez-Ramírez N, Reyes-López MA, Ceballos-López AA, Flores-Jiménez JA, Jaime-Pérez JC, Gómez-Almaguer D
- S184 A1149 Genotipificación de diversos grupos sanguíneos en donadores recurrentes. Primer reporte**
Trueba-Gómez R, Baptista-González DHA, Rosenfeld-Mann DF, Ibarra-Zúñiga QLA, Bouchan-Valencia MECP, Coeto-Barona BGC

TRASPLANTES

Presentaciones orales

- S186 A1014 La cantidad de células alogénicas CD34 viables trasplantadas tiene relación con la enfermedad de injerto contra huésped**
Ruiz-Argüelles GJ, Tenorio-Rojo A, Rodríguez-Morales U, Zamora-Ortiz G, Velázquez-Sánchez de Cima S, González-Cortés A, Ruiz-Delgado GJ
- S186 A1074 Estudio comparativo de pacientes pediátricos con anemia aplásica adquirida tratados con trasplante de células progenitoras hematopoyéticas alogénico o inmunosupresión**
Jiménez-Hernández E, Dueñas-González MT, Tiznado-García HM, Ortiz-Torres G, Núñez-Villegas NN, Sánchez-Jara B, Berges-García A, Pérez-Casillas R, Franco-Ornelas S, Fernández-Castillo G, Martínez-Villegas O, López-Hernández MA, Mejía-Arenguré JM
- S187 A1087 Impacto de la quimioterapia y G-CSF genérico en la movilización de progenitores hematopoyéticos en pacientes con neoplasias hematológicas y enfermedades autoinmunes incluida la diabetes mellitus tipo 1**
Ceballos-López AA, Gómez-de León A, Flores-Jiménez JA, Cantú-Rodríguez OG, Salazar-Riojas R, Cepeda-Cepeda MG, Valdés-Galván MJ, Méndez-Ramírez N, Gómez-Almaguer
- S188 A1146 Régimen de acondicionamiento con cisplatino (PEAM) vs BEAM y rescate con trasplante autólogo de células progenitoras hematopoyéticas en linfomas**
Valero-Saldaña LM, Zurita-Martínez H, Espinoza-Zamora JR, Acosta-Maldonado BL, Rivera-Fong L, Labardini-Méndez JR
- S188 A1180 Trasplante alogénico con BUCY2 reducido y médula ósea estimulada en pacientes con síndrome mielodisplásico**
León-Rodríguez E, Guzmán-Urbe P, Pérez-Álvarez SI, Castro-Sánchez A, Neme-Yunes Y, Espinosa-Poblano I, Velázquez-González A

Presentaciones en cartel

- S189 A1004 Profilaxis anti-convulsiva en pacientes con trasplante de médula ósea empleando en el acondicionamiento dosis altas de busulfán**
Ruiz-Argüelles GJ, Gómez-Almaguer D, Steensma D
- S190 A1007 ¿Los resultados de los trasplantes de células hematopoyéticas alogénicas con el método mexicano de acondicionamiento no ablativo son similares en pacientes mayores o menores de 60 años?**
Ruiz-Argüelles GJ, Zamora-Ortiz G, Velázquez-Sánchez de Cima S, Vargas-Espinosa J

- S190 A1008 Trasplantes de células hematopoyéticas autólogas en pacientes mayores o menores de 60 años empleando como acondicionamiento dosis altas de melfalán endovenoso**
Ruiz-Argüelles GJ, Vargas-Espinosa J, Velázquez-Sánchez de Cima S, Zamora-Ortiz G
- S191 A1013 Segundas neoplasias malignas en pacientes supervivientes de trasplantes de células hematopoyéticas alogénicas. Experiencia de 16 años en dos instituciones**
Ruiz-Argüelles GJ, Zamora-Ortiz G, Velázquez-Sánchez de Cima S, Gutiérrez-Aguirre CH, Gómez-Almaguer D
- S191 A1016 Calidad de vida en pacientes con leucemia aguda sometidos a trasplante de médula ósea alogénica empleando acondicionamiento de intensidad reducida**
Ruiz-Argüelles GJ, González-Ramírez M, Miravete-Lagunes K, Rodríguez-Morales U, Tenorio-Rojo A, Gómez-de León A, Zamora-Ortiz G, Velázquez-Sánchez de Cima S, Ruiz-Delgado GJ, Gómez-Almaguer D
- S192 A1037 Evaluación de la seguridad y efectividad de alemtuzumab en la prevención de la enfermedad injerto contra huésped en trasplante alogénico de células hematopoyéticas**
Gutiérrez-Aguirre CH, García-Sepúlveda RD, Cantú-Rodríguez OG, Flores-Jiménez JA, González-Llano O, Jaime-Pérez JC, Mancias-Guerra C, Gómez-Almaguer D
- S193 A1047 Trasplante autólogo linfoblástico para enfermedades autoinmunes, utilizando un esquema inmunosupresor triple**
Morales-Maravilla A, Pérez-Figueroa C
- S193 A1081 Eficacia de pegfilgrastim vs filgrastim en la movilización de células progenitoras hematopoyéticas de médula ósea a sangre periférica**
Alvarado-Ibarra M, López-Hernández M, Hernández-Ruiz E
- S194 A1118 Comparación de dos métodos de descongelación en unidades de células hematoprogenitoras de sangre periférica usadas para trasplante**
Cepeda-Cepeda MG, Salazar-Riojas R, Canales-Ortiz MY, Mayagoitia-Fragoso MT, Mancias-Guerra C, Méndez-Ramírez N, Reyes-López MA, Gómez-Almaguer D
- S194 A1121 Efecto de la movilización sobre las células T CD8+ y la contribución de éstas en el control del desarrollo de EICH**
Gutiérrez-Hoya A, López-Santiago R, Montiel-Cervantes L, Sandoval-Borrego D, Vela-Ojeda J, Moreno-Lafont M
- S195 A1137 Influencia de factores neonatales en la calidad de las unidades de células de cordón umbilical almacenadas en el Banco Altruista Mexicano de Células de Cordón Umbilical**
Pérez-Villagómez F, Vázquez-AA, Rodríguez UD, Sánchez GE, Solís ME, Flores AH, Gorodezky C
- S196 A1150 Donación de sangre de cordón umbilical en México: causas de baja**
Montaño-Figueroa EH, Ramírez-Pérez S, Rojo-Medina J
- S196 A1154 Trasplante de células precursoras hematopoyéticas en tres pacientes con síndrome de Wiskott Aldrich. Experiencia de una institución**
Pompa-Garza MT, González-Villarreal MG, Sandoval-González AC, Hernández R
- S197 A1173 Tratamiento de la mucositis oral con factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos en pacientes con trasplante de células progenitoras hematopoyéticas en el INCAM**
Zurita-Martínez H, Rivera-Fong L, Espinoza-Zamora JR, Valero-Saldaña LM, Labardini-Méndez JR
- S198 A1177 Efectos de una evacuación e intervención psicológica en pacientes sometidos a trasplante hematopoyético de células madre**
Rivera-Fong L, Riveros-Rosas A, Valero-Saldaña LM, Zurita-Martínez H, Rojas-Castillo E
- S198 A1182 Análisis de costos del trasplante de células progenitoras hematopoyéticas en pacientes adultos: experiencia del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán**
León-Rodríguez E, Guzmán-Urbe P, Pérez-Álvarez SI, Casares-Elcoro L
- S199 A1190 Anemia aplásica posterior a radioterapia para cáncer testicular tratada con trasplante alogénico de médula ósea. Reporte de un caso y revisión de la bibliografía**
Chávez-Trillo C, Guzmán-Chores L, Hernández-Caballero A, Solís-Anaya L

ADENDUM

- S200 Subtipificación de los linfomas/leucemias de células B pequeñas**
Alejandra Zárate Osorno
- S202 Treatment advances in acute promyelocytic leukemia**
Bruno C. Medeiros, MD
- S206 Tratamiento de leucemia linfoblástica aguda del adulto**
Juan Fernando Pérez Rocha
- S210 Unraveling the molecular pathophysiology of myelodysplastic syndromes**
Rafael Bejar MD, PhD

Nota

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

Notice

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

¿Es necesario el trasplante de médula ósea en el tratamiento de la leucemia mieloide aguda?

Guillermo J Ruiz-Argüelles, Guillermo J Ruiz-Delgado, Javier Garcés-Eisele

La respuesta a esta pregunta es: sí, en muchos casos. Más de 250,000 pacientes con leucemia aguda mieloblástica se diagnostican cada año en todo el mundo y a pesar de los avances que se han dado en el tratamiento de la enfermedad, 66% de los adultos jóvenes y 90% de los adultos añosos fallecen por el padecimiento. La mediana de edad de aparición de la leucemia aguda mieloblástica se ha incrementado en los últimos años y es ahora de 72 años,¹ lo que complica las decisiones del tratamiento.

El trasplante de células hematopoyéticas es una de las terapias post-remisión que debe considerarse en algunos pacientes con leucemia aguda mieloblástica. La clasificación genética-molecular de las leucemias agudas mieloblásticas supone tres grupos de riesgo: alto, intermedio o bajo. En términos generales, los pacientes con leucemia aguda mieloblástica de riesgo alto tienen monosomía de los cromosomas 5 o 7 o cariotipos complejos, los de riesgo intermedio tienen cariotipo normal o trisomía 8 y los de riesgo bajo tienen PML/RARa, AML1/ETO o inv 16. En pacientes mexicanos se ha demostrado la utilidad de estos marcadores genéticos-moleculares en la definición del riesgo de pacientes con leucemia aguda mieloblástica. La Figura 1 muestra la supervivencia global de pacientes

mexicanos con leucemia aguda mieloblástica clasificados por medio de marcadores moleculares. Recientemente, para pacientes con cariotipos normales, se ha mostrado que son útiles los marcadores c-KIT, FLT3-ITD, CEBPA y NPM1.³

Tratamiento post-remisión en leucemia aguda mieloblástica:

a) Leucemia aguda mieloblástica de riesgo bajo:

Una vez lograda la remisión de la leucemia, el tratamiento postremisión debe elegirse de acuerdo con el grupo de riesgo al que pertenece el paciente: los pacientes con leucemia aguda mieloblástica de riesgo bajo deben recibir dosis altas de citarabina como consolidación; estos pacientes no se benefician de trasplante de células hematopoyéticas autólogas o alogénicas y su posibilidad de supervivencia prolongada es del orden de 60%.

b) Leucemia aguda mieloblástica de riesgo intermedio o alto:

Los pacientes con leucemia aguda mieloblástica de riesgo intermedio o alto, idealmente deben recibir trasplante de células hematopoyéticas porque con quimioterapia sola la posibilidad de supervivencia prolongada es del orden de 20%. Los pacientes con un donador HLA compatible deben recibir un trasplante de CTH alogénicas, en tanto que los que no tienen donador pueden beneficiarse de un trasplante de CTH autólogas. La posibilidad de supervivencia prolongada de un paciente con leucemia aguda mieloblástica de riesgo intermedio o alto sometido a trasplante de CTH autólogas es del orden de 40-50%, en tanto que si el trasplante es de CTH alogénicas es mayor (50 a 80%). En el caso de los trasplantes de CTH alogénicas, los esquemas de acondicionamiento de intensidad reducida

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

Correspondencia: gruiz1@clinaruiz.com

www.nietoeditores.com.mx

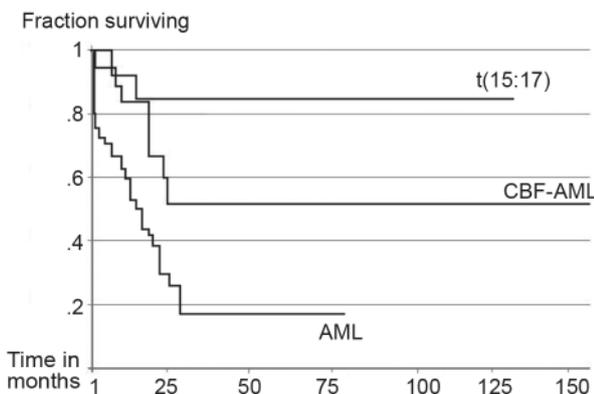


Figura 1. Supervivencia global de pacientes mexicanos con leucemia aguda mieloblástica con translocación 15:17, con inv16 o translocación 8:21 (CBF-AML) ó sin estas alteraciones genéticas (AML). Tomado de la referencia 2.

se asocian con resultados similares a los obtenidos con esquemas mieloablativos convencionales.³⁻⁶ Si bien las recaídas leucémicas son más frecuentes en trasplantes de intensidad reducida, la mortalidad temprana y relacionada con el trasplante es mayor en esquemas convencionales por lo que los resultados a largo plazo son muy similares. Con base en estos datos y los costos de los trasplantes convencionales y los de intensidad reducida, nosotros⁴ y otros autores⁷ preferimos los trasplantes de intensidad reducida, incluso en pacientes con leucemia aguda mieloblástica elegibles para trasplantes convencionales. El costo promedio de un trasplante de CTH alogénicas con acondicionamiento de intensidad reducida es, en nuestra experiencia, con el “método mexicano” de 20 mil dólares americanos.⁶ Los resultados de los trasplantes de CTH alogénicas son mejores si los pacientes con leucemia aguda mieloblástica se trasplantan en primera remisión en comparación con quienes se trasplantan en remisiones posteriores o con actividad leucémica.⁵

Los trasplantes de CTH de donadores compatibles no emparentados (*matched unrelated donors*, MUD) son más complicados, más caros y requieren un registro de donadores bien desarrollado y los resultados a largo plazo son, en general, menos buenos que los obtenidos de hermanos HLA idénticos o compatibles.¹ Los trasplantes de células hematopoyéticas compatibles de cordón umbilical se asocian con supervivencias globales menores que las logradas con los trasplantes de hermanos compatibles⁸ y los trasplantes de células hematopoyéticas haploideénticas

tienen resultados a largo plazo similares a los obtenidos con células hematopoyéticas placentarias.^{1,9} Dado que la morbilidad y mortalidad y los costos de los trasplantes de donadores no emparentados (MUD o cordones umbilicales) y los trasplantes de donadores haploideénticos, y que los resultados a largo plazo de estos trasplantes son menos buenos que los de donadores hermanos compatibles, es necesario tener mucha precaución para indicar estos procedimientos de reconstitución hematológica. El Cuadro 1, adaptado de la referencia 1, resume las indicaciones de los trasplantes con células hematopoyéticas alogénicas en pacientes jóvenes con leucemia aguda mieloblástica en primera remisión, de acuerdo con el grupo de riesgo citogenético-molecular.

Tabla 1. Indicaciones para trasplante de células hematopoyéticas alogénicas en pacientes jóvenes con leucemia aguda mieloblástica en primera remisión.

Riesgo	Hermano idéntico ó compatible	MUD, haploideéntico ó cordón
Bajo, excepto:	No	No
c-KIT	Si	Posible
Intermedio, excepto:	Si	Posible
NPM1 ⁺ /FLT3-ITD ⁻	Posible	No
CEBPA ⁺ /FLT3-ITD ⁻	Posible	No
FLT3-ITD ⁺	Si	Si
Alto	Si	Si

Adaptada de la referencia 1. MUD = *matched unrelated donor* (donador compatible no emparentado)

Es muy claro que para definir con precisión las indicaciones del tipo de trasplante de células hematopoyéticas en pacientes con leucemia aguda mieloblástica, es crítico definir el grupo de riesgo al que pertenece cada paciente, de acuerdo no sólo con la edad o la variedad morfológica de la leucemia, sino también con estudios de citogenética y marcadores moleculares con el fin de ofrecerle la mejor opción terapéutica. El Cuadro 2 incluye algunos de los marcadores moleculares y genéticos con mayor significado pronóstico en pacientes con leucemia aguda mieloblástica.¹⁰⁻²³ En condiciones ideales, en todo paciente con leucemia aguda mieloblástica debieran buscarse estos marcadores en el momento del diagnóstico para definir, con precisión, el tipo de tratamiento post-remisión y el pronóstico.

Tabla 2. Algunos marcadores genéticos y moleculares con significado pronóstico en pacientes adultos con leucemia aguda mieloblástica (10-22). leucemia aguda mieloblástica = leucemia aguda mieloblástica.

Marcador	Riesgo	Frecuencia en leucemia aguda mieloblástica
PML / RARa	Favorable	12-15% (*)
AML1 / ETO	Favorable	7-8%
INV16	Favorable	7-9%
cKIT	Desfavorable	5%
CEBPA	Favorable	8%
NPM1	Favorable	25-35%
FLT3-ITD	Desfavorable	18-20%
BCR / ABL1	Desfavorable	0.8-1.2%

(*) En México esta cifra es hasta del 25% (23)

Es indudable que el trasplante de células hematopoyéticas continúa siendo un recurso curativo para pacientes con leucemia aguda mieloblástica de riesgo intermedio o alto y para pacientes de riesgo bajo quienes han sufrido una recaída. Los pacientes de riesgo alto e intermedio son aptos para trasplante lo más pronto posible, luego de la primera remisión. La elección del tipo de trasplante se deberá siempre individualizar, tomando en cuenta las condiciones clínicas del paciente, su perfil de riesgo, la disponibilidad de un donador compatible y las posibilidades económicas.

REFERENCIAS

- Rowe JM, Tallman MS. How I treat acute myeloid leukemia. *Blood* 2010;116:3147-3156.
- Ruiz-Delgado GJ, Macías-Gallardo J, Lutz-Presno J, Garcés-Eisele J, Hernández-Arizpe A, Montes-Montiel M, Ruiz-Argüelles GJ. Core binding factor acute myeloid leukemia (CBF-AML) in México: A single institution experience. *Rev Invest Clin Méx* 2011;63:25-30.
- Gómez-Almaguer D, Flores-Jiménez JA, Cantú-Rodríguez OG, Gutiérrez-Aguirre CH. Utilidad del trasplante de células hematopoyéticas en la leucemia aguda mieloblástica. *Rev Hematol Méx* 2012;13:74-79.
- Ruiz-Argüelles GJ, Gómez-Almaguer D, Gómez-Rangel JD, Vela-Ojeda J, Cantú-Rodríguez OG, Jaime-Pérez JC, González-Llano O, Herrera-Garza JL. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation with non-myeloablative conditioning in patients with acute myelogenous leukemia eligible for conventional allografting: A prospective study. *Leukemia Lymphoma* 2004;45:1191-1195.
- Gutiérrez-Aguirre CH, Cantú-Rodríguez OG, González-Llano O, Salazar-Riojas R, González-Martínez O, Jaime-Pérez JC, Ruiz-Argüelles GJ, Gómez-Almaguer D. Non-myeloablative hematopoietic stem cell transplantation is of limited value in advanced or refractory acute myeloblastic leukemia. The Mexican experience. *Hematology* 2007;12:193-197.
- Ruiz-Delgado GJ, Ruiz-Argüelles GJ. A Mexican way to cope with stem cell transplantation. *Hematology* 2012;17(Suppl 1):195-197.
- Bornhäuser M, Kienast J, Trenschele R et al. Reduced-intensity conditioning versus standard conditioning before allogeneic haemopoietic cell transplantation in patients with acute myeloid leukaemia in first complete remission: a prospective, open-label randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2012;13:1035-1044.
- Ruiz-Delgado GJ, Mancías-Guerra C, Macías-Gallardo J, González-Llano O, Hernández-Arizpe A, Rodríguez-Romo LN, Martínez-Cabriales SA, Gómez-Almaguer D, Ruiz-Argüelles GJ. Long term results of placental blood allografting using reduced-intensity conditioning: Multicenter experience in a developing country. *Hematology* 2011;16:155-159.
- Tarín-Arzaga LC, González-Llano O. Trasplante haploidéntico de células hematopoyéticas: ¿el límite de la incompatibilidad? *Rev Hematol Méx* 2012;13:1-3.
- Garcés-Eisele J. Molecular biology strategies to detect residual disease. *Hematology* 2012;17 (Suppl 1):66-68.
- Langabeer SE, Walker H, Rogers JR, Burnett AK, Wheatley K, Swirsky D, Goldstone AH, Linch DC. Incidence of AML1/ETO fusion transcripts in patients entered into the MRC AML trials. MRC Adult Leukaemia Working Party. *Br J Haematol* 1997;99:925-928.
- Yan M, Kanbe E, Peterson LF, Boyapati A, Miao Y, Wang Y, Chen IM, Chen Z, Rowley JD, Willman CL, Zhang DE. A previously unidentified alternatively spliced isoform of t(8;21) transcript promotes leukemogenesis. *Nat Med* 2006;12:945-949.
- Grimwade D, Walker H, Oliver F, Wheatley K, Harrison C, Harrison G, Rees J, Hann I, Stevens R, Burnett A, Goldstone A. The importance of diagnostic cytogenetics on outcome in AML: analysis of 1,612 patients entered into the MRC AML 10 trial. The Medical Research Council Adult and Children's Leukaemia Working Parties. *Blood* 1998;92:2322-2333.
- Slovak ML, Kopecky KJ, Cassileth PA, Harrington DH, Theil KS, Mohamed A, Paietta E, Willman CL, Head DR, Rowe JM, Forman SJ, Appelbaum FR. Karyotypic analysis predicts outcome of preremission and postremission therapy in adult acute myeloid leukemia: a Southwest Oncology Group/Eastern Cooperative Oncology Group Study. *Blood* 2000;96:4075-4083.
- Grimwade D, Hills RK, Moorman AV, Walker H, Chatters S, Goldstone AH, Wheatley K, Harrison CJ, Burnett AK; National Cancer Research Institute Adult Leukaemia Working Group. Refinement of cytogenetic classification in acute myeloid leukemia: determination of prognostic significance of rare recurring chromosomal abnormalities among 5876 younger adult patients treated in the United Kingdom Medical Research Council trials. *Blood* 2010;116:354-365.
- Byrd JC, Mrózek K, Dodge RK, Carroll AJ, Edwards CG, Arthur DC, Pettenati MJ, Patil SR, Rao KW, Watson MS, Koduru PR, Moore JO, Stone RM, Mayer RJ, Feldman EJ, Davey FR, Schiffer CA, Larson RA, Bloomfield CD, Cancer and Leukemia Group B (CALGB 8461). Pretreatment cytogenetic abnormali-

- ties 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.
17. Lo-Coco F, Cuneo A, Pane F, Cilloni D, Diverio D, Mancini M, Testoni N, Bardi A, Izzo B, Bolli N, La Starza R, Fazi P, Iacobelli S, Piciocchi A, Vignetti M, Amadori S, Mandelli F, Pelicci PG, Mecucci C, Falini B, Saglio G; Acute Leukemia Working Party of the GIMEMA group. Prognostic impact of genetic characterization in the GIMEMA LAM 99P multicenter study for newly diagnosed acute myeloid leukemia. *Haematologica* 2008;93:1017-1024.
 18. Falini B, Mecucci C, Tiacci E, Alcalay M, Rosati R, Pasqualucci L, La Starza R, Diverio D, Colombo E, Santucci A, Bigerna B, Pacini R, Pucciarini A, Liso A, Vignetti M, Fazi P, Meani N, Pettrossi V, Saglio G, Mandelli F, Lo-Coco F, Pelicci PG, Martelli MF; GIMEMA Acute Leukemia Working Party. Cytoplasmic nucleophosmin in acute myelogenous leukemia with a normal karyotype. *N Engl J Med* 2005;352:254-266.
 19. Beghini A, Ripamonti CB, Cairoli R, Cazzaniga G, Colapietro P, Elice F, Nadali G, Grillo G, Haas OA, Biondi A, Morra E, Larizza L. KIT activating mutations: incidence in adult and pediatric acute myeloid leukemia, and identification of an internal tandem duplication. *Haematologica* 2004;89:920-925.
 20. Shimada A, Taki T, Tabuchi K, Tawa A, Horibe K, Tsuchida M, Hanada R, Tsukimoto I, Hayashi Y. KIT mutations, and not FLT3 internal tandem duplication, are strongly associated with a poor prognosis in pediatric acute myeloid leukemia with t(8;21): a study of the Japanese Childhood AML Cooperative Study Group. *Blood* 2006;107:1806-1809.
 21. Dufour A, Schneider F, Metzeler KH, Hoster E, Schneider S, Zellmeier E, Benthaus T, Sauerland MC, Berdel WE, Büchner T, Wörmann B, Braess J, Hiddemann W, Bohlander SK, Spiekermann K. Acute myeloid leukemia with biallelic CEBPA gene mutations and normal karyotype represents a distinct genetic entity associated with a favorable clinical outcome. *J Clin Oncol* 2010;28:570-577.
 22. Pabst T, Eyholzer M, Fos J, Mueller BU. Heterogeneity within AML with CEBPA mutations; only CEBPA double mutations, but not single CEBPA mutations are associated with favourable prognosis. *Br J Cancer* 2009;100:1343-1346.
 23. Ruiz-Argüelles GJ. Promyelocytic leukemia in Mexican mestizos. *Blood* 1997;89:348-349.

Estado actual del tratamiento de la leucemia mieloide crónica en México

Manuel Ayala

La leucemia mieloide crónica es un desorden clonal de la célula pluripotencial causada por Bcr-Abl, una cinasa de tirosina constitucionalmente activa, resultado de una translocación recíproca entre los cromosomas 9 y 22 denominado cromosoma Filadelfia,¹ y que da origen al oncogén quimérico BCR-ABL. Hay diferencias significativas con la leucemia mieloide crónica en México en comparación con los países del primer mundo. Primero, es la leucemia crónica más frecuente con una relación aproximada de 3 a 1 en comparación con la leucemia linfocítica crónica, mayor número de riesgos altos al diagnóstico, la incidencia de la enfermedad es menor a 1 por cada 100,000 habitantes-año y la mediana de edad al diagnóstico es, al menos, una década menor.

En México, la incidencia y prevalencia no son datos que se tengan de manera confiable, dada la ausencia de un registro nacional de la enfermedad; sin embargo, los hospitales institucionales de mayor concentración tienen datos confiables de acuerdo con su población de cobertura de atención y otros reportes de diversos centros a nivel nacional.

En los últimos quince años hubo avances significativos en la terapia de la leucemia mieloide crónica, con el desarrollo de la terapia de blanco molecular y los inhibidores de cinasa de tirosina que modificaron sustancialmente la evolución, supervivencia global y calidad de vida de los enfermos con leucemia mieloide crónica en cualquier fase, pero de manera muy significativa en la fase crónica, desde que en junio de 1998 se inició el desarrollo

de estudios clínicos con imatinib,² que resultó en la modificación del “patrón de referencia del tratamiento” hasta entonces conocido (interferón) sustituyéndolo por imatinib, una pequeña molécula inhibidor específico de Bcr-Abl, que ha mejorado de manera muy importante el pronóstico de pacientes con leucemia mieloide crónica y que, posteriormente, el desarrollo de nuevas moléculas para el manejo de los pacientes intolerantes o resistentes a imatinib, dieron por resultado los inhibidores de cinasa de tirosina de segunda (dasatinib, nilotinib y bosutinib) y tercera generación (ponatinib). Por ahora está demostrado que dasatinib y nilotinib son superiores a imatinib en los ensayos clínicos fase 3 de primera línea, en comparación con imatinib, con respuestas más rápidas y profundas en seguimiento a cuatro años (ENESTnd y DASISION).^{3,4} Sin embargo, en México sigue siendo el fármaco de primera elección para todas las fases de la enfermedad en la mayoría de las instituciones, a excepción del ISSSTE, PEMEX y obviamente a nivel privado. La explicación, que no justificación, para esta decisión es totalmente administrativa y se proyecta en términos de costos y del advenimiento de los genéricos de imatinib, que pronto estarán disponibles en México y que bajaran el costo de la atención de la leucemia mieloide crónica en las instituciones del sector salud. Por el momento es muy incierto precisar la repercusión del costo terapéutico de este manejo en cuanto a eficacia y seguridad. Sin embargo, otros países latinoamericanos ya han tenido dicha experiencia y los resultados obtenidos son inferiores al imatinib original.

Los resultados del ensayo clínico fase 1 con STI571 (imatinib) efectuado en pacientes con leucemia mieloide crónica resistentes a imatinib, demostraron una tasa alta de respuestas hematológicas y citogenéticas. Después, tres grandes estudios multicéntricos fase 2 se iniciaron en fase crónica, acelerada y blástica con un enrolamiento total de

Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional La Raza, IMSS.

1027 pacientes. Los resultados de estos estudios fueron la base para la aprobación de la FDA en mayo 2001.^{5,6}

En México, la era de los inhibidores de cinasa de tirosina (ICT) incluye tres tipos de estudios; *a)* Ensayos clínicos internacionales fase 2 y 3, *b)* Experiencia nacional y *c)* Programas de uso compasivo.

Ensayos clínicos internacionales fase 2 y 3

La era de los inhibidores de cinasa de tirosina se inició en noviembre del año 2000, con el ensayo clínico fase 2 de acceso expandido con imatinib en pacientes con leucemia mieloide crónica resistentes o intolerantes a interferón en todas las fases de la enfermedad, realizado en tres hospitales de la Ciudad de México, dos del IMSS (CMN La Raza y Siglo XXI) y uno privado (Ángeles del Pedregal). En México se concluyó que: la supervivencia global, supervivencia libre de progresión y el perfil de seguridad fueron similares a los observados en el estudio fase 2 publicado. Se incluyeron 7,380 pacientes de 34 países.⁷ La experiencia en el Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional La Raza del IMSS fue en 28 pacientes.

El ensayo clínico fase 3; CA180-034 (optimización de dosis) con dasatinib en leucemia mieloide crónica, en fase crónica resistente o intolerante a imatinib, confirmó que en el brazo de 100 mg diarios en una sola toma (670 pacientes en cuatro brazos de tratamiento), mantenía la eficacia de 70 mg dos veces al día, con menor toxicidad y eventos adversos, disminuyendo significativamente la tasa de derrame pleural (todos los grados, 7 vs 16%; $p = 0.024$), trombocitopenia grado 3-4 (22 vs 37%; $p = 0.004$) y menor número de pacientes que requirieron interrupción de dosis (30 vs 55%) o discontinuación (16 vs 23%).^{8,9} En México, el Hospital de Especialidades del CMN La Raza incluyó 11 pacientes con un seguimiento a siete años la supervivencia global y libre de progresión es de 64%, RCC 45% y respuestas moleculares mayores y completas de 36%, con sólo 9% de derrame pleural (grado 1).

Éste, es el mayor seguimiento para un estudio fase 3 con un inhibidor de cinasa de tirosina de segunda generación en pacientes resistentes a imatinib. Otros ensayos clínicos fase 3 se desarrollaron posteriormente en diversas instituciones. En el caso de nilotinib fueron ENACT 17 pacientes, ENESTnd 7 pacientes, LASOR 9 pacientes y ENESTxtnd 7 pacientes y con dasatinib el ensayo clínico fase 3 DASISION con 36 pacientes.

Experiencia nacional

Ensayo clínico aleatorizado que comparó imatinib con imatinib-citarabina en la terapia de primera línea de pacientes con leucemia mieloide crónica Ph+. Lo desarrolló el Grupo Colaborativo Mexicano de Leucemia en 112 pacientes con seguimiento de cuatro años. El Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán publicó su experiencia con 99 pacientes con leucemia mieloide crónica de los que 57 habían recibido imatinib y la mediana de edad para el grupo total era de 37 años, y la tasa de respuesta citogenética completa fue muy favorable para imatinib contra los demás tratamientos.¹⁰ El grupo GIPAP de leucemia mieloide crónica también ha reportado resultados en 417 pacientes en todas las fases de la enfermedad (con predominio de la fase crónica) y de los que cerca de la mitad eran del INCan, con una mediana de edad de 39 años y sin diferencias en supervivencia en los pacientes tratados en fase crónica temprana o tardía ni por riesgo de Sokal.

Programa de uso compasivo

En octubre de 2006 se inició un Programa de Uso Compasivo con Nilotinib (PUCN)¹¹ lo que permitió tener una experiencia nacional en pacientes con leucemia mieloide crónica Ph+ (en todas las fases) resistente o intolerante a IMA. Un total de 51 iniciaron tratamiento a dosis de 400 mg dos veces al día. En los primeros 47 pacientes, la mayoría (44.7%) estaban en fase acelerada, 40% pacientes estaban en fase crónica y 14.9% en fase blástica; por eso 59.6% tenían una enfermedad avanzada. La tasa de respuesta hematológica global fue de 79%, 11 pacientes (23.4%) obtuvieron RCC con RM en 5 (10%) incluidos 3 (6%) con respuesta molecular mayor y 2 (4%) con respuesta molecular completa. Las mutaciones basales detectadas incluyeron: E355G, T315I, M351T, F359V/F, F317L, F486S/F, G250E, M315T/M, E453K y F486S/F en 13 (32%) de los pacientes.¹²

Si esta población era casi dos tercios de pacientes con leucemia mieloide crónica en fase avanzada, la tasa de respuesta citogenética fue alta, incluidas algunas respuestas moleculares. Esto demuestra que nilotinib es un tratamiento con buena eficacia clínica y aceptable perfil tóxico, lo que confirma los estudios fase 2 y 3 publicados y lo reportado por el protocolo ENACT,¹³ en más de 1,600 pacientes enrolados y donde se concluyó que nilotinib generalmente es bien tolerado y que el perfil de seguridad es similar a los estudios fase 2 de registro, en México sólo tres centros pudieron ingresar 17 pacientes

a este protocolo. Dos instituciones, una en Puebla y otra en Monterrey publicaron en el año 2008 su experiencia con trasplante no mieloablato en leucemia mieloide crónica en comparación con imatinib, en el que estudiaron 72 pacientes (22 trasplantados) sin diferencias en la supervivencia a siete años de tratamiento; sin embargo, de acuerdo con su discusión de costos muy favorable para el trasplante no mieloablato,¹⁴ sin embargo, ocho años antes en la experiencia del CMN La Raza con trasplante mieloablato la supervivencia no se alcanzó y con costos institucionalmente superiores.¹⁵

En el momento actual están en tratamiento con inhibidores de cinasa de tirosina alrededor de 3,500 pacientes de los que 3,000 reciben imatinib sea de manera institucional, privada o a través de GIPAP. El resto se dividen entre nilotinib y dasatinib de la misma manera, excepto que no existe un programa de acceso gratuito a estos fármacos, como lo fue GIPAP con imatinib. Aunque en la mayoría de las instituciones no se ha podido aprobar nilotinib y dasatinib en la primera línea de tratamiento, el acceso es a la resistencia a imatinib, y el principal punto de preocupación es en los pacientes que han sido resistentes a ambos fármacos y no tienen un donador para trasplante, dado que no hubo interés del laboratorio que diseñó ponatinib para desarrollar sus ensayos clínicos en Latinoamérica y sólo se centraron en Estados Unidos y Europa y que ha resultado exitoso, principalmente en los pacientes resistentes que tenían la mutación T315I, aunque en menor porcentaje otras mutaciones también respondieron a este fármaco. Tiene aprobación por la FDA y el problema principal son los costos de aprobación en el mercado americano, que harían poco accesible la molécula a México. Seguramente se tendrán que buscar alternativas de tratamiento con fármacos en combinación disponibles o el sinergismo de estos con los inhibidores disponibles.

REFERENCIAS

- Deininger M, Buchdunger E, Druker BJ. The development of imatinib as a therapeutic agent for chronic myeloid leukemia. *Blood* 2005;105:2640-2653.
- Druker BJ. Translation of the Philadelphia chromosome into therapy for CML. *Blood* 2008;112:4808-4817.
- Saglio G, Kim DW, Issaragrisil S, et al. Nilotinib versus imatinib for newly diagnosed chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2010;362:2251-2259.
- Kantarjian H. Dasatinib versus Imatinib in Newly Diagnosed Chronic-Phase Chronic Myeloid Leukemia. *N Engl J Med* 2010;362.
- Talpaz M, Silver RT, Druker B, et al. Imatinib induces durable hematologic and cytogenetic responses in patients with accelerated phase chronic myeloid leukemia: results of a phase 2 study. *Blood* 2002;99:1928-1933.
- Druker BJ, Guilhot F, O'Brien SG, et al. Five-year follow-up of patients receiving imatinib for chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2006;355:2408-2417.
- Capdeville R, Krahnke T, Hatfield A, et al. Report of an international expanded access program of imatinib in adults with Philadelphia chromosome positive leukemias. *Annals of Oncology* 2008;1-7.
- Neil P, Shah, Hagop M. Kantarjian, Dong-Wook Kim, et al. Intermittent Target Inhibition With Dasatinib 100 mg Once Daily Preserves Efficacy and Improves Tolerability in Imatinib-Resistant and -Intolerant Chronic-Phase Chronic Myeloid Leukemia. *J Clin Oncol* 2008; 26:3204-3212.
- Shah NP, Cortes JE, Schiffer CA, et al. Five-year follow-up of patients with imatinib-resistant or -intolerant chronic-phase chronic myeloid leukemia (CML-CP) receiving dasatinib [abstract]. *J Clin Oncol* 2011;29(15 suppl, Abstract 6512).
- Aguayo A, Garcia-Alvarez E, Cazares-Ordóñez Y, et al. Chronic Myeloid Leukemia: A Clinico epidemiologic and Therapeutic Description of a Single Institution in Mexico City. *Clin Leuk* 2008;2:261-66.
- Ayala M, Hurtado R, Nacho K, et al. Compassionate Use of Nilotinib (AMN107) in Mexican Patients with Chronic Myeloid Leukemia (CML) Resistant or Intolerant to Imatinib. *Blood* 2007;110:abstract 4578.
- Ayala M, Hurtado R, Delgado N, et al. —Analysis of BCR-ABL mutations en mexican patients with imatinib-resistant or intolerant Philadelphia-chromosome positive chronic myeloid leukemia (Ph+ CML) treated with Nilotinib. *Haematologica* 2008;93(s1):220.
- Nicolini F, Alimena G, Shen Z, et al. Expanding Nilotinib Access in Clinical Trials (ENACT) Study in Adult Patients (Pts.) with Imatinib-Resistant or -Intolerant Chronic Myeloid Leukemia (CML): Update Safety Analysis. *Haematologica* 2008;93(s1):220 Abs.0134.
- Ruiz-Arguelles GJ, Tarin-Arzaga LC, Gonzalez-Carrillo ML, et al. Therapeutic choices in patients with Ph-positive CML living in Mexico in the tyrosine kinase inhibitor era: SCT or TKIs?. *Bone Marrow Transplantation* 2008;42:23-28.
- Vela-Ojeda J, Tripp F, Sánchez E. Allogeneic bone marrow transplantation for chronic myeloid leukemia: a single center experience. *Arch Med Res* 2000;31:206-209.

Normatividad nacional en bancos de sangre

Víctor Jesús Torras Giner, Julieta Rojo Medina

El 26 de octubre de 2012 se publicó, en el *Diario Oficial de la Federación* la “Norma Oficial Mexicana NOM-253-SSA1-2012 para la disposición de sangre humana y sus componentes con fines terapéuticos”. La Norma tiene por objeto establecer las actividades, criterios, estrategias y técnicas operativas del Sistema Nacional de Salud, en relación con la disposición de sangre humana y sus componentes con fines terapéuticos.

El documento consta de 24 capítulos y un apéndice normativo.

Algunos de los beneficios que aporta esta Norma son:

- Incrementa la seguridad y calidad de las unidades para uso transfusional, a través de diversos mecanismos como: criterios de selección de donantes, mejores metodologías para análisis, controles de calidad internos y externos, entre otros.
- Incrementa la protección de la salud de los donantes y receptores.
- Tiende a favorecer la donación voluntaria y altruista de sangre.
- Mejora y documenta toda la cadena transfusional desde la obtención de la sangre hasta su uso terapéutico o, bien, su destino final.
- Mejora los controles de equipamiento, reactivos y demás insumos a través de programas de evaluación, mantenimiento preventivo y correctivo.

Los cambios más relevantes de esta Norma en relación con la Norma anterior (NOM-003-SSA2-1993) son:

1. Obligatoriedad para todos los servicios de sangre, independientemente de su tamaño y complejidad, de contar con sistemas de gestión de calidad.

2. Permite la donación de sangre de personas con preferencias sexuales distintas a la heterosexual.
3. Prohibición de uso de pruebas rápidas para la detección de agentes infecciosos virales transmisibles por transfusión e inclusión de pruebas más sensibles y específicas.
4. Prohibición del uso alogénico de la sangre y componentes originalmente obtenidas para uso autólogo.
5. Establece las bases para instaurar el sistema nacional de hemovigilancia.
6. Obligatoriedad para los servicios de sangre de participar en el control de calidad externo en serología e inmunohematología que aplica el Centro Nacional de la Transfusión Sanguínea.
7. Regula nuevos procedimientos de colecta de sangre y componentes (por ejemplo: doble eritroaféresis).
8. Indica el contenido y tiempo de conservación de documentos: historia clínica de los donantes, consentimientos, comprobantes de mantenimiento preventivo y correctivo del equipamiento, etc.
9. Amplía la regulación relativa al traslado de sangre y componentes sanguíneos.
10. Actualiza la normatividad relativa a la red fría.
11. Mayor concordancia con normas o estándares internacionales.

Con el fin de incrementar la disponibilidad, accesibilidad, seguridad, uso apropiado y racional de la sangre y componentes sanguíneos, así como mejorar la eficiencia del Sistema Nacional de Salud en materia de disposición de sangre y componentes sanguíneos el Centro Nacional de la Transfusión Sanguínea está proponiendo iniciativas de reforma y adición de diversos artículos de la Ley General de Salud y elaborando un Reglamento en la materia, lo que facilitará la regionalización de los servicios de sangre e impulsará la donación voluntaria y altruista.

Precursores hematopoyéticos y células estromales en mieloma múltiple: implicaciones clínicas

Jorge Vela Ojeda, Miriam A García Ruiz Esparza

El mieloma múltiple es una enfermedad hematológica maligna caracterizada por una clona anormal maligna de células plasmáticas que, junto con las células del estroma de la médula ósea y con algunas células del nicho hematopoyético, explican gran parte de la biología de esta enfermedad.

El microambiente de la médula ósea parece ser fundamental para que exista proliferación y supervivencia de la clona maligna y, sobre todo, resistencia al tratamiento. Desde hace varios años se ha demostrado que las células plasmáticas malignas interactúan con la matriz extracelular de la médula ósea, lo que las protege del efecto proapoptótico ejercido por la quimioterapia y radioterapia.¹

Moléculas de adhesión celular en mieloma múltiple

La adhesión de las células de mieloma múltiple a las proteínas de la matriz extracelular también confiere resistencia de estas células a la quimioterapia (CAM-DR). Así mismo, la unión de las células malignas a las células del estroma de la médula ósea, estimula la transcripción y secreción por parte de estas últimas de citocinas como IL-6, IGF-1, y VEGF, lo que no sólo promueve el crecimiento, supervivencia y migración de las células de mieloma múltiple, sino también mayor resistencia a la quimioterapia convencional.

Algunas moléculas de adhesión celular (CD44, VLA-4, VLA-5, LFA-1, NCAM, ICAM, syndecan (CD138) y MPC-1 regulan el fenómeno de "homing" de las células

de mieloma hacia la médula ósea. Se ha demostrado que las concentraciones elevadas de syndecan-1 correlacionan con aumento en la masa celular tumoral, disminución de la actividad de metaloproteínasa 9, y mal pronóstico. La adhesión de las células de mieloma múltiple a la colágena, por medio de syndecan-1, induce activación de metaloproteínasa 1, lo que promueve la resorción ósea y la invasión tumoral.²

Interleucinas y mieloma múltiple

IL6

La interleucina 6 (IL-6) es fundamental para la supervivencia de las células malignas porque inhibe la apoptosis e interviene en la génesis de las lesiones líticas observadas en esta enfermedad. Esta citocina es producida por las células del mieloma pero, fundamentalmente, por las células del estroma de la médula ósea, incluso en una proporción 100 veces mayor a la que tiene la propia célula maligna. NFκB juega un papel central en la secreción de la IL-6. De esta forma, la inhibición de este factor de transcripción con fármacos, como bortezomib, bloquea secundariamente la secreción de IL-6. Hoy día sabemos que las células de mieloma múltiple CD45+ son las que principalmente responden al estímulo por IL-6.

Factor 1 de crecimiento parecido a insulina (ILGF-1)

Es un péptido multifuncional que regula la proliferación, diferenciación y apoptosis de las células de mieloma múltiple y, por ende, es un importante marcador pronóstico. También se ha demostrado que interviene en la génesis de las lesiones óseas de esta enfermedad.

Factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF)

Es un factor angiogénico importante en tumores sólidos y neoplasias hematológicas. En mieloma, es secretado por

Unidad Médica de Alta Especialidad, Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional La Raza, IMSS.

las células malignas así como por parte de las células del estroma. El contacto entre las células de mieloma múltiple y las del estroma ocasiona la sobrerregulación de varias citocinas angiogénicas como VEGF, y bFGF, las que a su vez son responsables del aumento en la densidad de la microvasculatura en los sitios infiltrados por las células de mieloma múltiple, lo que le confiere a la enfermedad mal pronóstico.³

Quimiocinas en mieloma múltiple

La adhesión de las células de mieloma múltiple al nicho hematopoyético es un proceso dinámico que implica la migración de estas células hacia la sangre periférica (movilización), así como el fenómeno de “homing”, similar a lo que sucede con las células progenitoras hematopoyéticas. Por tanto, es de esperarse que en estos fenómenos intervengan CXCL12 (SDF-1) y CXCR4.⁴ El plerixafor es un inhibidor de CXCR4 que altera la interacción entre esta quimiocina y su receptor y moviliza las células plasmáticas malignas, lo que las hace más sensibles al efecto de la quimioterapia. En la actualidad existen estudios que evalúan la combinación de bortezomib y plerixafor en pacientes con mieloma múltiple, con disminución significativa de la masa tumoral.⁵

Osteoclastos en mieloma múltiple

Existen varias proteínas responsables de la actividad incrementada de los osteoclastos, como: RANKL, MIP-1, IL-3, e IL-6. La adhesión de la célula de mieloma múltiple al estroma incrementa la expresión de RANKL, lo que a su vez predispone a mayor activación osteoclástica.

Osteoblastos en mieloma múltiple

En los pacientes con mieloma múltiple la actividad de los osteoblastos está suprimida debido a diversos factores, como DKK1 y sFRP-2, que afectan la vía de señalización Wnt, indispensable para la diferenciación de los osteoblastos. Así mismo, existen factores solubles que afectan a estas células como sDkk1.

Células progenitoras de mieloma múltiple (MM stem cells)

Las células progenitoras de mieloma múltiple comparten ciertas características con su contraparte normal; es decir, poseen la capacidad de autorrenovarse y diferenciarse a células plasmáticas. Así mismo, estas células primitivas de mieloma múltiple son resistentes a la quimioterapia convencional e, incluso, a los agentes terapéuticos nuevos.⁶

Hematopoyesis en mieloma múltiple

La función y el número de progenitores hematopoyéticos de pacientes con mieloma múltiple son prácticamente similares al de individuos sanos; sin embargo, el microambiente en que se desarrollan es funcionalmente anormal, lo que resulta en una cinética de crecimiento hematopoyético deficiente.⁷

REFERENCIAS

1. Alsayed Y, Ngo H, Runnels J, et al. Mechanisms of regulation of CXCR4/SDF-1 (CXCL12)-dependent migration and homing in multiple myeloma. *Blood* 2007;109:2708-2717.
2. Azab AK, Runnels JM, Pitsillides C, et al. The CXCR4 inhibitor AMD3100 disrupts the interaction of multiple myeloma cells with the bone marrow microenvironment and enhances their sensitivity to therapy. *Blood* 2009;113:4341-4435.
3. Podar K, Richardson PG, Hideshima T, Chauhan D, Anderson KC. The malignant clone and the bone-marrow environment. *Best Pract Res Clin Haematol* 2007;20:597-612.
4. Roodman GD. Role of the bone marrow microenvironment in multiple myeloma. *J Bone Miner Res* 2002;17:1921-1925.
5. Hideshima T, Podar K, Chauhan D, Anderson KC. Cytokines and signal transduction. *Best Pract Res Clin Haematol* 2005;18:509-524.
6. Alsayed Y, Ngo H, Runnels J, et al. Mechanisms of regulation of CXCR4/SDF-1 (CXCL12)-dependent migration and homing in multiple myeloma. *Blood* 2007;109:2708-2717.
7. Azab AK, Runnels JM, Pitsillides C, et al. The CXCR4 inhibitor AMD3100 disrupts the interaction of multiple myeloma cells with the bone marrow microenvironment and enhances their sensitivity to therapy. *Blood* 2009;113:4341-4435.
8. CA Huff, W Matsui. Multiple myeloma cancer stem cells. *J Clin Oncol* 2008;26:2895-2900.
9. Martínez-Jaramillo G, Vela-Ojeda J, Flores-Guzmán P, Mayani H. In vitro growth of hematopoietic progenitors and stromal bone marrow cells from patients with multiple myeloma. *Leuk Res* 2011;35:250-255.

Síndromes mielodisplásicos en pacientes pediátricos

Morris Kletzel

Los síndromes mielodisplásicos en niños representan un grupo heterogéneo de alteraciones clonales caracterizadas clínicamente por una hematopoyesis inefectiva que se manifiesta con citopenias.¹ En pacientes pediátricos estas alteraciones se asocian con enfermedades genéticas e insuficiencia medular. En otras ocasiones son secundarios a quimioterapia por enfermedades malignas. Hasta este momento no se ha establecido un criterio diagnóstico para estos síndromes en pacientes pediátricos. A pesar de que estos síndromes son raros son un dilema diagnóstico y de tratamiento para el clínico que, en ocasiones, se confunde con la causa de la insuficiencia medular.² Se estima que la incidencia de estos síndromes en Estados Unidos y Canadá es de 1 a 4 casos por millón por año y la incidencia es igual en hombres y mujeres. La edad media de presentación de estos síndromes es 6.8 años.^{3,4} Los síndromes más frecuentemente asociados con mielodisplasia son: síndrome de Down, trisomía 8, anemia de Fanconi, síndrome de Kostman (neutropenia congénita), anemia, disqueratosis congénita, neurofibromatosis tipo 1 y los síndromes secundarios a terapia mielosupresiva.²

CLASIFICACIÓN Y CRITERIO DIAGNÓSTICO

La clasificación y el diagnóstico se han simplificado progresivamente a partir de 1982, cuando el grupo francés-americano-británico presentó la primera clasificación.⁵ En el año 2008 la nueva clasificación de la OMS consideró estos síndromes en tres categorías: síndromes mielodisplásicos que se refieren a tres grupos de

citopenias y son: citopenia resistente con menos de 2% de blastos, citopenia resistente con exceso de blastos (5-19%) y la citopenia resistente con blastos en exceso, que puede considerarse como leucemia. La segunda categoría son los síndromes mieloproliferativos, como: leucemia mielomonocítica juvenil y, por último, la categoría del síndrome de Down que se presenta en el periodo neonatal con una mielopoiesis anormal y transitoria. En ocasiones, este síndrome no puede diferenciarse de la leucemia mieloide, lo que pone al clínico en un dilema de tratar o no tratar este síndrome.^{6,7,8} (Cuadro 1) Se estima que puede encontrarse un cariotipo anormal en 30 a 50% de los síndromes mielodisplásicos. Las anormalidades más prevalentes son las alteraciones en el cromosoma -7 y -5 la trisomía 8 y la t(8-21).^{9,10}

Para evaluar el criterio diagnóstico de los síndromes mielodisplásicos en el Hospital St Judes se revisaron los expedientes de 327 casos consecutivos diagnosticados con leucemia mieloide aguda o síndrome mielodisplásico entre febrero de 1980 y enero de 1993. Entre estos casos con menos de 30% de blastos se identificaron 29 casos que reunían los criterios establecidos por el grupo francés-americano-británico de Patología. Ocho de estos casos tenían los cambios citogenéticos asociados con leucemia mieloide primaria o de *novo* con las siguientes alteraciones citogenéticas: cinco casos con t(8,21) un caso con cada una de las alteraciones siguientes: inv(16), t(11,17) y t(11,19). De los 41 casos restantes 6 se clasificaron como anemia resistente, dos como anemia resistente con sideroblastos de anillo, 4 con anemia resistente y exceso de blastos, 14 con anemia y exceso de blastos en transformación, 15 casos con leucemia mielomonocítica juvenil. Todos los casos tenían cierto grado de displasia medular.¹¹ Las diferencias entre los SMD del adulto y del paciente pediátrico pueden verse en el Cuadro 2.

Cuadro 1. Clasificación revisada de la OMS de los síndromes mielodisplásicos en niños

	<i>Sangre periférica</i>	<i>Médula ósea</i>
Anemia resistente	< 2% de blastos	Menos de 5% de blastos
Anemia resistencia cón exceso de blastos	> 2% de blastos	5-19% de blastos
Anemia resistencia cón exceso de blastos en transformación	> 20% de blastos	más de 20% de blastos o Leucemia mieloblástica aguda
Enfermedad mieloproliferativa		Leucemia mielo monocítica juvenil
Síndrome de Down		Mielopoiesis anormal transitoria Leucemia mieloide del síndrome de Down

Cuadro 2. Diferencias entre el síndrome mielodisplásico del adulto y el pediátrico

<i>Criterio</i>	<i>SMD adulto</i>	<i>SMD pediátrico</i>
Incidencia (millón por año)	>30	0.5-4
Anemia resistencia cón sideroblastos en anillo	20-25%	<2%
Aberraciones citogenéticas	30-50%	50%
Mutación del gene RAS	Común	Rara
5q-	20%	<2%
Monosomía 7	8-10%	30%
Tipo de terapia	Habitualmente paliativa	Curativa con trasplante alogénico

Los criterios mínimos para el diagnóstico de síndrome mielodisplásico son: citopenias no explicadas y persistentes, displasia morfológica en dos líneas, anormalidades clonales e incremento de blastos.

TRATAMIENTO

En los síndromes mielodisplásicos en niños una vez establecido el diagnóstico preciso, el único tratamiento curativo es el trasplante alogénico de células hematopoyéticas progenitoras. Se han reportado diferencias importantes en cuanto al régimen de acondicionamiento para el trasplante, sin ser definitivo para que los regímenes de intensidad reducida tengan un peor pronóstico; sin embargo, los números son pequeños para hacer conclusiones definitivas.^{12,13,14} El trasplante en muchos casos únicamente corrige las alteraciones hematológicas sin modificación del síndrome que dio origen a las citopenias, por lo que es imperativo que después de que se realice el trasplante el seguimiento de estos pacientes deba hacerse en forma rutinaria para detectar las alteraciones características de estos síndromes. A pasar de que este es el único tratamiento curativo y que ofrece una supervivencia aproximada libre de enfermedad de 50%, en muchos casos la enfermedad

primaria puede agravarse como consecuencia de los efectos del régimen preparativo con inmunosupresores. Sin embargo, dependiendo el estado clínico al momento del trasplante, en algunas situaciones la supervivencia es mayor y en otras menor. Con otras modalidades se consiguen resultados mixtos, como por ejemplo, los agentes que producen hipermetilación, como la 5 azacitidina en los casos de alteraciones en el cromosoma cinco, sin ser curativo puede dar periodos prolongados de remisión.¹⁵ En pacientes pediátricos, a diferencia del adulto, el tratamiento conservador no es recomendable porque es a largo plazo, con la consecuente acumulación de hierro y requerimiento de la quelación a largo plazo.

REFERENCIAS

- Williamson PJ, Kruger AR, Reynolds PJ, et al. Establishing the incidence of Myelodysplastic syndrome. *Br J Haematol* 1994;743-745.
- Rau AT, Shredhara AK, Kumar S. Myelodysplastic Syndromes in Children: Where are we today? *The Oschner J* 2012;12:216-220.
- Passmore SJ, Chessells JM, Kempson H, et al. Pediatric Myelodysplastic Syndromes and Juvenile Myelomonocytic Leukemia in the UK. A population based Study of Incidence and Survival. *Br J Haematol* 2003;1212:758-767

4. Jackson GH, Carey PJ, Cant AJ, et al. Myelodysplastic Syndromes in Children. *Br J Haematol* 1993; 84:185-186.
5. Bennet JM, Catovsky D, Daniel MT, et al. Proposals for the Classification of the Myelodysplastic Syndromes. *Br J Haematol* 1982;51:189-199
6. Jaffe JS, Harris NL, Stein H, Vardiman JW, eds. World Health Organization Classification of Tumors. Pathology and Genetics of Tumors of the Hematopoietic and Lymphoid Tissues. 3rd ed. Lyon France: IARC Press, 2001.
7. Hasle H, Niemeyer CM, Chessels JM, et al. A paediatric Approach to the WHO Classification of Myelodysplastic and Myeloproliferative Diseases. *Leukemia* 2003;17:277-282.
8. Vardiman JW, Thiele J, Arber DA, et al. The 2008 Revision of the World Health Organization (WHO) Classification of Myeloid Neoplasms and Acute Leukemia: Rationale and Important Changes. *Blood* 2009;114:937-951.
9. Goeing G, Michalova K, Beverloo HB, et al. Complex Karyotype Newly Defined: The Strongest Prognostic Factor in Advance Childhood Myelodysplastic Syndrome. *Blood* 2010;116:3766-3769.
10. Luno-Fineman S, Shannón KM, Atwater SK, et al. Myelodysplastic and Lymphoproliferative Disorders of Childhood: A study of 167 Patients. *Blood* 1999;93:459-466.
11. Chang GC, Wang WC, Raimondi SC, et al. *Leukemia* 1997;11:206-11.
12. Andolina JR, Kletzel M, Tse WT, et al. Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Pediatric Myelodysplastic Syndromes: Improve Outcomes for de novo Disease. *Pediatr Transplantation* 2011;15:334-343.
13. Trobaugh-Lotrario AD, Kletzel M, Quinónes RR, et al. Monosomy 7 associated with Pediatric Acute Myeloid Leukemia (AML) and Myelodysplastic Syndrome (MDS): Successful Management by Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplant (HSCT). *Bone Marrow Transplant* 2005;35:143-149.
14. Chang C, Storer BE, Scott BL, et al. Hematopoietic Cell Transplantation in Patients with Myelodysplastic Syndrome or Acute Myeloid Leukemia Arising from Myelodysplastic Syndrome: Similar outcomes in Patients with de novo Disease and Disease Following Prior Therapy or Antecedent Hematologic Disorders. *Blood* 2007;110:1379-1387.
15. Silverman LR, Demarkos EP, Peterson BL, et al. Randomized Controlled Trial of Azacitidine in Patients with Myelodysplastic Syndrome: A Study of the Cancer and leukemia Group B. *J Clin Oncol* 2002;20:2429-2440.

Tratamiento de la hemoglobinuria paroxística nocturna con eculizumab

Manuel Antonio López Hernández

La hemoglobinuria paroxística nocturna es una enfermedad clonal caracterizada por la proliferación de células hematopoyéticas progenitoras anormales que desplazan, en magnitud variable, a las células hematopoyéticas progenitoras normales. La anomalía básica consiste en la carencia de glucosil-fosfatidil inositol en la membrana celular. Las alteraciones clínicas dependen de una triada clásica: anemia hemolítica, insuficiencia de la médula ósea y trombosis. Inicialmente se describió en el siglo XVIII. Se calcula una incidencia de 1 a 5 por millón. La prevalencia es mayor en zonas geográficas orientales, donde la frecuencia de anemia aplásica pura es mayor.² La diversidad del espectro clínico ha motivado un enfoque interesante y racial por parte de investigadores mexicanos; a) el modelo asiático: con alta prevalencia de hipoplasia de la médula ósea y poca frecuencia de hemólisis y trombosis y b) el modelo caucásico: con alta prevalencia de hemólisis, trombosis e infecciones.

El diagnóstico de hemoglobinuria paroxística nocturna, durante mucho tiempo, se apoyó en las pruebas de lisis de los eritrocitos en un suero con el complemento activado: pruebas de Ham o de sacarosa. Aunque pueden usarse como estudios de escrutinio, tienen poca especificidad y sensibilidad, comparadas con la citometría de flujo. Con todo, fueron el recurso habitual hasta antes del inmunofenotipo.

En el brazo corto del cromosoma X (Xp22.1) existe un gene, el PIG-A, que codifica una enzima necesaria para la transferencia de N-acetil glucosamine a fosfatidil inositol; éste es el primer paso para la biosíntesis de glucosyl-fosfatidil inositol (GPI).^{4,5} Hasta ahora, todos los pacientes con

hemoglobinuria paroxística nocturna tienen mutaciones que afectan a PIG-A y no se han encontrado anomalías en otros genes implicados en los distintos pasos metabólicos de la síntesis de GPI.¹ La alteración mutacional de PIG-A es suficiente para impedir la síntesis de GPI. Se ha descrito una deficiencia heredada, con carácter autosómico recesivo, de GPI por mutación del gene PIG-M; no obstante, el fenotipo es distinto al de la hemoglobinuria paroxística nocturna con crisis convulsivas y ausencia de hemólisis.⁶ La hemoglobinuria paroxística nocturna tiene una causa genética bien identificada, de característica mutacional y no transmitida a los descendientes.⁷

Biológicamente el GPI es necesario en todas las células eucariotas. Está bien precisado que su papel es servir de anclaje a, por lo menos, 25 distintas proteínas relacionadas con esfingolípidos y colesterol e involucradas con el transporte, la remodelación de componentes de la membrana celular y señales de transducción.⁸ La falta de GPI en la superficie celular (hemoglobinuria paroxística nocturna) ocasiona carencia funcional de las proteínas que comparten ese anclaje. Muchas consecuencias no han sido explicadas hasta hoy. Sin embargo hay dos, bien investigadas y descritas, que son necesarias para la regulación de la actividad de la vía alterna del complemento: el inhibidor de lisis reactiva de la membrana (CD59)⁹ y el inhibidor de las convertasas C3 y C5, identificado como CD55.¹⁰ Actúan en distintos niveles de la cascada del complemento. El CD55 controla la activación inicial, al inhibir a las convertasas C3 y C5;¹¹ el CD59 interfiere con el efector terminal C5b y evita la incorporación de C9 a C5b que imposibilita la integración del inhibidor de lisis reactiva de la membrana, también llamado complejo de ataque a la membrana (C5b-C9).¹² La activación continua del complemento, por falta de CD55 y CD59, ocasiona la ruptura de la membrana y lisis de los eritrocitos deficientes

(hemoglobinuria paroxística nocturna). El resultado es la característica hemólisis intravascular de la hemoglobinuria paroxística nocturna. A mayor deficiencia de CD55 y CD59, la hemólisis será mayor.

La deficiencia de CD55 y CD59 también existe en leucocitos y plaquetas aunque no parece reflejarse en la supervivencia de leucocitos. Sin embargo la activación incrementada del complemento puede ser un factor contributorio para la tendencia a eventos tromboembólicos por inducir activación y agregación plaquetaria crónica.¹ Otras causas implicadas en la hipercoagulabilidad son: la aparición de microvesículas, como resultado de la hemólisis, en eritrocitos, monocitos, plaquetas y endotelio, la inactivación del sistema fibrinolítico¹³ (por deficiencia de activador del fibrinógeno que utiliza el GPI como anclaje) y hemoglobina libre que bloquea la acción inhibitoria del óxido nítrico en la agregación y adhesión plaquetaria.¹⁴

En la hematopoyesis de pacientes con hemoglobinuria paroxística nocturna, coexisten células normales y de hemoglobinuria paroxística nocturna. El problema central, y aún no aclarado plenamente, es porqué las células con la mutación reemplazan a las normales. Un dato relacionado con esta pregunta es que, al margen de la variabilidad en la presentación clínica, existe represión global de la hematopoyesis, manifestada como aplasia de la médula ósea. Entonces la mutación de PIG-A no explica todas las alteraciones fenotípicas y debe entenderse como una anomalía necesaria, pero no suficiente; varias observaciones lo apoyan: a) algunos granulocitos son de tipo hemoglobinuria paroxística nocturna, en individuos normales;¹⁵ b) después de tratamiento con alemtuzumab (anticuerpo monoclonal, anti CD52, dirigido contra GPI), en pacientes con linfoma, se han encontrado linfocitos deficientes en GPI que desaparecen después de la suspensión del medicamento;¹⁶ c) en cultivos de tejido,¹⁶ con células hemoglobinuria paroxística nocturna y normales, en especies murinas, a quienes se les induce la enfermedad¹⁷ no ha sido posible demostrar ventajas reproductivas para los progenitores hemoglobinuria paroxística nocturna; d) sin duda, la hemoglobinuria paroxística nocturna es una enfermedad clonal pero no necesariamente monoclonal, como se ha inferido por la desigual susceptibilidad a la lisis del complemento, la variabilidad fenotípica encontrada con citometría de flujo y apoyada con la determinación de las secuencias de nucleótidos en PIG-A¹⁹ que revelan diferentes tipos de mutación, apoyan este

hecho. Tales evidencias indican que la expansión clonal, con similar defecto funcional pero molecularmente heterogénea, es compatible con un proceso de selección: si la mutación de PIG-A se considera un fenómeno habitual sin consecuencias patológicas ya que no hay prueba de ventaja proliferativa, en favor de células hemoglobinuria paroxística nocturna, entonces la enfermedad solo se podrá manifestar si hay un factor externo que favorezca a las células mutadas; este factor, inmunológico o no, puede ser el mismo que ocasiona una anemia aplásica o un síndrome mielodisplásico.²⁰ En favor de esta hipótesis se encuentra la presencia casi constante, en enfermos con hemoglobinuria paroxística nocturna de anemia aplásica y, al contrario, la demostración de clones con la mutación de PIG-A, en pacientes con anemia aplásica.

Las células progenitoras hematopoyéticas, y sus descendientes, normalmente poseen un PIG-A y la proteína de anclaje GPI; son células Tipo I; si PIG-A tiene la mutación no habrá GPI y serán células Tipo III (células hemoglobinuria paroxística nocturna); si el fenotipo es mixto se conocen como tipo II.²¹ Estos datos se averiguan mediante citometría de flujo con el uso de CD55 y CD59. Tiene aplicaciones diagnósticas y se considera el método standard para tal propósito. Otra técnica, conocida como FRAE, es una prueba alterna que utiliza Aerolisina, una toxina bacteriana modificada que se fija a GPI y que, con un marcador fluorescente, permite identificar, con exactitud y precisión las células con GPI.

Existe una clasificación operativa, con base en alteraciones clínicas y relación con otras patologías.²³ Será revisada al final de este escrito.

El tratamiento de la hemoglobinuria paroxística nocturna fue, hasta hace poco, con transfusiones de glóbulos rojos, básicamente. Se probaron varios medicamentos: corticoides, inmunosupresores y anticoagulantes, con resultados generalmente pobres. A principios de este siglo apareció un inhibidor de la vía alterna del complemento: el eculizumab. Es un anticuerpo monoclonal humanizado que se enlaza al C5 e impide su paso a C5b y la consecuente generación de C5b-9, el complejo de ataque a la membrana de los eritrocitos, responsable de su lisis en la hemoglobinuria paroxística nocturna que carecen del inhibidor natural, el C59.²⁴ El empleo del eculizumab implica la inmunización, con vacuna para *Neisseria meningitidis*, una vez que se inactiva el mecanismo defensivo del complemento.

Existen varias experiencias publicadas a propósito de la eficacia del eculizumab (Cuadro 1). El único estudio comparativo, controlado y aleatorizado²⁵ mostró diferencia muy clara en favor del inhibidor del complemento, en cuanto a la reducción de la hemólisis y necesidades transfusionales; una observación muy llamativa es la mejoría en el estado general, de gran aprecio para los enfermos. También se notó descenso en los eventos trombóticos: 105 antes del tratamiento a tres trombosis venosas. En un estudio alemán²⁸ se encontró evidencia de hemólisis extravascular, con positividad a la antiglobulina directa, y secuestro de los eritrocitos en el bazo. Este hallazgo se explica por incremento en la convertasa C3, no inhibida por la falta de CD55, en la membrana de eritrocitos de pacientes tratados con eculizumab³². Ahora se recomienda investigar esta posibilidad en pacientes que recaen al tratarse con este fármaco.

Existen dudas razonables en cuanto a los resultados con eculizumab, a largo plazo. En el informe con mayor tiempo de seguimiento,³⁰ la posibilidad de cambios clonales, en el curso de los años, sólo se observó en tres pacientes: dos síndromes mielodisplásicos (con displasia multilínea) y una leucemia aguda mieloblástica.³⁰ La supervivencia de los enfermos, tratados con eculizumab, en el mismo estudio, fue comparable a la de la población normal en el Reino Unido ($p=0.46$). Durante el seguimiento fallecieron tres pacientes, ninguno por causas relacionadas a hemoglobinuria paroxísmica nocturna. Estos datos indican la seguridad del eculizumab, por lo menos durante los primeros 8 años. Tampoco parece tener influencia en la supervivencia global.

En todas las publicaciones en que se informa el efecto terapéutico del eculizumab, con medidas de tendencia central, resulta indiscutible y optimista el beneficio que proporciona. Pero no todos los enfermos responden. En un reciente artículo,³³ con 30 sujetos incluidos, sólo cuatro tuvieron respuesta completa (independencia transfusional, DHL < 1.5 veces el máximo normal y hemoglobina normal); diez y seis mostraron buena respuesta parcial (reducción de los requerimientos transfusionales, DHL < 1.5 veces el máximo normal y ausencia de trombosis), aunque nunca normalizaron sus niveles de hemoglobina; los diez enfermos restantes continuaron dependientes de transfusiones.

En la experiencia mexicana también se advierten grandes beneficios si se evalúan sólo con promedios de

necesidades transfusionales y magnitud de la hemólisis (DHL). Hay, sin embargo, algunas observaciones; el máximo nivel de hemoglobina alcanzado, sin necesidad de transfusión, es de 11.7 g/dL, en sólo un enfermo. Todos los restantes caen en el grupo de buena respuesta parcial, según el criterio referido.³³

Existen algunos datos indicativos de incremento en la morbimortalidad, en pacientes con hemólisis intensa: trombosis, afectación renal, hipertensión pulmonar, dolor abdominal, dolor torácico, disnea y fatiga intensa. Por sí solas estas molestias no son indicaciones inobjetables para usar eculizumab. Tal vez lo serían si el costo del producto no fuera tan elevado. Esto explica la elaboración de Guías en diferentes países. Una de ellas, buen ejemplo, es la inglesa: 1) más de cuatro unidades de glóbulos rojos en un año; 2) trombosis relacionada a hemoglobinuria paroxísmica nocturna; 3) insuficiencia renal ó hipertensión pulmonar asociadas a hemólisis; 4) embarazo y hasta tres meses postparto; DHL superior a 1.5 veces el valor normal alto; 5) Hemoglobina < 9 g/dL a pesar de más de dos unidades de glóbulos rojos en tres meses. La Guía española es comparable. Por supuesto, es necesario instrumentar Guías en diversos ámbitos asistenciales que tomen en cuenta la disponibilidad de recursos financieros.

Las reacciones adversas conocidas no son graves y no se localizan informes de que alguna motive la suspensión del eculizumab. Los eventos adversos más frecuentes se encuentran en el Cuadro 2.

Hay suficiente evidencia en favor de que el eculizumab es útil en el control de la hemólisis intravascular de la hemoglobinuria paroxísmica nocturna. En todo caso, no se conoce un medicamento mejor. También se sabe que no es curativo y debe proporcionarse indefinidamente a un precio muy elevado, quizá el más alto de todos los medicamentos conocidos. Este inhibidor no representa, como se advierte, la solución para el tratamiento de la hemoglobinuria paroxísmica nocturna. Una visión global del manejo terapéutico de la enfermedad ha sido abordada hace poco.³⁴ De acuerdo con las recomendaciones de la *International PNH Interest Group*, un paciente puede ubicarse en alguna de tres categorías: 1) hemoglobinuria paroxísmica nocturna clásica, con evidencia de hemólisis intravascular; 2) hemoglobinuria paroxísmica nocturna injertada en el contexto de otro síndrome de falla mieloide (usualmente anemia aplásica o anemia refractaria); 3) hemoglobinuria paroxísmica nocturna subclínica en el entorno, particu-

Cuadro 1. Eficacia del eculizumab en la magnitud de la hemólisis y requerimientos transfusionales, en diversos países.

Ref	Año	Origen	MBE	N=	Semanas	UGR ₁	UGR ₂	DHL U ₁₁	DHL U ₂
25	2006	Multicéntrico	1b	43	26	9.7	3	2'200	327
				44	26	9.6	11	2'258	2'418
26	2008	Multicéntrico	4	97	52	12	5	2'051	297
27	2010	Corea	4	6	24	1.5	0	2'100	300
28	2011	Alemania	4	19	64	20*	3*	1'897	283
29	2011	Japon	4	29	12	5.2	1.5	1'845	399
30	2011	UK	4	76	416	18	5	2'872	477
31	2011	España	4	25	56	1	0	3'107	444
NP	2012	Mexico	4	6	10	2.3	0.4	2'621	415

UGR₁: Unidades de glóbulos rojos/mes, antes de eculizumab. UGR₂: Unidades de glóbulos rojos/mes, después de eculizumab

*: UGR/año. NP: No publicado.

Cuadro 2. Reacciones adversas al eculizumab en más de 5% de los enfermos²⁴

Reacción	N (%)
Cefalea	19 (44)
Nasofaringitis	10(23)
Nausea	7(16)
Astenia	5(12)
Tos	5(12)
Herpes Simple	3(7)
Sinusitis	3(7)
I Vías Respiratorias	3(7)
Constipación	3(7)
Mialgia	3(7)

larmente, de anemia aplásica ó anemia refractaria. En esta última, el tamaño de la clona anormal es tan pequeño (menos de 1%), que no hay evidencia bioquímica o clínica de hemólisis y no se requiere tratamiento específico. En el segundo tipo el tamaño de la clona es mayor (menos de 10%), con evidencia de clínica y bioquímica de hemólisis pero la anemia está determinada principalmente por la falla mieloide y el blanco terapéutico debe ser dicha falla, aunque algunos casos pueden requerir eculizumab. En la primera categoría, donde la alteración dominante es la hemólisis intravascular, el objetivo terapéutico es alcanzado con eculizumab, la mayoría de las veces.

La información de los casos de la Experiencia Mexicana fueron proporcionados por:

Jorge Luis Juárez Terrazas, Xavier López Karpovitch, Manuel Antonio López Hernández, Michelle Morales Soto.

REFERENCIAS

1. Risitano AM, Rotoli B. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: pathophysiology, natural history and treatment options in the era of biological agents. *Biologics: Targets & Therapy* 2008;2:205-222.
2. Pramoonjago P, Pakdeesuwan K, Siripanyaphinyo U. Genotypic, immunophenotypic and clinical features of Thai patients with paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. *Br J Haematol* 1999; 105:497-504.
3. Góngora BR, González MP. Hemoglobinuria paroxística nocturna: Apuntes de su historia. *Rev Biomed* 1999; 10:129-36.
4. Nicholson-Weller A, Spicer DB, Austen KF, et al. 1985. Deficiency of the complement regulatory protein, "decay-accelerating factor," on membranes of granulocytes, monocytes, and platelets in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *N Engl J Med* 1985; 312:1091-7.
5. Hirose S, Ravi L, Prince GM, et al. Synthesis of mannosylglucosaminylinositol phospholipids in normal but not paroxysmal nocturnal hemoglobinuria cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 1992; 89:6025-9.
6. Almeida AM, Murakami Y, Layton DM, et al. Hypomorphic promoter mutation in PIGM causes inherited glycosylphosphatidylinositol deficiency. *Nat Med* 2006; 12:846-51.
7. Luzzatto L, Bessler M, Rotoli B. Somatic mutations in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: a blessing in disguise? *Cell* 1997;88:1-4.
8. Goebel J, Forrest K, Flynn D, et al. Lipid rafts, major histocompatibility complex molecules, and immune regulation. *Hum Immunol* 2002;63:813-20.
9. Okada N, Harada R, Okada H. Erythrocytes of patients with paroxysmalnocturnal haemoglobinuria acquire resistance to complement attack by purified 20-kD homologous restriction factor. *Clin Exp Immunol* 1990; 80:109-13.

10. Nicholson-Weller A, Spicer DB, Austen KF, et al. Deficiency of the complement regulatory protein, "decay-accelerating factor," on membranes of granulocytes, monocytes, and platelets in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *N Engl J Med* 1985;312:1091-7.
11. Burge J, Nicholson-Weller A, Austen KF. Isolation of C4-binding protein from guinea pig plasma and demonstration of its function as a control protein of the classical complement pathway C3 convertase. *J Immunol* 1981;26:232-5
12. Shin ML, Hänsch G, Hu VW, et al. Membrane factors responsible for homologous species restriction of complement-mediated lysis: evidence for a factor other than DAF operating at the stage of C8 and C9. *J Immunol* 1986;136:1777-82.
13. Sloand EM, More K, Shah S, et al. Soluble urokinase plasminogen activator receptor is increased in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH) and thrombosis and inhibits plasmin generation in vitro and promotes thrombosis in the mouse model. *Blood* 2006;108:422a.
14. Rother RP, Bell L, Hillmen P, et al. The clinical sequelae of intravascular hemolysis and extracellular plasma hemoglobin: a novel mechanism of human disease. *JAMA* 2005;293:1653-62.
15. Araten DJ, Nafa K, Pakdeesuwan K. 1999. Clonal populations of hematopoietic cells with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria genotype and phenotype are present in normal individuals. *Proc Natl Acad* 1999; *Sci USA*, 96:5209-14.
16. Hertenstein B, Wagner B, Bunjes D, et al. 1995. Emergence of CD52-, phosphatidylinositolglycan-anchor-deficient T lymphocytes after in vivo application of Campath-1H for refractory B-cell non-Hodgkin lymphoma. *Blood* 1995;86:1487-1492.
17. Young NS, Maciejewski JP. Genetic and environmental effects in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: this little PIG-A goes "Why? Why? Why?" *J Clin Invest* 2000;106:637-41.
18. Jasinski M, Keller P, Fujiwara Y, et al. GATA1-Cre mediates Piga gene inactivation in the erythroid/megakaryocytic lineage and leads to circulating red cells with a partial deficiency in glycosyl phosphatidylinositol-linked proteins (paroxysmal nocturnal hemoglobinuria type II cells). *Blood* 2001;98:2248-55.
19. Endo M, Ware RE, Vreeke TM, et al. Molecular basis of the heterogeneity of expression of glycosyl phosphatidylinositol anchored proteins in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood* 1996; 87:2546-57.
20. Nishimura Ji J, Hirota T, Kanakura Y, et al. 2002. Long-term support of hematopoiesis by a single stem cell clone in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood* 2002; 99:2748-51.
21. Bessler M, Hiken J. The pathophysiology of disease in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2008:104-200
22. Madkaikar M, Gupta M, Jijina F, Ghosh K. Paroxysmal nocturnal haemoglobinuria: diagnostic tests, advantages, & limitations. *European Journal of Haematology* 2009; 83:503-11)
23. Parker CJ, Omine M, Richards S, et al; International PNH Interest Group. Diagnosis and management of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood*, 106:3699-709.
24. Dmytrijuk A, Robie-Suh K, Cohen MH, Dwaine Rieves D et al. FDA Report: Eculizumab (Soliris) for the Treatment of Patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria. *The Oncologist* 2008;13:993-1000
25. Hillmen P, Neal SY, Schubert J et al. The Complement Inhibitor Eculizumab in Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria. *J Engl J Med* 2006; 355: 1233-43.
26. Brodsky R, Young N, Anonoli E, et al. Multicenter phase 3 study of the complement inhibitor eculizumab for the treatment of patients with paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. *Blood* 2008; 111: 1840-7.
27. Kim JS, Lee JW, Kim BK, Lee JH, Chung J. The use of the complement inhibitor eculizumab (Soliris®) for treating Korean patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Korean J Hematol.* 2010;45(4):269-74.
28. Röth A, Hock C, Konik A, Christoph S, Dührsen U. Chronic treatment of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria patients with eculizumab: safety, efficacy, and unexpected laboratory phenomena. *Int J Hematol.* 2011;93:704-14.
29. Kanakura Y, Ohyashiki K, Shichishima T, Okamoto S, et al. Safety and efficacy of the terminal complement inhibitor eculizumab in Japanese patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: the AEGIS clinical trial. *Int J Hematol.* 2011;93:36-46.
30. Kelly RJ, Hill A, Arnold LM, Brooksbank GL et al. Long-term treatment with eculizumab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: sustained efficacy and improved survival. *Blood.* 2011;117:6786-92.
31. López Rubio M, Morado M, Gaya A, et al. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria therapy with eculizumab: Spanish experience. *Med Clin (Barc)* 2011;137:8-13.
32. Risitano AM, Notaro R, Marando L, Serio B, et al. Complement fraction 3 binding on erythrocytes as additional mechanism of disease in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria patients treated by eculizumab. *Blood* 2009; 113: 4094-4100.
33. Dezern AE, Dorr D, Brodsky RA. Predictors of hemoglobin response to eculizumab therapy in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Eur J Haematol.* 2013;90:16-24.
34. Parker CJ, Management of Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria in the Era of Complement Inhibitory Therapy. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2011:21-9

Variabilidad morfológica del mieloma de células plasmáticas

Grettel León-Martínez,¹ Carlos Ortiz-Hidalgo^{1,2}

RESUMEN

Las neoplasias de células plasmáticas bien diferenciadas (tipo Marschalko), son fácilmente identificables; sin embargo, aquellas con morfología atípica pueden ser de dificultad diagnóstica. Algunos casos pueden mostrar morfología plasmablástica, células plasmáticas pequeñas tipo linfocítica, multilobuladas, con células en anillo de sello, fusiformes, o con marcado pleomorfismo. El diagnóstico diferencial, en esta situación, puede ser con diversos carcinomas metastásicos. Ocasionalmente se pueden identificar células plasmáticas neoplásicas con inclusiones nucleares y citoplásmicas llamadas cuerpos de Dutcher, cuerpos de Russell y células de Mott respectivamente. La inmunomarcación generalmente ayuda al diagnóstico diferencial de estas variantes morfológicas con otras neoplasias hematopoyéticas y tumores metastásicos. Por inmunomarcación, las células plasmáticas neoplásicas expresan fuertemente CD138, CD38, MUM1, muestran restricción a cadenas ligeras y son por lo general negativas al CD19. Es importante de tener en mente que las células plasmáticas neoplásicas pueden tener expresión aberrante de CD56, CD117, CD20, CD10 y ocasionalmente de marcadores mieloides y monocíticos.

Palabras clave: mieloma de células plasmáticas, Inmunohistoquímica

Las neoplasias de células plasmáticas son proliferaciones clonales de células plasmáticas productoras de inmunoglobulinas que secretan una sola clase de inmunoglobulinas o una subunidad polipeptídica de una inmunoglobulina, y esta generalmente puede ser detectada como proteína monoclonal en el suero en el orina (proteína M).

ABSTRACT

The well-differentiated plasma cell neoplasms (Marschalko type) are easily identified, however myelomas with atypical plasma cell morphology may pose a diagnostic challenge. Cases showing plasmablastic, small lymphocyte-like plasma cells, plasma cells with lobulated, signet ring cell, spindle cells or markedly pleomorphic plasma cells are particularly problematic. In this scenario, several metastatic tumors may mimic plasma cell myeloma. Occasionally cytoplasmic or nuclear inclusions in the myeloma cells, known as Dutcher bodies and Russell bodies and Mott cells respectively are the most striking features of the tissue section. Immunohistochemistry is often helpful in differentiating these morphological variants from other hematopoietic neoplasms and metastatic tumors. By immunohistochemistry neoplastic plasma cells usually express strong CD138, CD38, MUM1, show light chain restriction and are nearly always CD19 negative. It is important to bear in mind that neoplastic plasma cells may have aberrant expression of CD 56, CD117, CD20, CD10 and occasionally myeloid and monocytic markers are found.

El primer caso descrito de mieloma múltiple fue el presentado por Samuel Solly (en 1844 en Londres), y el estudio microscópico indicó que la médula de los huesos estaba compuesta por células “claras con nucléolo central”, lo que posiblemente hayan correspondido a lo que hoy conocemos como plasmablastos.^{1,2} La morfología de las neoplasias de células plasmáticas puede ser muy heterogénea. Aquellas que están compuestas por células plasmáticas bien diferenciadas (tipo Marschalko), son fácilmente identificables, sin embargo se han descrito diversas variaciones tanto citológicas como arquitecturales poco usuales que pueden hacer difícil el diagnóstico histológico de estas neoplasias.^{3,4,5} Es en este contexto en donde el conocimiento de esta heterogeneidad y la utilidad de la inmunohistoquímica se hacen imperantes para el adecuado diagnóstico y tratamiento del paciente con

¹ Departamento de Patología, Centro Médico ABC, México, DF.
² Departamento de Biología Celular y Tisular, Universidad Panamericana, México, DF

Correspondencia: Dr. Carlos Ortiz-Hidalgo. Departamento de Patología. Centro Médico ABC. Sur 136-116. México 01120 DF.

www.nietoeditores.com.mx

neoplasias de células plasmáticas (neoplasias de células plasmáticas).

Las células plasmáticas neoplásicas muestran por lo general cierto grado de inmadurez, atipia o multinucleación. La maduración asincrónica del núcleo y citoplasma, la cromatina dispersa, la alta relación núcleo citoplasma y la presencia de nucléolo prominente son datos de inmadurez. La atipia se manifiesta como núcleos irregulares y con marcada variación en el tamaño nuclear, y se considera multinucleación a la presencia de más de tres núcleos (las células plasmáticas reactivas pueden ser binucleadas, y raramente trinucleadas).⁵

Existen dos sistemas de graduación propuestos para el espectro morfológico del plasmocitoma-mieloma, con cierto valor pronóstico clínico.⁵ El sistema de Griep se divide en cuatro grupos celulares: maduro, intermedio, inmaduro y plasmablástico. El sistema de Bartl está compuesto por seis grupos celulares: tipo Marschalkó, células pequeñas, células hendidas, polimórfico, asincrónico y clástico (Cuadros 1 y 2).⁴ Los pacientes con morfología plasmablástica tienen disminución de supervivencia; en los otros grupos citológicos no hay diferencias significativas.^{5,6} El diagnóstico diferencial con linfoma plasmablástico que afecta la médula ósea puede ser difícil. Por lo general la morfología y el inmunofenotipo son similares. Por un lado la mayoría de los casos de linfomas plasmablásticos se presentan más con enfermedad extramedular y muchos de los criterios clínicos de mieloma están ausentes. Por otro lado, aunque la inmunomarcación puede ser idéntica, es más probable que el linfoma plasmablástico está asociado a infección por virus de Epstein-Barr que el mieloma plasmablástico.⁷

A continuación presentamos algunas variantes tanto arquitectónicas como citológicas del mieloma de células plasmáticas y además comentamos como los hallazgos inmunohistoquímicos de este tipo de neoplasias contribuyen al diagnóstico.

Variantes arquitectónicas

En ocasiones las células plasmáticas pueden estar rodeadas de tabiques fibrovasculares lo que puede imitar el patrón presente en tumores neuroendocrinos o carcinoma metastásicos. A este se le conoce como “patrón en nidos”.³ Estos nidos pueden estar rodeados también de vasos capilares pequeños, que en ocasiones puede ser prominentes, lo que no es de extrañar por que la angiogénesis es una característica constante del mieloma de células plasmáticas

Cuadro 1. Sistema de graduación de GREIPP

Tipo maduro

Cromatina densa en grupos
Nucléolo < 8µm
Núcleo < 1µm, excéntrico
Citoplasma bien desarrollado con halo claro perinuclear (aparato de Golgi).

Tipo intermedio

Que no llena criterios de ninguno de los otros dos tipos

Tipo inmaduro

Patrón de cromatina nuclear difuso
Núcleo > de 10µm, o nucléolo > de 2µm con abundante citoplasma
Núcleo excéntrico y halo claro perinuclear

Plasmablástico

Relación alta núcleo citoplasma
Cromatina reticulada con nucléolo central prominente
Escaso citoplasma sin halo perinuclear

Cuadro 2. Sistema de graduación de BARTL

BAJO GRADO

Tipo Marschalkó (células plasmáticas bien diferenciadas)
Células pequeñas (semejantes a linfocitos). (Se asocia a leucemia de células plasmáticas)

GRADO INTERMEDIO

Células hendidas. (Se asocia a células plasmáticas)
Polimorfo. Polimorfismo nuclear y citoplásmico hasta 25% de las células pueden presentar nucléolo prominente.
Asincrónico. Maduración asincrónica marcada nuclear y citoplásmica. >50% de las células con núcleo excéntrico y nucléolo prominente.

ALTO GRADO

Núcleo grande con nucléolo central prominente y citoplasma moderado basófilico y escaso halo perinuclear

y además algunos estudios han propuesto que esta tiene potencial pronóstico.⁸ La angiogénesis es estimulada por la producción directa de citoquinas angiogénicas tanto por las células plasmáticas como por la inducción en el microambiente medular.⁸ Las neoplasias de células plasmáticas con áreas angiomatoides pueden ser confundidas con diversas neoplasias vasculares como los hemangiopericitomas.⁹ Este “patrón angiomatoides” puede hacerse evidentes por medio de la inmunomarcación con CD31 o CD34. En ocasiones los plasmocitomas / mielomas también puede haber formación de espacios pseudovasculares compuestos por separación de tejido conectivo.⁹

Depósito de material amiloide (generalmente derivado de cadenas ligeras de inmunoglobulinas), calcificación e

incluso formación de hueso, se encuentra ocasionalmente en las neoplasias de células plasmáticas.^{10,11} Alrededor del amiloide pueden existir granulomas con células gigantes tipo cuerpo extraño que en ocasiones, tanto el amiloide como las células gigantes, pueden ser tan abundantes que obscurecen la proliferación de células plasmáticas y dificultan el diagnóstico histológico.^{11,12} Cuando la calcificación u osificación es prominente, el tumor se puede confundir radiológicamente con condrosarcoma u osteosarcoma.¹³

Hay un caso informado por Lara-Torres y colaboradores en el 2008 de un plasmocitoma constituido por células pequeñas inmersas en un estroma mixoide positivo al azul alciano (“patrón mixoide”). Es importante conocer este patrón, por que puede remedar al encontrado en diversas neoplasias mixoides de tejidos blandos.¹⁴ Asimismo, hay un caso descrito en 2008 de neoplasias de células plasmáticas en la que las células plasmáticas proliferantes rodean espacios ocupados por material amorfo eosinófilo, características que le confieren semejanza con folículos tiroideos.¹⁵ Este “patrón que semeja folículos tiroideos”, puede confundirse con el patrón mas frecuentemente presente en neoplasias de células plasmáticas, en donde las células están rodeando eritrocitos extravasados.

Variantes citológicas

Las células plasmáticas maduras, tienen una morfología muy característica. Son ovaladas con núcleo redondo a oval de localización excéntrica y contiene cromatina en grumos ubicados en la periferia del núcleo. El citoplasma es abundante y basófilo y presenta una zona pálida (halo) paranuclear conocida como la imagen negativa del aparato de Golgi. Estas células fueron descritas por Santiago Ramón y Cajal en 1890 quien las llamó corpúsculos cianófilos (células cianófilas de Cajal) y fue Waldeyer quien propuso el nombre de células plasmáticas. Cinco años después de la descripción de Cajal, Tamas von Marschalkó puntualizó las características de estas células.² Es habitual designar al plasmocitoma-mieloma constituido de células plasmáticas bien diferenciadas como “plasmocitoma tipo Marschalkó” que bien podría igualmente designarse tipo Cajal-Marschalkó.²

Existen variantes citológicas poco usuales de las células plasmáticas neoplásicas. Algunas de estas han sido descritas en aspirados de médula ósea y otras en cortes histológicos. Las llamadas “células en flama” presentan

la periferia del citoplasma teñido de magenta oscuro a rosa¹⁶ y se asocian a mielomas con producción de IgA e IgG. Los “tesaurocitos” son células plasmáticas con abundante citoplasma reticular o trabeculado por bandas eosinófilas. En estas dos variantes hay por microscopía electrónica, acumulación de material granular en el retículo endoplásmico, y posiblemente puedan representar etapas de un mismo proceso.¹⁶ Las “células de Mott” (nombradas en honor del patólogo Sir Frederick Walker Mott) o también llamadas “células en mora o en con racimos de uva” son células plasmáticas con inclusiones citoplásmicas múltiples pequeñas homogéneas, que corresponden a cuerpos de Russell pequeños.¹⁷ Los “cuerpo de Russell” (nombrados en honor al patólogo escocés William Russell) son inclusiones grandes de inmunoglobulinas intracitoplásmicas localizadas dentro del RER dilatado y los “cuerpos de Dutcher”, que fueron descritos por Dutcher y Fahey en 1959, son variantes de lo mismo y corresponden a inclusiones intranucleares. No existe diferencia esencial entre los cuerpos de Dutcher, los cuerpos de Russell y las células Mott, sino que son aspectos del mismo fenómeno y representan acumulaciones citoplásmicas (cuerpos de Russel, cuerpos de Mott) o nucleares (cuerpos Dutcher) de inmunoglobulinas que son una manifestación de indigestión celular. Estas son proteínas alteradas (malformadas o polipéptidos mal ensamblados), que, al no poder ser transportados al aparato de Golgi, quedan dentro de las cisternas del RER o el retículo endoplásmico transicional o intermedio.² Raramente, las células plasmáticas neoplásicas pueden adquirir numerosas vacuolas oscuras (púrpura) semejantes a las observadas en pacientes con mucopolisacaridosis (células de Buhot).

Las neoplasias de células plasmáticas pueden presentar con células con hendiduras o multilobuladas o pueden presentar aspecto monocitoides, lo que puede confundirse con carcinoma poco diferenciado, diversos linfomas y leucemias principalmente mieloides- monocíticas. Las células multilobuladas logran semejar neutrófilos o los histiocitos y se ha informado que esta variante puede asociarse a comportamiento clínico agresivo.⁶ Cuando las células plasmáticas neoplásicas muestran marcado pleomorfismo y multinucleación pueden simular carcinomas anaplásicos o linfoma anaplásico de células grandes.

Como se describió en párrafos anteriores, es posible que la primera paciente informada por Solly haya cursado con mieloma con células blásticas. Esta variante está

compuesta predominantemente por plasmablastos que son células plasmáticas grandes con núcleos hiper cromáticos y nucléolos prominentes, que pueden confundirse con linfoma no-Hodgkin inmunoblástico o con células de Reed-Sternberg mononucleadas.^{1,5}

El mieloma de células en anillo de sello es una neoplasia extremadamente rara y que fácilmente se confunde con carcinoma poco diferenciados metastásico. Células en anillo de sello han sido descritas también en algunos linfomas.¹⁸ Las células en anillo de sello tienen sus núcleos rechazados a la periferia (en media luna) y el citoplasma es vacuolado. Es importante además tener presente esta variedad porque en la inmunomarcación pueden mostrar sólo una positividad tenue para cadenas ligeras y pesadas de inmunoglobulinas, en la periférica celular.^{19,20} En esta situación la negatividad a las queratinas y la positividad a marcadores de células plasmáticas (CD138, CD38, MUM1), ayudan al diagnóstico (*vide infra*).

El mieloma-plasmocitoma compuesto por células pequeñas semeja linfoma-leucemia de linfocitos pequeños o infiltración por leucemia aguda.^{4,5} Es de interés recordar que en raras ocasiones, coexiste la leucemia aguda y el mieloma, y es cuando el inmunofenotipo y los estudios genéticos son de importante valor para resolver el problema.²¹ En ocasiones y para complicar aún más la situación, esta “variante de células pequeñas” es positiva al CD20 y tiene expresión nuclear de ciclina D1, por lo que el linfoma de células del manto entra en el diagnóstico diferencial.^{5,22} Sin embargo, el mieloma-plasmocitoma es negativo al CD45 y positivo al CD138, y CD38. Las neoplasias de células plasmáticas con morfología de células pequeñas, son más probable que presenten la translocación t(11;14) (q13;q32) y expresión génica de ciclina D1-CCND1 o ciclina D3-CCND3, y sobre expresión de genes de células B como CD20, PAX5 y VPREB3.²² Una variante poco usual de NPC ha sido informada compuesta por células pequeñas y prolongaciones celulares similares a las observadas en la leucemia de células peludas (tricoleucemia) o con citoplasma alargado hacia un extremo (células en renacuajo).²³

En ocasiones las neoplasias de células plasmáticas tienen citoplasma abundante, homogéneo, eosinófilo, con núcleo hiper cromático, lo que simula a macrófagos (histiocitos epitelioides). Si estas células se encuentran en la médula ósea y en el ganglio linfático, puede remedar enfermedades por atesoramiento. Las neoplasias de célu-

las plasmáticas con esta citomorfología pueden contener inclusiones paranucleares que son positivas para cadenas ligeras κ .

En 1985 Chen y su grupo describieron una variante rara de neoplasias de células plasmáticas, cuyas células contienen abundante citoplasma claro.²⁰ Ocasionalmente estas células pueden tener múltiples vacuolas claras en el citoplasma, característica que le confiere semejanza con tumores de células germinales o con carcinoma de células claras de diversos orígenes.²⁰

Las células plasmáticas neoplásicas pueden asumir una morfología fusiforme o puede estar asociada a respuesta estromal fibroblástica acentuada; estos cambios pueden recordar a tumores mesenquimatosos de células fusiformes.²⁴

Los cambios oncocíticos, caracterizados por citoplasma eosinófilo intenso (rico en mitocondrias) se presentan raramente en neoplasias de células plasmáticas, generalmente asociados a mieloma no secretor.²⁵

La fagocitosis por células tumorales de procesos linfoproliferativos fue descrita en 1908 en linfoblastos.²⁶ Posteriormente se describió eritrofagocitosis en pacientes con linfomas, leucemia de células peludas, y leucemia linfoblástica aguda.²⁶ Las neoplasias de células plasmáticas también pueden presentar eritrofagocitosis. Este proceso ha sido observado únicamente en células plasmática malignas y pudiera ser, o un rasgo adquirido durante el proceso de transformación maligna, o un cambio inducido por la quimioterapia.^{27,28}

Inunohistoquímica

Por la apariencia citomorfológica diversa que las neoplasias de células plasmáticas neoplásicas puede adquirir, hay que considerar el diagnóstico diferencial con linfomas, leucemias, tumores de células germinales, carcinomas poco diferenciados y lesiones histiocíticas. Es en este contexto donde la inmunomarcación se convierte en una herramienta importante para el diagnóstico.⁵ Inunohistoquímicamente para identificar a las células plasmáticas, se utilizan marcadores como CD138 (syndecan 1), CD38, VS38c (Anti-Human Plasma Cell), MUM1 (factor de regulación de interferón 1 / IRF1), las cadenas ligeras κ y λ y las diversas cadenas pesadas de inmunoglobulinas, para identificar las células plasmáticas. Shao y su grupo identificaron que pacientes con plasmocitomas IgA positivos, representa una forma distinta de plasmocitomas extramedulares caracterizados por presentarse en pacien-

tes jóvenes (edad media 32 años), afección frecuente a ganglios linfáticos y bajo riesgo de progresión a mieloma múltiple.²⁹ Con respecto al CD138, esta es una proteína integral transmembrana tipo I (proteoglicano heparan sulfato) que se expresa en la membrana de células plasmáticas normales y neoplásicas. Las células plasmáticas pueden ser negativas a este marcador en áreas de fibrosis por que el CD138 se separa de la membrana hacia y se deposita en las zonas fibroticas.

Se ha descrito positividad en células plasmáticas para moléculas de adhesión neural (CD56/NCAM), que se expresa mas frecuentemente en células plasmática neoplásicas.³⁰ Las células plasmáticas pueden ser positivas al CD45 hasta en 64% de los casos y al CD20 hasta en 6% (Cuadro 3). Generalmente las neoplasias de células plasmáticas son positivas para CD79a y al CD117 (c-kit) y, como en ocasiones pueden expresar diversas citoqueratinas y antígeno epitelial de membrana (EMA), puede uno considerar erróneamente un diagnóstico de carcinoma.³¹ Plasmocitomas-mielomas pueden también ser positivos para CD31³² CD43, CD45R0 (UCHL1),³³ ciclina D1,³⁴ CD10³⁵ y CD23.³⁶ Han sido informado formas clínicas

agresivas con expresión de CD10. El Ki-67 (MIB-1) se utiliza como marcador de proliferación: un Ki-67 mayor al 10% es indicativo de proliferación intermedia o alta y a mayor carga tumoral. Hasta 45% de los plasmocitomas /mielomas de células plasmáticas expresan ciclina D1 en ausencia de t (11;14).⁵

Hay algunos datos inmunohistoquímicos que nos pueden orientar para diferenciar células plasmáticas neoplásicas de no neoplásicas.^{31,37,38} Las células plasmáticas neoplásicas se caracterizan por presentar restricción a alguna de las cadenas ligeras (kappa o lambda), por lo que la expresión de ambas sugiere proceso reactivo. Raramente las células plasmáticas expresan CD56, por lo que la positividad intensa de este marcador, sugiere proliferación neoplásica.³⁸ Al ciclina D1 no se expresa en células plasmáticas normales.

En resumen: se presentaron diversas variantes morfológicas de las neoplasias de células plasmáticas. Es importante mantener en mente la heterogeneidad que las células plasmáticas pueden presentar. Y es en estas variantes histológicas donde la inmunomarcación es esencial para el adecuado diagnóstico histológico.

Cuadro 3. Inmunohistoquímica de los plasmocitomas / mielomas múltiples

Anticuerpos	Porcentaje de expresión
CD138 (syndecan-1)	100%
MUM1 / IRF4	100%
CD38 (VS38)	100%
CD79a (alpha)	100%
CD117	76%
CD45	64%
EMA /MUC1	62%
Cadenas ligeras kappa	62%
CD31 (JD/70)	50%
Bcl-2	46%
CD56 / NCAM	45%
Cadenas ligeras lambda	38%
Ciclina D1	35%
CD43	30%
CD43 (DF-T1 / MT1 / Leu22)	30%
CD10 (CALLA)	29%
Citoqueratinas (CAM5.2 / Oscar /AE1-3)	23%
CD45RO (UCHL1)	21%
p53	18%
CD20 (L26)	6%
Pax-5 (BSAP)	4%

REFERENCIAS

- Kyle RA. Multiple myeloma: An odyssey of discovery. *Br J Haematol* 2000;111:1035-1044.
- Ortiz Hidalgo C. De las células plasmáticas al mieloma múltiple. Una breve perspectiva histórica *Patología Rev Latinoam* 2011;49:120-131
- Banerjee SS, Verma S, Shank JH. Morphological variants of plasma cell tumors. *Histopathology* 2004;44:2-8.
- Bartl R, Frisch B, Fateh-Moghadem A, Kettner G, Jaeger K, Sommerfeld W. histologic classification and staging of multiple myeloma. A retrospective and prospective study of 674 cases. *Am. J. Clin. Pathol.* 1987; 87; 342–355.
- McKenna RW, Kroft S. Plasma cell neoplasm. En Jaffe ES, Harris NL, Vardimaar JW, Campo E, Aber DA eds. *Hematopathology St Louis Missouri. Elsevier Saunders*, 2011;410-435.
- Zukerberg LR, Ferry JA, Conlon M, Harris NL. Plasma cell myeloma with cleaved, multilobated, and monocytoid nuclei. *Am. J. Clin. Pathol.* 1990; 93; 657–661.
- Vega F, Chang CC, Medeiros LJ, Udden MM, Cho-Vega JH, Lan CC, Fibch CJ, Vilchez RA, McGregor D, Jorgensen JL. Plasmablastic lymphomas and plasmablastic plasma cell myelomas have nearly identical immunophenotypic profiles. *Mod Pathol* 2005;18:806-815.
- Ribatti D, Mangialardi G, Vacca A. Angiogenic therapeutic approaches in multiple myeloma. *Curr Cancer Drug Targets.* 2012 Sep;12:768-75.

9. Nandedkar MA, Abbondanzo SL, Miettinen M. Extramedullary manifestation of multiple myeloma (systemic plasmacytoma) that simulates hemangioma. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 2000; 124: 628–631.
10. Karasick D, Schweitzer ME, Miettinen M, O'Hara BJ. Osseous metaplasia associated with amyloid-producing plasmacytoma of bone: a report of two cases. *Skeletal Radiol.* 1996; 25: 263–267.
11. Pambuccian SE, Horyd ID, Cawte T, Huvos AG. Amyloidoma of bone, a plasma cell/plasmacytoid neoplasm. Report of 3 cases and review of the literature. *Am. J. Surg. Pathol.* 1997; 21: 179–186.
12. Gutmann EJ. Granulomatous inflammation related to amyloid deposition in a focus of multiple myeloma. Report of a case with diagnosis by fine needle aspiration biopsy. *Acta. Cytol.* 1995; 39: 793–797.
13. Reinus WR, Kyriakos Gilula LA, Brower AC, Merkel K. Plasma cell tumours with calcified amyloid deposition mistaken for chondrosarcoma. *Radiology* 1993; 189: 505–509.
14. Lara-Torres CO, Gómez E, Ortiz-Hidalgo C. Small-cell plasmacytoma with prominent myxoid stroma mimicking a soft-tissue neoplasm *Int J Surg Pathol.* 2009;17(5):398-400.
15. Lara-Torres CO, Ortiz-Hidalgo C. Well-differentiated (Marschalko-type) plasmacytoma resembling thyroid follicular structures. *J Hematopathol.* 2008;1: 127-129.
16. Miyoshi I, Saito T, Taquichi H. Flaming cells in IgG myeloma. *Inter Med* 2004;43:638.
17. León Martínez G, Baquera Heredia J, Ortiz Hidalgo C. Linfoma difuso de células grandes B, con diferenciación plasmacítica extensa y numerosas células de Mott. Informe de un caso poco frecuente y breve nota histórica. *Patología Rev Latinoam* 2011;49:151-156.
18. Kim H, Dorfman RF. Signet ring cell lymphoma: a rare morphologic and functional expression of nodular (follicular) lymphoma. *Am J Surg Pathol* 1978;12:119-132.
19. Grier DD, Robbins K, Signet-ring plasma cell myeloma. *Am J Hematol* 2012;87:625.
20. Chen KT, Ma CK, Nelson JW. Clear cell myeloma. *Am. J. Surg. Pathol.* 1985; 9: 149–154.
21. Brouet JC, Feraud JP, Lauret G, Grange MJ, Chevalier A, Jacquillat C The association of chronic lymphocytic leukaemia and multiple myeloma: a study of eleven patients. *Br J Haematol.* 1985;59:55-66.
22. Heerema-McKenney A, Waldron J, Huger S, Shan F, Sawyer J, Barlogie B, Shaughnessy JH. Clinical, immunophenotypic, and genetic characterization of small lymphocyte-like plasma cell myeloma: a potential mimic of mature B-cell lymphoma. *Am J Clin Pathol* 2010;133:265-270.
23. Tanioka F, Tamashima S, Shimizu S-i, Kobayashi H, Kobayashi Y, Sugimura Y. A Case of Primary Plasma Cell Leukemia with Hairy-cell Morphology and Lambda-type Bence-Jones Protein. *Immunohistochemical and Molecular Analysis. Jpn J Clin Oncol* 2003;33:232–237.
24. Heikal NM, Shetty S. Spindle cell variant of multiple myeloma: immunophenotype and cytogenetics abnormalities. *Ann Hematol* 2012;803-804.
25. Bosman C, Fusilli S, Bisceglia M, Musto P, Corsi A. Oncocytic nonsecretory multiple myeloma. A clinicopathologic study of a case and review of the literature. *Acta Haematol.* 1996; 96:50–56.
26. Ludwig H, Pavelka M. Phagocytic plasma cells in a patient with multiple myeloma. *Blood* 1980;56:173-176
27. Pillai G, Lwin K, Pezzella F, Gatter K. Malignant plasmacytosis mimicking erythrophagocytosis. *Histopathology* 2002; 41: 468–470.
28. Fitchen JH, Lees S. Phagocytic myeloma cells. *Am. J. Clin. Pathol.* 1979; 71: 722–723.
29. Shao, Xi L, Rafeld M et al. Nodal and extranodal plasmacytomas expression immunoglobulin A. an indolent lymphoproliferative disorder with a low risk of clinical progression. *Am J Surg Pathol* 2010;34:1425-1435
30. Scott AE, Knowles DM. Expression of CD56 / neural cell adhesion molecule in multiple myeloma correlates with the presence of lytic bone lesions and distinguishes myeloma from monoclonal gammopathy of undetermined significance and lymphoplasmacytoid differentiation. *Am. J. Pathol.* 2002; 160: 1293–1299.
31. Shin SJ, Plasmacytoma with aberrant expression of myloid markers, T-cell markers and cytokeratin. *J Histochem Cytochem* 2001;49:791-792
32. Govender D, Harilal P, Dada M, Chetty R. CD31 (JC70) expression in plasma cells: an immunohistochemical analysis of reactive and neoplastic plasma cells. *J. Clin. Pathol.* 1997; 50: 490–493.
33. Menke DM, Horny HP, Griesser H, Atkinson EJ, Kaiserling E, Kyle RA. Immunophenotyping and genotyping of multiple myelomas with adverse prognosis characterized by immunohistological expression of the T cell related antigen CD45RO (UCHL-1). *J. Clin. Pathol.* 1998; 51: 432–437.
34. Tsidou A, Roussou M, Terpos E, et al. Increased expression of cyclin D1 on trephine bone marrow biopsies independently predict for shorter overall survival in patients with multiple myeloma treated with novel agents. *Am j hematol* 2012;87:734-736.
35. San Miguel JF, Gonzalez M, Gascon A et al. Immunophenotypic heterogeneity of multiple myeloma: influence on the biology and clinical course of the disease. Castellano-Leones (Spain) co-operative group for the study of monoclonal gammopathies. *Br. J. Haematol.* 1991; 77: 185–190.
36. Buonaccorsi JN, Kroft SH, Harrington AM, VanTuinen P, Olteanu H. Clinicopathologic analysis of the impact of CD23 expression in plasma cell myeloma with t(11;14)(q13;q32). *Ann Diagn Pathol* 2011;15:385-388.
37. Petrush UR, Horny HP, Kaiserling E. Frequent expression of haemopoietic and non-haemopoietic antigens by neoplastic plasma cells: an immunohistochemical study using formalin fixed paraffin-embedded tissue. *Histopathology* 1992; 20:35-40.
38. Cao W, Goolsby CL, Nelson B, Singhal S, Mehta J, Peterson AC. Instability of immunophenotype in plasma cell myeloma. *Am J Clin Pathol* 2008;129:926-933.

Cancer as a microRNA-driven disease. The “heresies” of the miRNome direct cancer biology

Muller Fabbri, MD, PhD

ABSTRACT

MicroRNAs (miRNAs) are small non-coding RNAs with gene regulatory functions. The miRNome is defined as the full spectrum of miRNAs in a specific genome. Several years of research have shown a clear involvement of miRNAs in cancer biology and new miRNA-based treatments are being developed for cancer patients. However, only recently a series of studies have shown that miRNAs can do more than “just” this. They can actually also regulate gene expression through different mechanisms (mediated by epigenetic factors or

other non-coding RNAs), or they can directly bind to proteins (both transcription factors or receptors) and trigger cell signal transduction. These novel mechanisms represent “heresies” of the miRNome that should be taken into account to fully understand the phenotype associated with the modulation of specific miRNAs, and that pave the road to the discovery of new therapeutic options for cancer patients.

Keywords: microRNAs, cancer, non-coding RNAs, exosomes, inflammation, tumor microenvironment, oncogene, tumor suppressor gene, cytokines.

INTRODUCTION

Cancer is the most complex genetic disease. Historically, it has been considered as a fight between two main characters: oncogenes (OGs) and tumor suppressor genes (TSGs), with an overall outcome favorable to the former group in case of cancer development. This fundamental (and simplistic) view of cancer biology has traditionally involved only protein coding genes (PCGs), meaning genes which are translated into a protein. However, this theory has been significantly challenged by the recent discovery of another group of genes which are transcribed into an RNA but can not be translated into proteins, and therefore are known as non-coding RNAs

(ncRNAs) [1]. MicroRNAs (miRNAs) are small ncRNAs (19-24 bp long), which regulate gene expression [2]. They bind mostly (but not exclusively) to the 3' -untranslated region (3'UTR) of a target mRNA and they usually prevent its translation either by inducing mRNA cleavage or translational repression or both [3]. More recently, it has been shown that in addition to silencing target genes, miRNAs can actually also function as enhancer of a mRNA translation [4]. The advent of high throughput techniques for the simultaneous detection of several miRNA expression in a single sample has shown that the miRNome (defined as the full spectrum of miRNAs on a given genome) is different in cancer cells with respect to the normal tissue counterpart. This holds true for almost all types of malignancies (solid and hematologic tumors) [3], leading to two important conclusions: 1) miRNAs are excellent cancer biomarkers; 2) miRNAs play a role in human carcinogenesis. As biomarkers, specific signatures of dysregulated miRNAs can identify the tissue of origin of the tumor, correlate with the clinical outcome of the disease and, in some cases, even anticipate the responsiveness of the tumor to specific therapeutic regimens. Therefore, miRNA profiling harbors diagnostic, prognostic and predictive-of-response-to-treatment implications [5]. For instance, we described the first signature of dys-regulated miRNAs able

Departments of Pediatrics and Molecular Microbiology and Immunology, University of Southern California, Keck School of Medicine, Norris Comprehensive Cancer Center, the Saban Research Institute, Children's Center for Cancer and Blood Diseases, Children's Hospital Los Angeles, Los Angeles, CA, 90027

Corresponding Author: Muller Fabbri, MD, PhD, Children's Hospital Los Angeles, 4650 Sunset Blvd, Mailstop #57, Los Angeles CA, 90027. Phone: (+1) 323-361-8920; Fax: (+1) 323- 361-4902; email: mfabbri@chla.usc.edu

www.nietoeditores.com.mx

to successfully distinguish between the indolent and the aggressive form of chronic lymphocytic leukemia (CLL) [6]. Such a signature has profound translational implications, since it allows to better stratify CLL patients for a more aggressive versus a more cautious “wait-and-see” therapeutic approach. In terms of miRNAs and human carcinogenesis it has been shown that mutations in their genes predispose to familial cancers [6], and a constantly increasing number of publications is showing that miRNAs themselves act as OGs (when they target and silence TSGs) or viceversa as TSGs (when they target and silence OGs) [3]. In addition to this “traditional” mechanism of action for miRNAs, recent works have shown that miRNAs can contribute to (or contrast) human carcinogenesis also through different and sometimes surprising mechanisms. I call these as the “heresies” of the miRNome, and the following paragraphs will focus on these novel mechanisms, which might lead to the development of completely new targets for the treatment of cancer patients.

THE “HERESIES” OF THE MIRNOME

Epi-miRNAs and cancer biology

Epigenetics indicates all heritable changes in gene expression that are not associated with concomitant alterations in the DNA sequence. Reversible DNA methylation and histone modifications are the hallmarks of epigenetic gene regulation. miRNAs undergo the same epigenetic regulatory mechanisms of any other PCGs. However, we were the first to demonstrate that a specific group of miRNAs (named “epi-miRNAs”) are able to directly target key effectors of the epigenetic machinery. The first described epi-miRNAs are members of the miR-29 family (composed of miR-29a, -29b, and -29c). These miRNAs target DNA methyltransferases (DNMT) both in a direct way (DNMT3A and DNMT3B), and indirectly (DNMT1), by targeting DNMT1 activator Sp1. Cancer cells are characterized by low expression of miR-29s. We showed that restoration of miR-29s down-regulated all three DNMTs in non small cell lung cancer (NSCLC) [7] and acute myeloid leukemia (AML) [8], leading to a global hypo-methylation status of cancer cells and re-expression of TSGs known to be epigenetically silenced by promoter hypermethylation (such as WWOX and FHIT in NSCLC, or p15(INK4b) and ESR1 in AML). Other epi-miRNAs have been shown to target genes responsible for histone modifications, there-

fore affecting chromatin conformation. In summary, epi-miRNAs represent “heretic” miRNAs, in the sense that they modulate epigenetically regulated PCGs, not in a “traditional” way, but by targeting effectors of the epigenetic machinery and, ultimately, impacting on these gene epigenetic status.

miRNAs regulate other ncRNA expression

In 2007 we described that another group of ncRNAs, called transcribed ultraconserved regions (T-UCRs) is also dys-regulated in several types of cancers (both solid and hematological) with respect to the normal tissue counterpart [9]. We also showed that a specific T-UCR, called ucr.73A, acts as an oncogene in colorectal cancer cells and its over-expression leads to increased cell growth and proliferation [9]. Intriguingly, we also observed that miRNAs, in addition to targeting PCGs, have complementary binding sites and can regulate the expression of T-UCRs [9]. This discovery reveals an increased level of complexity in gene regulation, since it shows a mutual trans-regulation between different families of ncRNAs.

Also, we described a TP53/miRNA regulatory network able to explain the prognostic implications of common and recurrent chromosomal aberrations in human CLL [10]. CLL is characterized by the recurrence of 13q deletions, 17p and 11q deletions. It is also known that patients with the 13q deletion experience the indolent form of the disease, whereas those affected by the 11q or 17p deletion (alone or in combination with the 13q deletion) experience the aggressive form of CLL. The molecular mechanism responsible for these prognostic implications has been only recently identified. We showed that the 13q deletion affects a specific cluster of miRNA (the miR-15a/16-1 cluster), the 17p deletion involved the TSG TP53, while the 11q deletion affects another cluster of miRNAs (the miR-34b/c cluster). We showed that miR-15a/16-1 directly target TP53, and TP53 transactivates both the miR-15a/16-1 cluster and the miR-34b/c cluster, which in turn directly targets ZAP-70, a well known CLL surrogate prognostic marker [10]. Overall, this model explains the prognostic implications of the three most common chromosomal aberrations observed in CLL, but also shows how a cluster of miRNAs (miR-15a/16-1) can modulate another cluster of miRNAs (the miR-34b/c cluster) through a common transcription factor (TP53). These findings reveal another “heresy” of the miRNome, by showing that

miRNAs can regulate the expression of other ncRNAs (both T-UCRs and other miRNAs), therefore indirectly affecting their downstream targets.

miRNAs bind to Transcription Factors to regulate gene expression

In addition to binding to mRNAs and regulate gene expression, miRNAs can also interact directly with proteins. While this is known to occur during miRNA biogenesis, the fact that miRNA can directly bind to protein and affect the expression of other genes which ultimately leads to a role in human carcinogenesis represents the third “heresy” of the miRNome that I will discuss. This mechanism of action has been identified for the first time by Eiring et al. [11]. The expression of miR-328 is reduced in the blasts of chronic myelogenous leukemia (CML), in which also the levels of CEBPA (CCAAT/enhancer binding protein (C/EBP), alpha) are reduced. CEBP A is an inducer of blast differentiation, and its expression is blocked by hnRNP E2 (a poly(rC)-binding protein), which binds to the 5'-UTR region of CEBPA. The Authors have shown that miR-328 directly bind to hnRNP E2 and subtracts it from its inhibitory effect on CEBPA mRNA transcription [11]. As a result, high levels of miR-328 correlate with high levels of CEBP A and increased blast differentiation. In the blastic crisis of CML, low expression of miR-328 leads to reduced expression of CEBPA and block of blast differentiation [11].

miRNAs as agonists of Toll-like Receptors

MiRNAs can be secreted by cells within microvesicles called exosomes. As a consequence, they can be detected in several types of human body fluids and act as excellent disease biomarkers. Cancer cells represent no exception. They secrete exosomes with a cancer specific cargo of miRNAs, and they use these ncRNAs as messengers to communicate with surrounding cells within the tumor microenvironment. Once an exosomal miRNA reaches a “recipient” cell, two possible scenarios have been described: 1) the exosomal miRNA enters the recipient cell and targets mRNAs in the “traditional” way (meaning by impairing their translation into proteins) [12], or 2) by activating miReceptors (meaning receptors that bind miRNAs and activate a cell signal transduction) [13]. The latter mechanism represents the last “heresy” that I am going to describe. In NSCLC we observed that cancer cells secrete high levels of exosomal miR-21 and miR-29a

[13]. These miRNAs can then be engulfed by surrounding macrophages, which express Toll-like receptor 8 (TLR8) in intracellular endosomes. We were able to show that the exosomal miR-21 and miR-29a secreted by lung cancer cells are able to reach and bind to TLR8 in the endosomes of surrounding macrophages [13]. Interestingly, these two miRNAs were also able to trigger TLR8 activation, leading to activation of the NF- κ B signaling, which ultimately induces increased secretion of Interleukin-6 (IL-6) and Tumor Necrosis Factor alpha (TNF- α) [13]. These two cytokines then increase lung cancer cell proliferation and metastatic potential [13]. This discovery reveals a completely novel mechanism of action for miRNAs, as paracrine triggers of a pro-tumoral and pro-metastatic response by the surrounding immune cells within the tumor microenvironment.

CONCLUSIONS

Increasing evidence shows a central role for miRNAs in human carcinogenesis. While the initial focus of the scientific community on the identification of which mRNAs are targeted by specific miRNAs (or groups of miRNAs) and how this affects the biology of cancer cells has brought to some seminal discoveries and to the identification of new molecular targets, new roles for miRNAs are emerging. The involvement of the miRNome in the genesis of cancer is clearly wider than previously known and involves previously unknown mechanisms of action. While the identification of these “heresies” is still at its infancy, it is certainly exciting to decode what’s still undecoded in the miRNA world. New discoveries in this direction will certainly add complexity to our understanding of the biology of cancer but ultimately will reveal that those “heresies” are just part of a bigger truth that only the curiosity which feeds science will be able to fully disclose.

REFERENCES

1. Fabbri, M. and G.A. Calin, *Beyond genomics: interpreting the 93% of the human genome that does not encode proteins*. *Curr Opin Drug Discov Devel*, 2010. 13(3): p. 350-8.
2. Ambros, V., *MicroRNA pathways in flies and worms: growth, death, fat, stress, and timing*. *Cell*, 2003. 113(6): p. 673-6.
3. Croce, C.M., *Causes and consequences of microRNA dysregulation in cancer*. *Nat Rev Genet*, 2009.10(10): p. 704-14.

4. Vasudevan, S., Y. Tong, and J.A. Steitz, *Switching from repression to activation: microRNAs can up-regulate translation*. Science, 2007. 318(5858): p. 1931-4.
5. Fabbri, M., *miRNAs as molecular biomarkers of cancer*. Expert Rev Mol Diagn, 2010. 10(4): p. 435-44.
6. Calin, GA, et al., *A MicroRNA signature associated with prognosis and progression in chronic lymphocytic leukemia*. N Engl J Med, 2005. 353(17): p. 1793-801.
7. Fabbri, M., et al., *MicroRNA-29 family reverts aberrant methylation in lung cancer by targeting DNA methyltransferases 3A and 3B*. Proc Natl Acad Sci U S A, 2007. 104(40): p. 15805-10.
8. Garzon, R., et al., *MicroRNA-29b induces global DNA hypomethylation and tumor suppressor gene reexpression in acute myeloid leukemia by targeting directly DNMT3A and 3B and indirectly DNMT1*. Blood, 2009. 113(25): p. 6411-8.
9. Calin, G.A., et al., *Ultraconserved regions encoding ncRNAs are altered in human leukemias and carcinomas*. Cancer Cell, 2007. 12(3): p. 215-29.
10. Fabbri, M., et al., *Association of a microRNA/TP53 feedback circuitry with pathogenesis and outcome of B-cell/ chronic lymphocytic leukemia*. JAMA, 2011. 305(1): p. 59-67.
11. Eiring, A.M., et al., *miR-328 functions as an RNA decoy to modulate hnRNP E2 regulation of mRNA translation in leukemic blasts*. Cell, 2010. 140(5): p. 652-65.
12. Valadi, H., et al., *Exosome-mediated transfer of mRNAs and microRNAs is a novel mechanism of genetic exchange between cells*. Nat Cell Biol, 2007. 9(6): p. 654-9.
13. Fabbri, M., et al., *MicroRNAs bind to Toll-like receptors to induce prometastatic inflammatory response*. Proc Natl Acad Sci U S A, 2012.

Trasplante de células progenitoras hematopoyéticas en linfoma no Hodgkin

Francisco José Tripp Villanueva

RESUMEN

La quimioterapia de salvamento seguida por quimioterapia en altas dosis y rescate con trasplante de células progenitoras hematopoyéticas es el estándar del tratamiento para recaídas quimio sensibles en pacientes con linfoma difuso de células grandes B. La mayoría de los reportes alargo palazo han sido sin el uso del Rituximab, sin embargo estudios actuales indican que la adición de rituximab a la quimioterapia incrementa la tasa de respuestas y supervivencia libre de falla hay muchos factores que afectan la supervivencia previo al trasplante entre ellos el IPI el índice de dos a tres en pacientes con recaída es un dato de mal pronóstico.

Las altas dosis de quimioterapia y de células autólogas ya sea de médula ósea o sangre periférica son el tratamiento estándar para pacientes con linfoma no Hodgkin en recaída y quimiosensibles.^{1,2} Además algunos estudios han evaluado el en pacientes de alto riesgo en primera remisión completa.³⁻⁵ Al inicio el de sangre periférica sólo se utilizó en pacientes que no eran elegibles para cosecha de medula ósea por contraindicaciones generales a la anestesia con una fibrosis medular o infiltración tumoral.⁶ En cuanto el procedimiento de sangre periférica fue refinado con el uso de factores de crecimiento, quimioterapia o ambos^{7,8} la calidad de las aféresis permitió tener una cantidad de células progenitoras suficiente para posterior trasplante. La información acerca del de sangre periférica es que presenta una recuperación celular mas rápida, menor morbilidad relacionada al trasplante, una estancia hospitalaria más corta y una reducción de costos comparado con el de médula ósea.^{9,10}

Los pacientes con linfoma folicular avanzado pueden ser tratados en la recaída con altas dosis de quimioterapia y - auto sin embargo los pacientes no logran una meseta estable y la única posibilidad curativa es el trasplante alogénico en versión de acondicionamiento de intensidad reducida actualmente con el empleo de radioinmunoconjugados parece ser el nuevo paradigma en el enfoque terapéutico de estos linfomas.

Palabras claves: linfoma no Hodgkin de células grandes B, linfoma no Hodgkin indolente, trasplante autólogo de células progenitoras hematopoyéticas

Linfoma no Hodgkin difuso de células grandes B

El linfoma difuso de células grandes es el linfoma mas común y ocurre en un amplio rango de edades. Los pacientes con enfermedad limitada con IPI favorable son frecuentemente curados con quimioterapia de combinación como con CHOP -R pero la mayoría de los pacientes con IPI desfavorable recaerán después del tratamiento.

En teoría la quimioterapia en altas dosis y rescate con autólogo puede ser empleado en cualquier momento del curso de la enfermedad en pacientes con linfoma no Hodgkin difuso de células grandes B que no tienen una terapia curativa definida. Para paciente con linfoma potencialmente curables con terapias actuales, el autólogo esta indicado en la recaída o como terapia primaria en caso seleccionados con datos de alto riesgo.

En 1987, Philip y col reportaron una frecuencia de curación del 40% en pacientes con recaída sensible a quimioterapia. Estos resultados fueron confirmados en el estudio multinacional PARMA en la cual los pacientes fueron aleatorizados a recibir quimioterapia de segunda línea con cis platino, citarabina y dexametasona (DHAP) con radioterapia o DHAP y consolidación con quimioterapia en altas dosis BEAC (carmustina, etopósido, citarabina, ciclofosfamida) mas autólogo y radioterapia.^{11,12} La su-

pervivencia libre de evento a 5 años fue 46% contra 12 % para pacientes en el brazo de solo quimioterapia ($p=0.001$). La supervivencia total a 5 años fue de 53 % para el grupo de trasplante contra 32% en el grupo de tratamiento convencional ($p=0.038$).

Los pacientes refractarios a terapia inicial previo al tratamiento en altas dosis no logran respuestas durables en el trasplante. Similarmente, los pacientes con linfoma que responden al tratamiento primario pero son resistentes a esquemas de segunda línea tienen una baja posibilidad de cura (-15%). En acuerdo con estas observaciones un consorcio de centros italianos reporto que solo el 20% de 474 pacientes con primera recaída de linfoma difuso de células grandes recibieron consolidación con.¹²

Como parte de la terapia primaria en linfoma no Hodgkin difuso de células grandes B

Los factores pronósticos para el tratamiento pueden ser utilizados para identificar pacientes con linfoma difuso de células grandes para determinar los pacientes con menos posibilidades de obtener una remisión y con mas probabilidades de presentar recaída. Los resultados de tratamiento para estos pacientes puede potencialmente ser mejorado por la incorporación de autólogo en la terapia primaria. El uso de este tipo de trasplante en primera línea requiere de la capacidad de identificar pacientes con un mal pronóstico también con la capacidad de efectuar trasplantes con baja morbilidad y mortalidad. Uno de los intentos mas tempranos en emplear trasplante en primera línea fue reportado por investigadores del Memorial Sloan- Kettering Cancer Center.¹³ Fueron 14 los pacientes con linfoma de células grandes, con datos de mal pronóstico, que recibieron altas dosis de quimioterapia y rescate con autólogo en primera remisión completa o remisión parcia. La supervivencia de esta cohorte fue significativamente mejor cuando se comparó con un control histórico con características similares que reusaron trasplante temprano. Subsecuentes estudios han demostrado que aproximadamente 60 a 80% de pacientes con linfoma agresivo de alto riesgo pueden lograr una supervivencia libre de progresión de largo plazo posterior al autólogo en primera remisión. Sin embargo estos resultados han sido sobre estimados porque las curvas de sobre vida son reportadas exclusivamente para pacientes que fueron capaces de proceder al trasplante.

Un numero grande de estudios prospectivos de autólogo en primera línea han sido reportados. Aunque unos

han demostrado ventajas en la supervivencia con este enfoque,^{14,15} otros trabajos han fallado para mostrar diferencia significativas en el seguimiento.¹⁶ Estas diferencias es probable que sean debidas por variaciones en los criterios de inclusión, extensión de la terapia primaria antes del trasplante y diferencias en el régimen del trasplante mismo. El uso de trasplante de primera línea a sido evaluado en meta análisis y una revisión sistemática.^{17,19} Estos análisis denotan la heterogeneidad de los diseños y resultados conflictivos y la conclusión no es definitiva para definir una ventaja de supervivencia con trasplante en primera línea comparada con quimioterapia convencional. Los pacientes sin factores pronósticos adversos es definitivo que no se benefician de este enfoque, aunque el análisis por subgrupos evidencia ventajas en la supervivencia asociada con trasplante en primera línea para pacientes con IPI intermedio alto y alto.

La interpretación de estudios en trasplante de primera línea también se dificulta porque la mayoría han sido antes del uso rutinario de Rituximab, y antes del uso de nuevas estrategias como ciclos de tratamiento de 14 días. Hay resultados alentadores reportados con regimenes terapéuticos primarios que contienen Rituximab que utilizan repetidas infusiones de CPH autólogas. El grupo de estudio Alemán para linfoma no Hodgkin de alto grado conduce un estudio fase tres con el esquema Mega CHOEP²⁰ que se utiliza repetidas en primera línea para linfoma de alto riesgo.

En conclusión el papel de trasplante en primera línea para pacientes con pronostico desfavorable permanece controversial. En este momento el trasplante en primer línea puede ser indicado en grupos con IPI intermedio alto o alto de acuerdo a la posición propuesta por el comité ejecutivo de la American Society for Blood and Marrow Transplantation.

En linfoma no Hodgkin difuso de células grandes B recurrente y resistente

Los malos resultados del tratamiento con esquemas de quimioterapia de salvamento han llevado al uso incrementado de terapia en altas dosis seguida por rescate de autólogo para pacientes con recaída y enfermedad resistente. Aunque el trasplante es poco probable que beneficie a pacientes refractarios a terapia primaria, algunos pacientes con una respuesta parcial podrían obtener remisiones sostenidas, especialmente si estos tienen una respuesta a

quimioterapia de salvamento. Los reportes de los registros de Norteamérica y España demuestran una supervivencia del 40% para estos pacientes.^{21,22}

La mayoría de los estudios que evalúan el papel de para linfoma difuso de células grandes B fueron diseñados antes del uso rutinario de Rituximab con la terapia primaria. Rituximab puede mejorar la eficacia de la quimioterapia de salvamento y permitir que mas pacientes procedan al trasplante.^{23,24} En un estudio retrospectivo, tanto la supervivencia libre de enfermedad como la sobre vida total fue significativamente mayor para pacientes con linfoma de grado intermedio y que recibieron rituximab con la terapia de salvamento. Alternativamente, es posible que el uso de Rituximab en la terapia de la primera línea provoque que menos pacientes respondan a quimioterapia salvamento y procedan al trasplante. No obstante, prácticamente todos los investigadores recomiendan adicionar rituximab a la quimioterapia pre trasplante. Estudios en seguimiento están evaluando si o no los resultados pueden ser mejorados con anticuerpos radio marcados a los esquemas preparativos de quimioterapia en altas dosis.²⁵

Alogénico en linfoma no Hodgkin difuso de células grandes B

Hay menos experiencia con alogénico para linfoma difuso de células grandes B. La mortalidad asociada al trasplante es mayor con este enfoque y los estudios que comparan trasplante autólogo y alogénico han fallado para mostrar ventajas de supervivencia asociadas con alogénico, a pesar de las bajas tasas de recaída.^{26,27} El trasplante alogénico empleando acondicionamientos de intensidad reducida pueden beneficiar a algunos pacientes con linfoma difuso de células grandes B, especialmente a los que han tenido un autólogo previo. La frecuencia de recaídas es mayor cuando los pacientes con este esquema es comparado con pacientes con linfoma indolente, y los resultados son inferiores para pacientes con enfermedad resistente y una significativa carga tumoral. En la actualidad hay poco consenso en cuales pacientes son candidatos para trasplante alogénico y si un esquema de intensidad reducida o mieloablativo debe de ser utilizado.²⁸

Autólogo en linfoma indolente en primera remisión

La ausencia de una meseta en la supervivencia libre de enfermedad después del autólogo para linfomas indolentes a llevado a considerar ala trasplante en primera

remisión. En el Instituto Dana-Farver la supervivencia libre de enfermedad a 3 años y sobre vida total fue 63% y 89% respectivamente después del autólogo en primera remisión completa o con enfermedad mínima después de quimioterapia CHOP. En Standfor²⁹ se han reportado los resultados de pacientes trasplantados en primera remisión completa o parcial. Con un seguimiento medio de 6.5 años, la supervivencia total a 5 y 10 años fue de 92 y 86%, respectivamente. Otros reportes de autólogo han mostrado un patrón continuo de falla al tratamiento sin evidencia de cura.³⁰ Similar a estudios en pacientes trasplantados después de recaída a terapia convencional, la duración de la remisión es mayor después del trasplante autólogo que después de terapia convencional. Si o no la primera remisión con trasplante es superior a la de trasplante en recaída no es clara. La supervivencia total del diagnóstico para pacientes trasplantados en primera remisión es similar en la que es vista en pacientes trasplantados en segunda remisión. Todos los estudios publicados con un seguimiento largo no fueron tratados con rituximab.

Hay tres estudios aleatorizados que comparan terapia convencional con trasplante autólogo en primera remisión. Dos de estos estudios reportan una supervivencia libre de evento incrementada y uno no reporta diferencia.³¹⁻³³ En todos los estudios no hubo diferencia en la supervivencia total. Estos estudios reportan una mayor toxicidad en el grupo de trasplante, y dos de los tres estudios reportan una mayor incidencia de segundas neoplasias en el brazo de trasplante, lo cual es el factor causal mas importante para que no haya ventajas en la supervivencia.

Autólogo para linfoma indolente en recaída

Un seguimiento de largo tiempo de estudios fase dos sugiere que un sub grupo de pacientes con recaída de linfoma folicular, con enfermedad quimio sensible y que siguieron terapia con altas dosis y autólogo son supervivientes a largo plazo con una supervivencia libre de enfermedad de 48% a 12 años.³⁴ Un estudio aleatorizados comparo quimioterapia convencional con trasplante autólogo con purga o sin purga³⁵ en este estudio 89 pacientes con recaída recibieron tres ciclos de CHOP. Los pacientes que obtuvieron una remisión completa o remisión parcial fueron aleatorizados a tres ciclos mas de CHOP, o a terapia con altas dosis y trasplante autólogo purgado con anticuerpo contra células B o terapia en altas dosis y trasplante autólogo sin purga. En un seguimiento a 69 meses la supervivencia total

a 5 años para todos los pacientes registrados fue de 50% pero la mediana de supervivencia no había sido alcanzada para el subgrupo de pacientes tratamiento en altas dosis y trasplante autólogo (ya sea purgada o no purgada). La progresión libre de enfermedad y la supervivencia total favoreció a los grupos de trasplante: pero no hubo diferencia entre los pacientes que recibieron un auto injerto purgado y los que recibieron un injerto no manipulado.

El tiempo óptimo para iniciar la terapia de trasplante con linfoma indolente permanece sin aclarar aunque todo parece indicar que mientras más temprano sea es mejor. En un estudio de Laudi y colaboradores se observó una ventaja de supervivencia en pacientes trasplantados en primera y segunda remisión comparado con remisiones posteriores. Además, la mortalidad temprana a dos años también fue mayor en pacientes que recibieron un mas allá de la segunda remisión. En un estudio de la universidad de Nebraska el número de esquemas de quimioterapia previas fue el único factor significativamente asociado tanto con supervivencia total como supervivencia libre de progresión.³⁶ El trasplante mas haya tiene resultados claramente inferiores en el grupo multicentrico Francés. Una complicación tardía después del autólogo es el desarrollo de segundas neoplasias particularmente SMD /LMA en el estudio de Laudi y su grupo 16% de los pacientes desarrollaron SMD /LMA. Esta incidencia excede la esperada con quimioterapia convencional sola, aunque una supervivencia mayor y un seguimiento mas estrecho de los pacientes trasplantados incrementa la certeza en el reporta de SMD/LMA secundaria.³⁷

Trasplante alogénico (linfoma indolente) en recaída

Cuando la enfermedad recurre después del trasplante autólogo las opciones terapéuticas son limitadas y el pronóstico es malo. Aunque la terapia mieloablato con altas dosis con trasplante alogénico ofrece el potencial para un efecto injerto-contra-linfoma, los beneficios son atenuados por la mortalidad asociada al tratamiento de alrededor de 40%. Una mortalidad mayor al tratamiento de 50 a 80% se a reportado en pacientes expuestos previamente a terapia mieloablato en altas dosis³⁸ dado el potencial eficacia del efecto injerto contra linfoma sea explorado la estrategia del empleo de esquemas menos tóxicos no mieloablato con trasplante alogénico. Este enfoque a demostrado una frecuencia reducida de mortalidad asociada a tratamiento y enfermedad injerto contra huésped.

Seguimiento a largo tiempo en series seleccionadas de pacientes tratados con trasplante alogénico a sido publicada recientemente. Estas series sugieren remisiones prolongadas en la mayoría de pacientes que sobreviven a la toxicidad inicial del procedimiento del trasplante. 47 pacientes tratados en el hospital MD Anderson Cancer fueron tratados con un régimen de acondicionamiento de fludarabina (30 mg x m² diario por 3 días) ciclofosfamida (750 mg x m² diario por 3 días) y rituximab (375 mg x m² por un día) más 1,000 mg x m² durante tres días.³⁹ Todos los pacientes obtuvieron remisión completa, con solo dos recaídas. Con un mediana de seguimiento de 60 meses la supervivencia estimada y supervivencia libre de progresión fue de 85 y 83%, respectivamente. Grupo Blood and Marrow Transplant Clinical Trials Nex Work tiene un protocolo para confirmar estos resultados tan promisorios. Los resultados de Seattle son igualmente promisorios; en una serie de pacientes tratados con radiación corporal total en bajas dosis y fludarabina en el acondicionamiento, la supervivencia total y supervivencia libre de progresión fue de 52 y 43%, respectivamente. Una serie de pacientes tratados en el Dana Farver Cancer Institute, con busulfán y fludarabina demostraron una supervivencia total a tres años de 81% y supervivencia libre de progresión del 59%.⁴⁰ Así los resultados de este procedimiento en centros con experiencia para ser muy favorable. Claramente esto es solo aplicable para una minoría de pacientes con control razonable de la enfermedad, y sin comorbilidad significativa.

El alogénico es la única movilidad curativa conocida para pacientes con linfoma indolente. Existe efecto injerto contra leucemia esto derivado de la observaciones de una menor tasa de recaídas comparada con trasplante autólogo. El efecto injerto contra leucemia varia dependiendo de la histología dl linfoma dentro de las histologías indolentes, el linfoma folicular es la histología mas sensible para el efecto injerto contra linfoma.⁴⁰

Existen estrategias actualmente para incrementar la actividad anti linfoma sin incrementar la toxicidad. La radio inmuno terapia confiere citorreducción vía la liberación diana de radiación con isótopos conjugados a anticuerpos monoclonales. El grupo MD Anderson publicó los resultados de un estudio prospectivo de alo con acondicionamiento de intensidad reducida empleando el esquema YFC (902 Y- Ibritumomab, tiuxetan, fluradabina, ciclofosfamida.⁴¹ Con una mediana de seguimiento de 33

meses la supervivencia libre de progresión de tres años para pacientes quimio refractarios y quimio sensibles fue de 80 y 87%, respectivamente. La mortalidad relacionada a trasplante fue de sólo 8%.

De acuerdo con los resultados de últimos estudios la incorporación de la radio inmunoterapia en - alo con esquemas de acondicionamiento de intensidad reducida es factible y altamente eficaz en pacientes con enfermedad resistente.

REFERENCIAS

- Philip T, Guglielmi C, Haganbeek A, et al. Autologous bone marrow Transplantation as compared with Salvage Chemotherapy Inrelapses of Chemotherapy in relapses of Chemotherapy- sensitive non- Hodgkin's Lymphoma . N Engl J Med 1995;333:1540-1545.
- Mills W, Chopra R, McMillan A, et al. BEAM chemotherapy and autologous bone marrow transplantation for patients with relapsed or refractory none. Hodgkin's Lymphoma J Clin Oncol 1995;13:588-595.
- Haioun C, Lepage E, Gisselbrecht C, et al. Survival Benefit of High- dose Therapy in poor- risk aggressive non-Hodgkin's Lymphoma: Final analysis of the prospective LNH87-2 protocol- A groupe d'Estude des Lymphomes de l'Adulte study J Clin Oncol 18: 3025-3030,2000.
- Nademane A, Sniecinski I, Schmidt GM, et al: High-dose therapy Followed by autologous peripheral -blood stem-cell transplantation for patients with Hodgkin's disease and non-Hodgkin's Lymphoma using unprimed and granulocyte colony -stimulating factor- mobilized peripheral -blood stem cell. J Clin Oncol 12: 2176-2186,1994.
- Stiff PJ, Dahlberg S, Forman SJ, et al: autologous bone marrow transplantation for patients with relapsed or refractory diffuse aggressive non- Hodgkin's Lymphoma : Value of augmented preparative regimens- A Southwest Oncology Group trial. J Clin Oncol 16: 48-55,1998
- Schenkein DP, Roitman D, Miller KB, et al: A phase II Multicenter trial of high -dose sequential chemotherapy and peripheral blood stem cell transplantation as initial therapy for patients with high- risk non-Hodgkin's Lymphoma. Biol Blood Marrow Transplant 3:210-216,1997.
- To LB, Shepperd KM, Haylock DN, et al: Single High doses of cyclophosphamide enable the collection of high numbers of hemopoietic stem cells from the peripheral blood Exp Hematol 18:442-447,1990
- Seridan WP, Begley CG, Juttner CA, et al : Effect of peripheral-blood progenitor cells mobilised by filgrastim (G-CSF) on patelelet recovery after high- dose chemotherapy . Lancet 339:640-644,1992
- Gianni AM , Siena S, Bregni M, et al: Grenulocyte-macrophage colony -stimulating factor to bsrvest circulating haemopoietic sten cells for autotransplantation. Lancet 2:580-585,1989.
- Chao NJ, Schriber JR, Grimes K, et al: Granulocyte colony -stimulating factor mobilized peripheral blood progenitor cells accelerate granulocyte and platelet recovery after high-dose chemotherapy.Blood 81: 2031-2035,1993.
- Philip T, Armitage JO, Spitzer G et al: High- dose therapy and autologous bone marrow transplantation after failure of conventional chemotherapy in adults with intermediate-grade or high - grade non- Hodgkin Lymphoma .N engl J Med 316:1493-8,1997.
- Guglielmi C, Gomez F, Philip T. et al. Time tu relapse Has prognostic value in patients with aggressive lymphoma en roled on to the Parma trial. J Clin Oncol. 16: 3264-3269,1998.
- Gulati SC, Shank B, Black B, et al. Autologous Bone marrow transplantation for patients with poor- prognosis lymphoma. J Clin Oncol 6: 1303-1313, 1988.
- Liang R, Todd D, Chan TK, et al. Treatment outcome and prognostic factors for primary nasal lymphoma. J Clin Oncol. 13 :666-670,1995.
- Milpield N, Desoninck E, Gaillard F, et al .Initial Triatmel of aggressive lymphoma with high - 12 chemotherapy and autologous stem- cell support. N Engl J Med .350:1287-1295,2004.
- Kwong yl , Chan AC, Lianc R, et al. CD 56 + NK Lymphomas: Clinic Pathological features and prognosis . B r J a Hematol 97:821-829,1997.
- Strehl J, Mey U, Glasmacher A, et al. High- dose chemotherapy followed by autologous stem cell transplantation as first-line therapy in aggressive non - Hodgkin 's Lymphoma: a meta analysis . Hematologisa . 88:1304-1315,2003.
- Grep A , Bohlius J, trelle S, et al. High -dose chemotherapy with autologous stem cell support in first line treatment of aggressive non- Hodgkin lymphoma -results of a comprehensive meta- analysis . Cancer treat rev . 33: 338-346,207.
- Grep A. Bohlius J, Schiefger D, et al. High -dose chemotherapy with autologous stem cell transplantation in the first line treatment of aggressive non- Hodgkin lymphoma (NHL) in adults . Cochrane Dartabase Cyst rev. 23:CD00424, 2008.
- Glas B, Kloess M, Bentz M, et al 12-escalated CHOP plus topside (mega CHOEP) followed by repeated stem cell transplantation for primary treatment of aggressive high- risk non Hodgkin lymphoma. Blood .107:358-364,2006.
- Boce J, Zhang MJ, Rowlings P, et al. autologous transplantation for diffuse aggressive non - Hodgkin's lymphoma in patients never achieving remission: a report from the autologous blood and marrow transplant registry. J Clin Oncol. 19:406-4013, 2001.
- Rodriguez, Caballero MD, Gutierrez et al. autologous stem-cell transplantation indiffuse large B- cell non Hodgkin's lymphoma not and Cheving complete response after induction chemotherapy : the GEL -TAMO experience . Ann Oncol. 15:1504-1509,2004.
- Kewalramani T, Zelenetz AD, Nimer SD, et a. Rituximab and ICE as second - line therapy before autologous stem cell transplantation for relapsed or primary refractory diffuse large B-cell Lymphoma Blood.103:3684-3688,2004.
- Bellenga E, Banputten WL, van t Veer MB, et al. rituximab in provesse the treatment results of THAP -VIM -DHAP and ASCT in relapsed /progressive aggressive CD 20 + NHLA : prospective randomized HOVON trial . 111:537-543, 2008.
- Martin A, Conde E, Arnan M, ET AL. R-ESHAP as salvage therapy for patients with relapses or refractory diffuse large B-cell Lymphoma: the influence of prior exposure to rituximab

- on out come. A GEL- TAMO study. *A Hematologica* 93:1829-1836.
26. Peniket AJ, Ruiz de Elvira MC, Taghipour G, et al. an EBMT registry matched study of allogeneic stem cell transplant for lymphoma: allogeneic transplantation is associated with a lower relapse rate but a higher procedure- related mortality rate than autologous transplantation. *Bone marrow transplant.* 31: 667-678, 2003.
 27. Acsentijvich I, Jones RJ, Ambinder RF, et al. Clinical outcome follow in autologous and allogeneic blood and marrow transplantation for relapse diffuse large -cell non Hodgkin's Lymphoma. *Biol blood marrow transplant.* 12:965-972,2006.
 28. Maricer P, Champlin RE, Saliba RM, et al. Non allogeneic hematopoietic transplantation : A promising salvage therapy for patients with non- Hodgkin's lymphoma whose disease has failed prior autologous transplantation. *J Clin Oncol.* 22:2419-2423 ,2004.
 29. Horning SJ, Negrin RS, Hoppe RT, et al. high -dose therapy an autologous bone marrow transplantation for follicular lymphoma in first complete or partial remission: results of a phase II Clinical Trial. *Blood.* 97:404-409, 2001.
 30. Morel P, Laporte JP, Noel MP. Et al .Autologous bone marrow transplantation a consolidation therapy may prolong remission in newly diagnosed high - risk follicular lymphoma : epilg study of 34 cases. *Leukemia.* 9:576-582,1995
 31. Lenz G, Dreyling M, Schiegnitz E, et al. Myeloablative radio chemotherapy follow by autologous stem cell transplantation in first remission prolongs progression - survival in follicular lymphoma: results a prospective, randomized trial of digerman low- grade lymphoma study group blood. 104: 2667-2674,2004
 32. Deconinck E, Fossart C, Milpied N , et al. high- dose therapy followed by autologous purged stem -cell transplantation and doxorubicin - based chemotherapy an patients with advanced follicular lymphoma: A randomized multicenter study by GOELAMS. *Blood .*105:3817-3823,2005.
 33. Sebban C, Mounier N, Brousse N, et al. standard chemotherapy with interferon compared with CHOP followed by high-dose therapy with autologous stem cell transplantation in untreated patients with advanced follicular lymphoma: the GELF-94 randomized study from the group d'etude des lymphomas l'adulte (GELA).*Blood.* 108:2540-2544,2006.
 34. Rohatiner AZ, Nander L, Davies AJ, et al. Myeloablative therapy with autologous bone marrow transplantation for follicular lymphoma at the time of second or subsequent remission : long- term follow -up . *J Clin Oncol* 25 :2554-2559,2007.
 35. Cshouten HC, Quian W, Kbaloy S, et al. high- dose therapy improves progression-free survival an survival follicular non-Hodgkin's lymphoma: results from randomizes European CUP trial. *J Clin Oncol* 2003;21:3918-3927.
 36. Bierman PJ, Voce Jm, Anderson JR, et al. high-dose therapy with autologous hematopoietic rescue for follicular follow grave non-Hodgkin's lymphoma. *J Clinical Oncol* 1997;15:445:450.
 37. Ludi N, Arora M, Burns L, et al. Long- term follow- up after autologous hematopoietic stem cell transplantation for low- grade non -Hodgkin's Lymphoma. *Biol Blood Marrow Transplant* 2005;11:129-135.
 38. Dan Besien K, Loberiza FR, Bajorunaiter, et al. Comparison of autologous and allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for follicular lymphoma. *Blood* 2003;102:3521-3529.
 39. Khouri IF, Mc Laugailin P, Saliba RM, et al. High-years experience with allogeneic stem cell transplantation for follicular lymphoma after nonmieloablative condition in with fluradabine, cyclophosphamide and rituximab. *Blood* 2008;111:5530-5536.
 40. Armant pP, Kim HT, HO BT., et al : alloleneic transplantation with reducen- intensity con ditionin for Hodgkin a non Hodgkin an lymphoma: importance of histology for out come. *Biol blood Marrow transplant* 14:418-425,2008.
 41. Khouri IF, Saliba RM Erwin, et al. Non mieloablative allogeneic transplantation with or 90 triuim, ibritumomab, tiuxetan, his- potentially curative for relapses follicular lymphoma:12-years result. *Blood* 2012;119:6673-6678.

Bancos de sangre de cordón umbilical: estándares de NetCord

Ángel Guerra Márquez

En 1988 Eliane Gluckman llevó a cabo el primer trasplante exitoso de progenitores hematopoyéticos de sangre de cordón umbilical en un paciente con diagnóstico de anemia de Fanconi.¹ Aunque desde la década de 1970 se había documentado que la sangre de cordón umbilical contiene una cantidad considerable de progenitores hematopoyéticos, se dudaba que tuviera la capacidad de soportar un trasplante, en especial después del reporte del primer trasplante realizado por Ende en 1972, sin que hubiera evidencia de injerto.²

En la actualidad, el trasplante de progenitores hematopoyéticos de sangre de cordón umbilical (o mejor aún, sangre placentaria) es una modalidad terapéutica plenamente establecida, con la capacidad de reconstituir la hematopoyesis y la funcionalidad inmune en pacientes afectados de neoplasias, principalmente hematológicas, así como otras patologías como inmunodeficiencias congénitas, errores innatos del metabolismo, hemoglobinopatías y aplasias medulares, que en conjunto comprenden 80 patologías.³

Ante el éxito del trasplante realizado por Gluckman, y con el respaldo de la evidencia científica proporcionada por Broxmeyer,⁴ surgió la idea de crear bancos de cordón umbilical para tener disponibles, con fines terapéuticos, células progenitoras hematopoyéticas como una fuente alterna a las ya tradicionales: médula ósea y sangre periférica movilizada.

El primer banco de cordón umbilical se estableció en el Centro de Sangre de Nueva York (NYBC) en 1991⁵ y

pronto surgieron nuevos bancos, pero el mayor impulso para su creación surgió del reporte del primer trasplante alogénico no relacionado de sangre de cordón umbilical en 1994.⁶

En sus inicios, los bancos de cordón umbilical surgieron y crecieron de una manera un tanto caótica, y pronto fue evidente la necesidad de contar con estándares que permitieran contar con unidades de sangre de cordón umbilical que satisficieran los requerimientos de los trasplantólogos y que garantizaran la seguridad de los receptores. Las primeras guías las brindó el NYBC.^{7,8} La sangre de cordón umbilical, al ser considerada un desecho biológico, se recolectaba sin contar con un consentimiento informado y ante el limitado número de células mononucleares presentes en la unidad recolectada, ésta se criopreservaba sin ser manipulada para no perder las valiosas células mononucleares. Surgieron entonces procedimientos para remover los eritrocitos y concentrar la capa de mononucleares así como las técnicas para congelación gradual y criopreservación.^{8,9}

A pesar de estos avances, existía la preocupación de la seguridad y efectividad de las unidades almacenadas como agentes terapéuticos. Habían surgido bancos de cordón umbilical en diferentes países, cada uno de ellos con características propias y fue evidente que no existía uniformidad en calidad y calidad que permitiera el intercambio de unidades entre los diferentes bancos y centros de trasplante para beneficiar a mayor número de pacientes. Esto dio pie al desarrollo de estándares y procedimientos de regulación y acreditación de los bancos de cordón umbilical, así como de los registros donde se listaban las unidades disponibles para trasplante.

La regulación se refiere al marco legal que norma las actividades de los bancos de cordón umbilical y proporciona los estándares mínimos que deben cumplirse para

Banco Central de Sangre del Centro Médico Nacional La Raza del Instituto Mexicano del Seguro Social, México, DF. angel.guerra@imss.gob.mx

garantizar la seguridad, calidad, pureza, potencia y trazabilidad de las unidades de sangre de cordón umbilical. Por definición, la regulación implica la obligatoriedad de su cumplimiento.¹⁰ En México, a principios de 2013, aún no contamos con una normatividad específica.

La acreditación, a diferencia de la regulación, es voluntaria. Implica los procesos diseñados para mejorar la calidad, eficiencia y efectividad de una organización y los productos y servicios que ésta brinda, incluyendo su estructura, procesos y resultados. Se fundamenta en la premisa que la adherencia a estándares basados en evidencias resultará en la producción de productos y servicios de alta calidad en un ambiente más seguro que el que podría alcanzarse de no contar con dichos estándares.¹⁰

En el campo del trasplante de progenitores hematopoyéticos existen acreditaciones para los centros de trasplante, tanto nacionales como internacionales. A nivel nacional, la Comisión Federal para la Protección Contra Riesgos Sanitarios (Cofepris) y el Centro Nacional de Trasplantes (Cenatra) han establecido procedimientos de acreditación fundamentados en la Ley General de Salud. A nivel internacional existen diversas organizaciones como la Fundación para la Acreditación en Terapia Celular (FACT, por sus siglas en inglés); el Grupo Europeo de Trasplante de Médula y Sangre (EBMT), entre otros.

Para los bancos de cordón umbilical existen dos entidades de acreditación a nivel internacional: la Asociación Americana de Bancos de Sangre (AABB, por sus siglas en inglés), y FACT-NetCord. La AABB publicó en 2001 los Estándares para los Servicios de Sangre de Cordón y posteriormente los Estándares para los Productos y Servicios de Terapia Celular. FACT publicó sus primeros estándares en 1996 y circula, a principios de 2013, un proyecto de actualización de sus estándares en conjunto con NetCord

En México no existen entidades de acreditación para los bancos de cordón umbilical. Algunos de ellos (Banco de Cordón Umbilical del Centro Médico Nacional La Raza y Banco de Cordón Umbilical del Centro Nacional de la Transfusión Sanguínea) han optado por la certificación en sistema de gestión de calidad ISO 2001-2008 y siguen y cumplen con los estándares de FACT-NetCord aún sin estar formalmente afiliados a ella, una práctica común en el campo de los bancos de cordón umbilical, ya que existen alrededor de 158 bancos públicos en el mundo, la mayoría de ellos cumplen con los estándares de FACT-NetCord pero sólo 30 de ellos están formalmente afiliados, 15

como miembros, 13 miembros provisionales, un miembro asociado y un registro.¹¹

Por lo que se refiere a los registros, cuya labor consiste en listar las unidades de cordón umbilical de sus inventarios y ponerlas a disposición de los centros de trasplante, la acreditación corre a cuenta del World Marrow Donor Association (WMDA), con sede en Holanda.¹²

Los primeros estándares para bancos de cordón umbilical fueron emitidos por FACT en 1996 como Estándares para Células Progenitoras Hematopoyéticas. FACT es la rama de acreditación de la Sociedad Americana de Trasplante de Sangre y Médula (ASBMT) y de la Sociedad Internacional de Terapia Celular (ISCT). Estos primeros estándares de FACT cubrían aspectos de la recolección, procesamiento y trasplante de las unidades de cordón umbilical.¹⁰

La Fundación Internacional NetCord es creada en 1995 con la participación de los bancos de sangre de cordón de Milán, Duesseldorf, Barcelona, Nueva York, Tokio, Leiden, Londres y París y establecida formalmente en 1997. Es una organización sin fines de lucro que tiene como misión promover el desarrollo de los bancos de sangre de cordón para satisfacer la demanda internacional, promover la calidad y la excelencia en los productos de la sangre de cordón a través de estándares internacionales y procesos de acreditación, y estimular y facilitar la difusión de los trasplantes de sangre de cordón, promoviendo la investigación biológica y clínica y la evaluación de sus resultados.

Para asegurar la calidad y uniformidad de las unidades de sangre de cordón umbilical, NetCord inició la colaboración con la Fundación para la Acreditación en Terapia Celular (FACT) en 1999. Ambas organizaciones publicaron de manera conjunta la primera edición de los Estándares Internacionales para la Recolección, Procesamiento, Validación, Almacenamiento, Selección y Liberación de Sangre de Cordón (International Standards for Cord Blood Collection, Processing, Testing, Banking, Selection and Release) en el año 2000. Un año después se publica la segunda edición, resaltando que ésta es adoptada como propia por diversas organizaciones: Sociedad Americana de Trasplante de Sangre y Médula (ASBMT), Sociedad Internacional de Hemoterapia e Ingeniería de Injerto (ISHAGE), la Sociedad Internacional Europea de Hemoterapia e Ingeniería de Injerto (EURO-ISHAGE), el Comité de Acreditación Conjunta de ISHAGE y EBMT (JACIE), el Grupo Europeo de Trasplante de Sangre y

Médula (EBMT), el Grupo Canadiense de Trasplante de Sangre y Médula (CBMTG), la Organización Nacional de Trasplantes de España (ONT) y la Asociación Mundial de Donantes de Médula (WMDA). En 2006 se publica la tercera edición, agregando e integrando en el título NetCord-FACT. La edición actual (cuarta) data de 2010.

¿Cuál ha sido la importancia de contar con los estándares? Indudablemente han contribuido a uniformar criterios y procedimientos. Los bancos de cordón umbilical son ahora unidades, en su gran mayoría, que cuentan con sistemas de gestión de calidad y que trabajan bajo los principios de buenas prácticas de manufactura y procedimientos operativos estandarizados. Esta fortaleza desarrollada en los bancos de cordón umbilical en poco más de 10 años ha condicionado que la nueva edición de los estándares presente cambios radicales: se enfoca mayormente en fortalecer los sistemas de gestión de calidad y deja a criterio de los bancos el establecimiento de estándares. Estos cambios se reflejan en el nombre del documento de la 5ª edición: Estándares Internacionales para la Recolección, Almacenamiento y Liberación de Sangre de Cordón para la Administración del Manual de Acreditación.¹³

REFERENCIAS

1. Gluckman E, Broxmeyer HE, Auerbach AD, et al. Hematopoietic reconstitution in a patient with Fanconi's anemia by means of umbilical cord blood from an HLA-identical sibling. *N Eng J Med* 1989;321:1174-8
2. Ende M, Ende N. Hematopoietic transplantation by means of fetal (cord) blood. *Virginia Med Monthly* 1972;99:276-80
3. Navarrete C, Contreras M. Cord blood banking: a historical perspective. *Br J Haematol* 2009;147(2):236-45
4. Broxmeyer HE, Gordon GW, Hangoc G, et al. Human umbilical cord blood as a potential source of transplantable hematopoietic stem/progenitor cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 1989;86:3828-32
5. Rubinstein P, Taylor PE, Scaradavou A, et al. Unrelated placental cord blood for bone marrow reconstitution organization of the placental blood program. *Blood Cells* 1994;20:587-600
6. Kurtzberg J, Laughlin M, Graham ML, et al. Placental blood as a source of hematopoietic stem cells for transplantation into unrelated recipients. *N Engl J Med* 1996;335:157-66
7. Rubinstein P, Rosenfield RE, Adamson JW, Stevens CE. Stored placental blood for unrelated bone marrow reconstitution. *Blood* 1993;81:1679-90
8. Rubinstein P, Dobrila L, Rosenfield RE, et al. Processing and cryopreservation of placental/umbilical cord blood for unrelated bone marrow reconstitution. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995;92:10119-22
9. Alonso JM, Regan DM, Wall DA, et al. A simple and reliable procedure for cord blood banking, processing and freezing: St Louis and Ohio Cord Blood Bank Experiences. *Cytotherapy* 2001;3:429-33
10. Boo M, Welte K, Confer D. Accreditation and regulation of cord blood banking. In: Broxmeyer HE ed. *Cord blood: biology, transplantation, banking, and regulation*. Bethesda, MD:AABB Press, 2011
11. www.netcord.org/memberbanks/
12. Hurley CK, Foeken L, Horowitz M, et al. Standards, regulation and accreditation for registries involved in the worldwide exchange of hematopoietic stem cells donors and products. *Bone Marrow Transplantation* 2010;45:819-24
13. International Standards for Cord Blood Collection, Banking, and Release for Administration Accreditation Manual. Fifth Edition. Draft september 2012. NetCordFact

New methodological strategies in haematology using cell-derived microvesicles

Eduardo Angles-Cano, M.D., Sc.D.

Microvesicles as messengers of cell and tissue dysfunction

Cellular microvesicles are membrane nanometric vesicles, 0.1-1 μm in size, released into body fluids by activated cells or during apoptosis in a variety of pathological conditions [1-4]. Characteristically, cell activation disturbs phospholipids transport and cytoskeleton membrane connexions resulting in phosphatidylserine exposure, membrane blebbing and vesiculation (Fig. 1).

The most well known cellular MVs are those of platelet, leukocyte, erythrocyte and endothelial cell origin found in circulating blood [5]. A number of studies have demonstrated that stimulation of these cells is followed by the characteristic features of cell activation: increased levels of cytoplasmic calcium associated to translocation of phosphatidylserine from the inner to the outer leaflet of the membrane and activation of calpains that, by cleaving cytoskeletal filaments, facilitate MVs shedding [6]. The increase in intracellular Ca^{2+} concentration induces a disordered state in the phospholipids asymmetry of quiescent cells that is normally maintained by the concerted activity of transporter proteins [7, 8]: the ATP-dependent inward- and outward-directed transporters, flippases (ami-

nophospholipid translocase) and floppases (including the ATP-binding cassette transporter ABCA1) respectively, and the Ca^{2+} -dependent scramblases that facilitate bidirectional movement between the 2 membrane leaflets. The rate of phosphatidylserine translocation has been found to be sensitive to the altered expression of ABCA1 [9].

Microvesicles reflect the state of the parent cell

Besides phosphatidylserine microvesicles convey surface identity antigens and contain biomolecules that allow their identification and functional characterization [10]. These membrane glycoproteins and cytoplasmic components include the coagulation trigger tissue factor (TF), fibrinolytic enzymes, growth factors and their receptors, inflammatory mediators (cytokines, chemokines) and even mRNA or miRNA. Microvesicles may thus be considered as messengers of cell and tissue damage [10] and their presence in the circulation and other body fluids constitutes a signature of cell activity or dysfunction [11]. For these reasons, MVs have been proposed as pathogenic markers, key players of the haemostatic response [12]. At present, the most solidly established applied research on MVs is their procoagulant activity as a determinant of thrombosis risk in various clinical conditions [4, 13-15]. Evidence obtained is however largely associational and the main clinical application of MVs analysis has been the simple correlation of their levels with various disease states including cardiovascular diseases, diabetes, autoimmune diseases, inflammatory processes, sepsis and cancer.

Vascular ischemic accidents are the result of an occlusive thrombus formed in situ or of an embolus. Although a defect in fibrinolysis and/or localised proteolysis [16] is certainly implicated, we do not have at present a reliable methodology to accurately assess the fibrinolytic activity in the intravascular space. Recent data strongly

Inserm UMR_S765 « Thrombosis: pathophysiology and new therapies»
Faculty of Pharmaceutical and Biological Sciences, Paris Descartes University

Correspondence to:
Eduardo ANGLES-CANO, M.D., Sc. D.
Inserm U765
Faculté de Sciences Pharmaceutiques et Biologiques
4, Avenue de l'Observatoire, Cedex 75270
75006 Paris, France

www.nietoeditores.com.mx

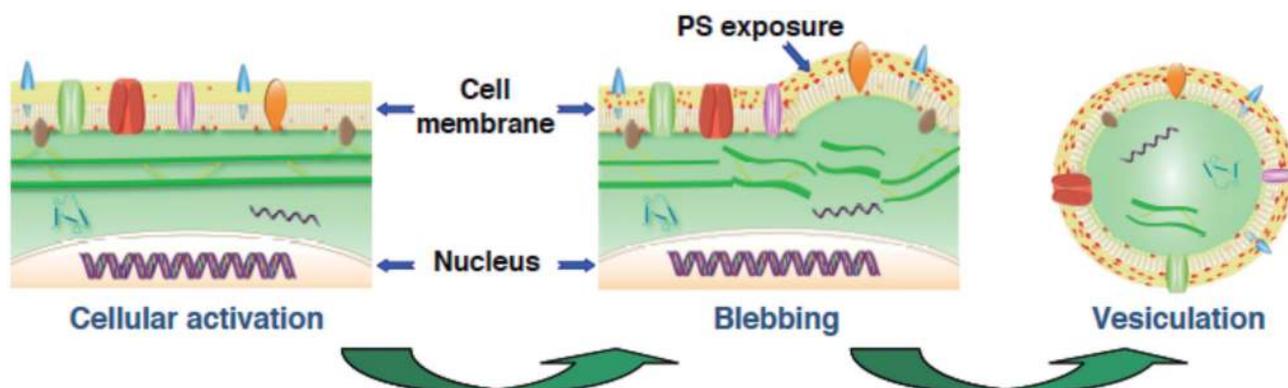


Figure 1. Scheme of cell activation, phosphatidylserine (PS) exposure, membrane blebbing and release of microvesicles (vesiculation).

suggest that cellular MVs may be an important source of fibrinolytic and proteolytic activity in circulating blood [17]. For instance, MVs bearing plasminogen activators transform plasminogen into plasmin at their membrane and participate in a new fibrinolytic cross-talk mechanism that was only recently evidenced [18]. (see Angles-Cano E & Plawinski A, corresponding chapter in this volume).

Microvesicles: a dynamic pool of bioactive effectors

Other than the procoagulant factors and their distinctive glycoproteins, MVs may also carry bioactive components (membrane receptors, cytokines, transcription factors, mRNA) that are veritable indicators of the state of activation of the parental cell, thus constituting a disseminated dynamic pool of bioactive effectors or messengers, as documented by several *in vitro* studies [17 25, 19 22, 20 17]. Some of these MV components may exert local functions or be transferred to other cells: local fibrinolytic and proteolytic activities induced by uPA and metalloproteinases; transfert of GPIIb/IIIa from platelet MVs to leukocytes; transfert of mRNA, transfert of chemokine receptor; transfert of TF from leukocytes MVs to platelets, delivery of infectious agents into cells (human immunodeficiency virus, prions) [21] and transfert of oncogenes from glioma MVs to naïve cells. Using proteomic approaches (two-dimensional electrophoresis and mass spectrophotometry), the number of proteins being identified in MVs of several origins has importantly expanded [22 24, 23 36, 24 34].

Microparticle's identity unveil activated or suffering cells

Membrane glycoproteins distinctive of the parental cells are present on circulating MVs allowing thereby identifi-

cation of their cellular origin. Antibodies directed against these cell-specific antigenic determinants are used for this purpose in flow cytometry or antibody capture assays. An increase in the number of distinct MVs is now considered as an indicator of platelet, endothelial or leucocyte activation [25 42, 26 16].

Identification of MVs constitutes therefore a solid advantage to determination of their sole number and represents a robust parameter when associated to thrombotic, systemic or inflammatory diseases. Furthermore, identification of MVs of practically any cell origin in plasma or other biological fluids (cerebrospinal fluid –CSF-, tears, exudates etc) would become possible if antibodies directed against cell-specific antigenic determinants were available. Their detection would certainly be considered as a direct message of tissue specific activation or damage. For instance, the hypothesis that tumour-derived TF-positive MVs in plasma contribute to cancer-associated thrombosis is based on the finding of these MVs in patients with solid tumours and venous thrombosis. Clotting tests using tumour cell samples suggest that cancer cells are a potential source of circulating TF-positive MVs [27]. More specific information could be obtained if MVs of tumour origin (solid or leukemic) could be used as early messenger of relapse.

In recent years, tumour MVs have evolved as potential biomarkers. Indeed, tumour cells are able to constitutively release large amounts of MVs bearing tumour specific antigens [28]. These MVs may be found into the bloodstream and other bodily fluids. Microvesicles released by malignant cancer cells can transfer various messages to target cells and may be critical to disease progression [29]. For example, solid tumours that are difficult to reach and de-

tect may reveal their presence by releasing MVs, and the presence of tumour-derived MVs in biological fluids may also be useful for detecting metastases.

In hematologic malignancies the study of MVs is gaining increased interest. For instance B-Cell-derived MVs from chronic lymphocytic leukaemia (CLL) express separate phenotypes during leukemic disease progression and underscores the important role of MVs in activation of the tumour microenvironment [30]. TF-bearing promyelocytic-derived MVs in acute promyelocytic leukemia have been identified using an antibody to CD33. These MVs decreased the coagulation time and induced thrombin generation, thus indicating that the procoagulant state in acute promyelocytic leukemia is partially due to the TF-dependent procoagulant properties of circulating promyelocytic-derived MVs [31, 32]. Furthermore, procoagulant myeloblast-derived MVs were recently described in acute myeloblastic leukaemia [33]. Myeloblast origin was defined by cytofluorimetry using antibodies to CD117, CD13 and CD34. These MVs were highly procoagulant as determined with a thrombin generation test. The release of MVs by mature B cell tumours in childhood leukaemias may be related to the cellular activation status or to the activity of the leukaemia cell type [34].

In a proteomic study of mature B-cell neoplasms with B-cell hyperlymphocytosis, including CLL, small cell lymphoma from hairy cell leukemia or splenic lymphoma with villous lymphocytes, CD148 was identified on lymphocyte MVs. The presence of this marker in MVs excludes the diagnosis of CLL and allows mantle cell lymphoma diagnosis to be suspected [35].

In summary, the generation of leukaemia/lymphoma cell MVs constitute a new tool for diagnosis and clinical/therapeutic follow-up.

REFERENCES

- Chironi GN, Boulanger CM, Simon A, Dignat-George F, Freyssinet JM, Tedgui A. Endothelial microparticles in diseases. *Cell Tissue Res*. 2009; 335: 143-51.
- Sellam J, Proulle V, Jungel A, Ittah M, Miceli Richard C, Gottenberg JE, Toti F, Benessiano J, Gay S, Freyssinet JM, Mariette X. Increased levels of circulating microparticles in primary Sjogren's syndrome, systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis and relation with disease activity. *Arthritis Res Ther*. 2009; 11: R156.
- Lynch SF, Ludlam CA. Plasma microparticles and vascular disorders. *Br J Haematol*. 2007; 137: 36-48.
- Daniel L, Dou L, Berland Y, Lesavre P, Mecarelli-Halbwachs L, Dignat-George F. Circulating microparticles in renal diseases. *Nephrol Dial Transplant*. 2008; 23: 2129-32.
- Morel O, Toti F, Hugel B, Bakouboula B, Camoin-Jau L, Dignat-George F, Freyssinet JM. Procoagulant microparticles: disrupting the vascular homeostasis equation? *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2006; 26: 2594-604.
- Pasquet JM, Dachary-Prigent J, Nurden AT. Calcium influx is a determining factor of calpain activation and microparticle formation in platelets. *Eur J Biochem*. 1996; 239: 647-54.
- Bevers EM, Comfurius P, Dekkers DW, Zwaal RF. Lipid translocation across the plasma membrane of mammalian cells. *Biochim Biophys Acta*. 1999; 1439: 317-30.
- Daleke DL. Regulation of transbilayer plasma membrane phospholipid asymmetry. *J Lipid Res*. 2003; 44: 233-42.
- Combes V, Coltel N, Alibert M, van Eck M, Raymond C, Juhán-Vague I, Grau GE, Chimini G. ABCA1 gene deletion protects against cerebral malaria: potential pathogenic role of microparticles in neuropathology. *Am J Pathol*. 2005; 166: 295-302.
- Morel O, Toti F, Hugel B, Freyssinet JM. Cellular microparticles: a disseminated storage pool of bioactive vascular effectors. *Curr Opin Hematol*. 2004; 11: 156-64.
- Mause SF, Weber C. Microparticles: protagonists of a novel communication network for intercellular information exchange. *Circ Res*. 2010; 107: 1047-57.
- Freyssinet JM. Cellular microparticles: what are they bad or good for? *J Thromb Haemost*. 2003; 1: 1655-62.
- Piccin A, Murphy WG, Smith OP. Circulating microparticles: pathophysiology and clinical implications. *Blood Rev*. 2007; 21: 157-71.
- Morel O, Toti F, Hugel B. Procoagulant microparticles: disrupting the vascular homeostasis equation? *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2006; 26: 2594-604.
- Al-Massarani G, Vacher-Coponat H, Paul P, Widemann A, Arnaud L, Loundou A, Robert S, Berland Y, Dignat-George F, Camoin-Jau L. Impact of immunosuppressive treatment on endothelial biomarkers after kidney transplantation. *Am J Transplant*. 2008; 8: 2360-7.
- Meltzer ME, Doggen CJ, de Groot PG, Rosendaal FR, Lisman T. Reduced plasma fibrinolytic capacity as a potential risk factor for a first myocardial infarction in young men. *Br J Haematol*. 2009; 145: 121-7.
- Lacroix R, Sabatier F, Mialhe A, Basire A, Pannell R, Borghi H, Robert S, Lamy E, Plawinski L, Camoin-Jau L, Gurewich V, Angles-Cano E, Dignat-George F. Activation of plasminogen into plasmin at the surface of endothelial microparticles: a mechanism that modulates angiogenic properties of endothelial progenitor cells in vitro. *Blood*. 2007; 110: 2432-9.
- Dejouvencel T, Doeuve L, Lacroix R, Plawinski L, Dignat-George F, Lijnen HR, Angles-Cano E. Fibrinolytic cross-talk: a new mechanism for plasmin formation. *Blood*. 2010; 115: 2048-56.
- Graves LE, Ariztia EV, Navari JR, Matzel HJ, Stack MS, Fishman DA. Proinvasive properties of ovarian cancer ascites-derived membrane vesicles. *Cancer Res*. 2004; 64: 7045-9.
- Tarabozetti G, D'Ascenzo S, Borsotti P, Giavazzi R, Pavan A, Dolo V. Shedding of the matrix metalloproteinases MMP-2, MMP-9, and MT1-MMP as membrane vesicle-associated components by endothelial cells. *Am J Pathol*. 2002; 160: 673-80.

- 21 Simak J, Holada K, D'Agnillo F, Janota J, Vostal JG. Cellular prion protein is expressed on endothelial cells and is released during apoptosis on membrane microparticles found in human plasma. *Transfusion*. 2002; 42: 334-42.
- 22 Janowska-Wieczorek A, Wysoczynski M, Kijowski J, Marquez-Curtis L, Machalinski B, Ratajczak J, Ratajczak MZ. Microvesicles derived from activated platelets induce metastasis and angiogenesis in lung cancer. *Int J Cancer*. 2005; 113: 752-60.
- 23 Plow EF, Pluskota E. It's not size, it's substance. *Blood*. 2007; 110: 2224-5.
- 24 Oh J, Takahashi R, Kondo S, Mizoguchi A, Adachi E, Sasahara RM, Nishimura S, Imamura Y, Kitayama H, Alexander DB, Ide C, Horan TP, Arakawa T, Yoshida H, Nishikawa S, Itoh Y, Seiki M, Itohara S, Takahashi C, Noda M. The membrane-anchored MMP inhibitor RECK is a key regulator of extracellular matrix integrity and angiogenesis. *Cell*. 2001; 107: 789-800.
- 25 Simak J, Gelderman MP, Yu H, Wright V, Baird AE. Circulating endothelial microparticles in acute ischemic stroke: a link to severity, lesion volume and outcome. *J Thromb Haemost*. 2006; 4: 1296-302.
- 26 Distler JHW, Jüngel A, Huber LC, Seemayer CA, Reich CF, 3rd, Gay RE, Michel BA, Fontana A, Gay S, Pisetsky DS, Distler O. The induction of matrix metalloproteinase and cytokine expression in synovial fibroblasts stimulated with immune cell microparticles. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2005; 102: 2892-7.
- 27 Langer F, Spath B, Haubold K, Holstein K, Marx G, Wierecky J, Brummendorf TH, Dierlamm J, Bokemeyer C, Eifrig B. Tissue factor procoagulant activity of plasma microparticles in patients with cancer-associated disseminated intravascular coagulation. *Ann Hematol*. 2008; 87: 451-7.
- 28 Giusti I, D'Ascenzo S, Dolo V. Microvesicles as potential ovarian cancer biomarkers. *BioMed Research International*. 2013; 2013.
- 29 Falanga A, Tartari CJ, Marchetti M. Microparticles in tumor progression. *Thromb Res*. 2012; 129 Suppl 1: S132-6.
- 30 Ghosh AK, Secreto CR, Knox TR, Ding W, Mukhopadhyay D, Kay NE. Circulating microvesicles in B-cell chronic lymphocytic leukemia can stimulate marrow stromal cells: implications for disease progression. *Blood*. 2010; 115: 1755-64.
- 31 Ma G, Liu F, Lv L, Gao Y, Su Y. Increased promyelocytic-derived microparticles: a novel potential factor for coagulopathy in acute promyelocytic leukemia. *Ann Hematol*. 2013.
- 32 Kwaan HC, Rego EM. Role of microparticles in the hemostatic dysfunction in acute promyelocytic leukemia. *Semin Thromb Hemost*. 2010; 36: 917-24.
- 33 Van Aalderen MC, Trappenburg MC, Van Schilfgaarde M, Molenaar PJ, Ten Cate H, Terpstra WE, Leyte A. Procoagulant myeloblast-derived microparticles in AML patients: changes in numbers and thrombin generation potential during chemotherapy. *J Thromb Haemost*. 2011; 9: 223-6.
- 34 Savasan S, Buyukavci M, Buck S, Ravindranath Y. Leukemia/lymphoma cell microparticles in childhood mature B cell neoplasms. *J Clin Pathol*. 2004; 57: 651-3.
- 35 Miguet L, Bechade G, Fornecker L, Zink E, Felden C, Gervais C, Herbrecht R, Van Dorsselaer A, Mauvieux L, Sanglier-Cianferani S. Proteomic analysis of malignant B-cell derived microparticles reveals CD148 as a potentially useful antigenic biomarker for mantle cell lymphoma diagnosis. *J Proteome Res*. 2009; 8: 3346-54.

Las coagulopatías autoinmunes: casos clínicos y revisión de la bibliografía

Angel Gabriel Vargas Ruiz

RESUMEN

Las coagulopatías autoinmunes son un grupo de padecimientos muy raros causados por la presencia de autoanticuerpos dirigidos contra los factores de la coagulación. Es frecuente que se asocien a otras enfermedades autoinmunes, a enfermedades inflamatorias crónicas o neoplasias, aunque pueden aparecer en sujetos sanos o mujeres embarazadas. Estos pacientes no tienen antecedentes personales o familiares de sangrado y su hemostasia previamente era normal presentándose generalmente con hemorragias de diversa intensidad (que pueden incluso poner en peligro la vida) y con prolongación de los tiempos de coagulación que no corrigen con plasma. Se revisan aquí los principales inhibidores adquiridos, que afectan al factor VIII, al FVW y al factor II.

Palabras clave: hemofilia adquirida, factor de von Willebrand, protrombina, inhibidor

En individuos con coagulación previamente normal, pueden aparecer inmunoglobulinas circulantes (generalmente IgG, aunque no en forma exclusiva) con actividad anticoagulante por estar dirigidos contra alguno de los factores de la coagulación. Estos son autoanticuerpos, en contraste con los aloanticuerpos que aparecen en pacientes con hemofilia y que complican el tratamiento de reemplazo.¹

Se han descrito autoanticuerpos contra casi todos los factores de la coagulación¹. Se trata en general de padecimientos raros que sin embargo es indispensable conocer dado que se manifiestan en general con sangrados que pueden poner en peligro la vida, y en el laboratorio de hemostasia con prolongación de los tiempos de coagulación que no corrigen con plasma normal. Los inhibidores más

ABSTRACT

Autoimmune coagulopathies are rare diseases caused by autoantibodies directed against blood coagulation factors. There are often associated with other autoimmune diseases, chronic inflammatory diseases or cancers, but also can occur in healthy subjects or pregnant women. These patients have no personal or family history of bleeding and usually presenting hemorrhages of varying intensity (bleedings can be life threatening) and with prolonged clotting times not corrected with plasma. We review here the main blood coagulation inhibitors, affecting factor VIII, vWF and prothrombin.

Key words: Acquired hemophilia, von Willebrand Factor, prothrombin, blood coagulation factor inhibitor

frecuentes son los que están dirigidos contra el factor VIII (hemofilia adquirida), el factor de Von Willebrand (enfermedad de Von Willebrand adquirida) y el factor II (anticuerpos antiprotrombina de los pacientes con lupus eritematoso sistémico o con síndrome de los anticuerpos antifosfolípidos). Los autoanticuerpos contra el factor X, el factor XIII, el factor V, el VII, entre otros son extremadamente raro.^{2,3}

Las coagulopatías autoinmunes pueden aparecer en sujetos por lo demás sanos, aunque lo más frecuente es que se asocien a otras enfermedades autoinmunes, enfermedades inflamatorias crónicas, infecciones, embarazo, neoplasias hematológicas o tumores sólido.^{1,3}

Se exponen aquí los casos clínicos de tres pacientes con coagulopatías autoinmunes y se revisa brevemente la literatura sobre el tema.

Inhibidores adquiridos a factor VIII

Se presenta el caso de una mujer de 34 años, con el diagnóstico reciente de lupus eritematoso sistémico. Al diagnóstico de tenia sangrado mucocutáneo que fue atri-

Departamento de Hematología y Oncología, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubiran. Correo electrónico: gelocoa@hotmail.com

buido a trombocitopenia, aunque el número de plaquetas solo estaba levemente disminuido. Por abdomen agudo fue hospitalizada encontrándola con un quiste hemorrágico del ovario derecho el cual se resecó en una laparotomía exploradora. Es reintervenida en cinco ocasiones por sangrado postoperatorio, desarrollando después una gran equimosis en pared abdominal, sangrado por la cánula endotraqueal y muerte por sangrado cerebral. Después de la tercera intervención quirúrgica es valorada por hematología encontrándola con un TTPa prolongado que no corrige con plasma, actividad del factor VIII de 2% y un inhibidor contra dicho factor con 30 UB. A pesar de manejo inmunosupresor, el sangrado no se controló debido a que no se logró tener acceso oportuno a los tratamientos by-pass.

Los autoanticuerpos contra el factor VIII ocasionan una rara coagulopatía autoinmune conocida como hemofilia adquirida, con una incidencia de 1.38 a 1.48 casos por millón al año.⁴ Son anticuerpos usualmente IgG4, dirigidos contra los dominios C2 o A2 del factor VIII (los dominios responsables de la interacción con la trombina, el FVW y los fosfolípidos) lo que ocasiona una depuración acelerada.⁵

La hemofilia adquirida afecta a ambos sexos, aunque en pacientes jóvenes las más afectadas son las mujeres. Aparece a cualquier edad, pero la mayoría de los pacientes son ancianos (edad media 78 años).⁶

En cerca de la mitad de los casos la enfermedad no tiene una causa subyacente, en el resto (sobre todo en ancianos) se asocia a enfermedades autoinmunes (artritis reumatoide, LES, síndrome de Sjogren, enfermedad tiroidea autoinmune, colitis ulcerosa, pénfigo, psoriasis, etc.), neoplasias hematológicas (leucemia linfocítica crónica, mieloma, linfoma no Hodgkin, macroglobulinemia de Waldenstrom, etc.), tumores sólidos (adenocarcinomas principalmente), fármacos (penicilina, sulfonamidas, interferón, fludarabina, fenitoina, etc.) o al embarazo (usualmente primigestas en sus primeros 3 meses postparto)^{1, 3, 4, 6}. De acuerdo a la patología subyacente, el comportamiento de la hemofilia adquirida puede ser distinto, así, cuando se asocia a enfermedades autoinmunes el inhibidor tiene un comportamiento persistente con títulos altos, cuando se asocia a una neoplasia sólida suele ser de título bajo y sin relación a la agresividad de la neoplasia⁷ y cuando se asocia a embarazo⁸, suele remitir espontáneamente hasta en más del 76% de los casos.⁹ En general, puede haber remisión espontánea del inhibidor

hasta en una tercera parte de los casos independientemente de la condición subyacente¹⁰.

Las hemartrosis son inusuales en la hemofilia adquirida (a diferencia de la hemofilia congénita), los autoanticuerpos contra el factor VIII comúnmente ocasionan hematomas en tejidos blandos con grandes equimosis, hematomas musculares, sangrado digestivo, urinario o retroperitoneal. Las hemorragias cerebrales son infrecuentes.^{1,4,6,10} La mortalidad por sangrados es cercana al 10% (y otro 10% se debe a infecciones secundarias al tratamiento inmunosupresor)⁴. Mientras el inhibidor este presente, independientemente de su título, el paciente está en riesgo de una hemorragia grave. La severidad de los sangrados no tiene relación con el título del inhibidor.¹¹

El diagnóstico se sospecha cuando se tiene un paciente con las hemorragias descritas, sin historia personal o familiar de sangrado, que presenta un tiempo de protrombina (TP) normal con un tiempo de tromboplastina parcial con activador (TTPa) prolongado que no corrige con plasma. Los niveles de actividad de factor VIII son típicamente menores de 1 UI/dL. La determinación funcional de otros factores de la vía intrínseca como el factor IX, XI y XII pueden estar falsamente bajas (lo que se pone en evidencia cuando en las pruebas con diluciones la actividad de estos factores aumenta mientras que la del factor VIII sigue estando baja). El inhibidor puede cuantificarse (en unidades Bethesda o UB) mediante el ensayo de Bethesda o de Nijmegen (para inhibidores de bajo título).¹²

El tratamiento involucra tres aspectos fundamentales: el tratamiento del sangrado, el tratamiento de erradicación para el inhibidor y la investigación/manejo de la enfermedad subyacente.^{13,14}

La elección del agente hemostático depende del título del inhibidor, si es ≤ 5 UB puede tratarse con factor VIII humano (recombinante o plasmático) en dosis altas suficientes para sobrepasar al inhibidor. Actualmente está en desarrollo un factor VIII porcino recombinante sin dominio B, que es mucho más efectivo que el factor VIII humano porque no tiene reacción cruzada con los autoanticuerpos.¹⁵ La desmopresina tiene una utilidad muy limitada y no debe usarse más que en sangrados leves.¹⁶ Para pacientes con altos títulos de inhibidor (>5 UB) el tratamiento hemostático debe ser con agentes by-pass como el concentrado de complejo protrombínico activado (CCPA, FEIBA) o el factor VII recombinante activado (rVIIa, Novoseven). Ambas opciones son igual de efectivas aunque no existe

un estudio clínico que los compare directamente. En casos especiales se pueden incluso combinar logrando un efecto hemostático más poderoso. Ambos agentes tienen un pequeño riesgo de trombosis y tienen como defecto que carecen de un método efectivo de laboratorio para monitorear su efecto.¹⁷

FEIBA contiene los factores K dependientes activados y usado a dosis de 75 U/kg/12 h tiene una efectividad reportada del 94% según el registro EACH2. Novoseven a dosis de 90 µg/kg cada 2 o 3 h tiene una efectividad reportada en 91% según el registro EACH2, este último representa una cantidad supra fisiológica de FVIIa que sobre las membranas plaquetarias activa directamente al factor X en ausencia de factor VIII o IX y de una manera independiente del factor tisular.¹⁷

Aun cuando una tercera parte de los inhibidores desaparecen en forma espontánea se considera que todos los pacientes deben recibir tratamiento inmunosupresor para erradicar los autoanticuerpos debido a que mientras estos estén presentes (sin importar el título) el paciente está en riesgo de sangrados graves. Los corticoesteroides tienen una efectividad estimada en 76%, que tarda entre 3 y 5 semanas y que no parece ser mejor cuando se acompañan por ciclofosfamida, aunque en el registro EACH2 la combinación resultó ser más efectiva que el tratamiento con prednisona (80 vs 58 %) aun cuando a largo plazo la remisión sostenida fue similar. El Rituximab y la ciclosporina no son mejores que los esteroides (59% de respuesta para rituximab en el registro EACH2) y se recomiendan como una segunda línea, mientras que la inmunoglobulina humana no es útil en esta patología.¹⁸

La inmuoabsorción extracorpórea (usando columnas de sefarosa que atrapan a los autoanticuerpos) en combinación con la administración de factor VIII en grandes cantidades es un tratamiento muy efectivo del sangrado en casos refractarios en los centros donde se cuente con esta tecnología.¹⁹

Inhibidores contra el factor de Von Willebrand

Se presenta el caso de un hombre de 28 años de edad portador de lupus eritematoso sistémico quien fue enviado a hematología por sangrado mucocutáneo, melena de reciente inicio y anemia ferropénica. Las plaquetas eran normales, pero el tiempo de sangrado fue mayor a 15 minutos. El TP y TTPa eran normales, el factor VIII con una actividad de 70 U/dL, el FVW:Ag de >200 UI/dL

con FVW:RCo de 30 U/dL. El diagnóstico de EVWa fue realizado, pero a pesar del manejo con desmopresina el sangrado persiste y el paciente ingresa a la terapia intensiva con infiltrados pulmonares, epistaxis, melena y deterioro del estado de conciencia. Se descartaron infecciones y tromboembolismo pulmonar y un síndrome de hiperviscosidad fue diagnosticado al encontrarle con globulinas de 7 g/dL (policlonal en la electroforesis de proteínas) y una viscosidad sanguínea de 65.8 cp. Los marcadores de autoinmunidad estuvieron fuertemente positivos y la VSG fue de 139 mm/h. Se le trató con plasmaferesis y con inmunosupresores, logrando normalizar la viscosidad sanguínea. Actualmente el paciente continúa con inmunosupresores orales, persiste con una clara disociación de la relación FVW:RCo/FVW:Ag, pero mantiene una actividad de FVW:RCo mayor a 50 U/dL, manteniéndose libre de sangrados.

La aparición de autoanticuerpos contra el factor de Von Willebrand (FVW) ocasiona un cuadro de sangrado muy similar al de la enfermedad de von Willebrand que se conoce como síndrome de von Willebrand o enfermedad de von Willebrand adquirida (EVWa).²⁰ Puede afectar a cualquier sexo y edad, pero es más frecuente en los ancianos (mediana 65 años)²¹. Prácticamente en todos los casos de EVWa mediada por autoanticuerpos existe una enfermedad subyacente, que en el 60 % de los casos es hematológica (linfomas, gamopatías monoclonales o neoplasias mieloproliferativas) seguido de las enfermedades autoinmunes como el lupus eritematoso sistémico, el síndrome de Sjogren o la artritis reumatoide.^{22,24} Los autoanticuerpos causan destrucción del FVW o de los multímeros de alto peso molecular (los multímetros fisiológicos) generando una EVWa tipo 1 o 2A respectivamente. Existen otras enfermedades que por mecanismos fisiopatogénicos independientes a los inmunológicos causan EVWa, por ejemplo algunas neoplasias mieloproliferativas directamente secuestran multímetros de alto peso molecular del FVW, o el hipotiroidismo que cursa con reducción en la producción de FVW o las enfermedades cardiovasculares (como la estenosis aórtica) que por turbulencia, mecánicamente destruyen a los multímetros de alto peso molecular del FVW.²⁵ En cualquier caso, solo la identificación y el tratamiento de la condición subyacente permitirán el control de la EVWa.

La presentación clínica va desde pacientes asintomáticos que solo sangran cuando se someten a un procedimiento

invasivo hasta sangrados que ponen en peligro la vida. Lo más común son las equimosis, epistaxis y el sangrado de tubo digestivo, que se presentan en un paciente sin antecedentes personales o familiares de hemorragias que además tiene alguna otra enfermedad que pueda originar la EVWa. El tiempo de sangrado puede estar normal o prolongado, el TP es normal, el TTPa puede estar prolongado o normal (dependiendo si la deficiencia de FVW ocasiona deficiencia de factor VIII) y el diagnóstico descansa en la medición de la proteína del FVW (FVW:Ag) y su función (cofactor de ristocetina o FVW:RCo), que suelen estar bajos. Es frecuente que la relación FVW:RCo/FVW:Ag sea < 0.6 , lo que sugiere un subtipo 2 (defecto cualitativo). En el estudio multimerico del FVW es frecuente observar ausencia de los multímeros de alto peso molecular y peso molecular intermedio (2A). Es muy difícil demostrar el efecto inhibitor del autoanticuerpo, ya que la falta de corrección en el FVW:RCo en los estudios de mezclas es difícil de reproducir.^{20,26}

Para el tratamiento de la EVWa, lo fundamental es identificar y tratar la condición subyacente,²⁷ por ejemplo tratamiento citorreductor en las neoplasias mieloproliferativas, o tratamiento inmunosupresor en las enfermedades autoinmunes. En este último caso son útiles los esteroides, la ciclofosfamida, el rituximab y las altas dosis de inmunoglobulina humana. La plasmáferesis es útil para retirar la IgM monoclonal en la macroglobulinemia de Waldenström.^{20,28}

La hemostasia puede lograrse con una combinación de fármacos como desmopresina (DDAVP), los concentrados de FVW de origen plasmático (Hemate-P o Wilate), factor rVIIa (Novoseven), y antifibrinolíticos (ácido épsilon aminocaproico). La desmopresina logra respuestas pobres, que van del 20 al 40%, los concentrados de FVW pueden lograr respuestas satisfactorias pero en altas dosis, los antifibrinolíticos son útiles para sangrados de las mucosas y las mejores respuestas se logran con el factor rVIIa (hasta 96% de los casos).^{21,19,30}

Inhibidores de la protrombina

Se presenta el caso de una mujer de 25 años portadora de lupus eritematoso sistémico desde hace 4 años, con actividad hematológica, renal, articular y SAF secundario. Un año antes había sufrido de vasculitis y glomerulonefritis, para lo que había recibido recientemente bolos de glucocorticoides y azatioprina oral.

La paciente se presenta con grandes hematomas de las extremidades inferiores. Su BH y creatinina eran normales, y los tiempos de coagulación TP, TTPa y TT estuvieron prolongados (principalmente el TT). El TTPa no corrige con plasma ya que la paciente tiene anticoagulante lúpico (ACL) positivo, pero el TP y el TT corrigen casi por completo. Se determinaron los factores de la coagulación encontrando que todos los factores de la vía intrínseca estaban bajos (aproximadamente entre 40 y 50 UI/dL de actividad, debido a la presencia del ACL) y la protrombina con actividad de 13 UI/dL. Los anticuerpos antiprotrombina IgG e IgM fueron positivos. La paciente fue tratada con cuatro dosis de Rituximab, además de esteroides y azatioprina orales, logrando normalizar los niveles de los factores de la coagulación y la desaparición del sangrado.

Los anticuerpos antiprotrombina se detectan en pacientes con el síndrome de anticuerpos antifosfolípido (SAF) o con lupus eritematoso sistémico (en un porcentaje que va desde el 51 al 96 %).³¹ Se asocian frecuentemente a trombosis venosa³² (particularmente si al mismo tiempo está presente el anticoagulante lúpico), aunque más raramente pueden causar sangrado.³³ En este último caso los anticuerpos se unen a una porción no activa de la protrombina y aceleran su depuración, generando un estado de hipoprotrombinemia adquirido. Los pacientes se presentan con los tiempos de coagulación prolongados (TP, TTPa y particularmente el tiempo de trombina o TT) y las pruebas de corrección con plasma normal suelen resultar confusas, ya que sugieren más la presencia de una deficiencia que la de un inhibidor (esto debido a que el anticuerpo no interfiere con la función de la protrombina, solo acelera su depuración).³⁴ Los niveles de protrombina son muy bajos. El diagnóstico debe sospecharse en todo paciente con SAF o con LES que desarrolle sangrado en ausencia de trombocitopenia.³⁵ El sangrado causado por estos inhibidores es difícil de corregir y no existe consenso sobre la mejor estrategia de tratamiento. El plasma fresco en dosis altas (20 mL/kg para lograr niveles de protrombina mayores a 30 UI/dL)³⁶ es la primera estrategia para el control del sangrado, pero si no resulta útil deberá recurrirse a los agentes by-pass (como el factor rVIIa). Los inmunosupresores como los glucocorticoides, la ciclofosfamida o el rituximab pueden resultar útiles para controlar la actividad lúpica y evitar la recurrencia del sangrado.^{31-35,37}

CONCLUSIONES

Los inhibidores adquiridos de la coagulación son anticuerpos que inhiben la actividad o incrementan la depuración de los factores de la coagulación ocasionando diátesis hemorrágica en sujetos con una hemostasia previamente normal. Su presencia comúnmente traduce la existencia de alguna enfermedad subyacente como una enfermedad autoinmune o una neoplasia. El diagnóstico suele ser tardío ya que son padecimientos raros y los médicos que tienen el primer contacto con estos enfermos son del área quirúrgica o del área clínica no hematológica (cirujanos, obstetras, reumatólogos, etc.).

REFERENCIAS

- Franchini M, Lippi G, Favaloro EJ. Acquired inhibitors of coagulation factors: part II. *Semin Thromb Hemost* 2012; 38(5): 447-53.
- Saint-Remy JM. Autoantibodies to coagulation factors. *Haemophilia* 2010; 16(102): 56-60.
- Chen H, Jiao J, Cheung CP, Borra S. Mysterious bruises. *J Postgrad Med* 2012; 58(3): 221-4.
- Collins PW, Hirsch S, Baglin TP, Dolan G, Hanley J, Makris M et al. Acquired hemophilia A in the United Kingdom: a 2-year national surveillance study by the United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organisation. *Blood* 2007; 109(5): 1870-7.
- Prescott R, Nakai H, Saenko EL, Scharrer I, Nilsson IM, Humphries JE et al. The inhibitor antibody response is more complex in hemophilia A patients than in most nonhemophiliacs with factor VIII autoantibodies. Recombinate and Kogenate Study Groups. *Blood* 1997; 89(10): 3663-71.
- Collins P, Macartney N, Davies R, Lees S, Giddings J, Majer R. A population based, unselected, consecutive cohort of patients with acquired haemophilia A. *Br J Haematol* 2004; 124(1): 86-90.
- Escobar MA. Bleeding in the patient with a malignancy: is it an acquired factor VIII inhibitor? *Cancer* 2012; 118(2): 312-20.
- Tengborn L, Baudo F, Huth-Kuhne A, Knoebl P, Levesque H, Marco P et al. Pregnancy-associated acquired haemophilia A: results from the European Acquired Haemophilia (EACH2) registry. *BJOG* 2012; 119(12): 1529-37.
- Michiels JJ. Acquired hemophilia A in women postpartum: clinical manifestations, diagnosis, and treatment. *Clin Appl Thromb Hemost* 2000; 6(2): 82-6.
- Green D, Lechner K. A survey of 215 non-hemophilic patients with inhibitors to Factor VIII. *Thromb Haemost* 1981; 45(3): 200-3.
- Knoebl P, Marco P, Baudo F, Collins P, Huth-Kuhne A, Nemes L et al. Demographic and clinical data in acquired hemophilia A: results from the European Acquired Haemophilia Registry (EACH2). *J Thromb Haemost* 2012; 10(4): 622-31.
- Verbruggen B. Diagnosis and quantification of factor VIII inhibitors. *Haemophilia* 2010; 16(102): 20-4.
- Collins PW, Percy CL. Advances in the understanding of acquired haemophilia A: implications for clinical practice. *Br J Haematol* 2010; 148(2): 183-94.
- Collins PW. Therapeutic challenges in acquired factor VIII deficiency. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2012; 2012: 369-74.
- O'Gorman P, Dimichele DM, Kasper CK, Mannucci PM, Santagostini E, Hay CR. Continuous infusion of porcine factor VIII in patients with haemophilia A and high-responding inhibitors: stability and clinical experience. *Haemophilia* 2001; 7(6): 537-43.
- Mudarr R, Kane WH. DDAVP in acquired hemophilia A: case report and review of the literature. *Am J Hematol* 1993; 43(4): 295-9.
- Baudo F, Collins P, Huth-Kuhne A, Levesque H, Marco P, Nemes L et al. Management of bleeding in acquired hemophilia A: results from the European Acquired Haemophilia (EACH2) Registry. *Blood* 2012; 120(1): 39-46.
- Collins P, Baudo F, Knoebl P, Levesque H, Nemes L, Pellegrini F et al. Immunosuppression for acquired hemophilia A: results from the European Acquired Haemophilia Registry (EACH2). *Blood* 2012; 120(1): 47-55.
- Pratt KP. Inhibitory antibodies in hemophilia A. *Curr Opin Hematol* 2012; 19(5): 399-405.
- Tiede A, Rand JH, Budde U, Ganser A, Federici AB. How I treat the acquired von Willebrand syndrome. *Blood* 2011; 117(25): 6777-85.
- Federici AB, Rand JH, Bucciarelli P, Budde U, van Genderen PJ, Mohri H et al. Acquired von Willebrand syndrome: data from an international registry. *Thromb Haemost* 2000; 84(2): 345-9.
- Mannucci PM, Lombardi R, Bader R, Horellou MH, Finazzi G, Besana C et al. Studies of the pathophysiology of acquired von Willebrand's disease in seven patients with lymphoproliferative disorders or benign monoclonal gammopathies. *Blood* 1984; 64(3): 614-21.
- Brody JI, Haidar ME, Rossman RE. A hemorrhagic syndrome in Waldenström's macroglobulinemia secondary to immunoadsorption of factor VIII. Recovery after splenectomy. *N Engl J Med* 1979; 300(8): 408-10.
- Niyya M, Niyya K, Takazawa Y, Hayashi Y, Tanio Y, Kushiro M et al. Acquired type 3-like von Willebrand syndrome preceded full-blown systemic lupus erythematosus. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2002; 13(4): 361-5.
- Shetty S, Kasatkar P, Ghosh K. Pathophysiology of acquired von Willebrand disease: a concise review. *Eur J Haematol* 2011; 87(2): 99-106.
- Kumar S, Pruthi RK, Nichols WL. Acquired von Willebrand's syndrome: a single institution experience. *Am J Hematol* 2003; 72(4): 243-7.
- Luboshitz J, Lubetsky A, Schliamsner L, Kotler A, Tamarin I, Inbal A. Pharmacokinetic studies with FVIII/von Willebrand factor concentrate can be a diagnostic tool to distinguish between subgroups of patients with acquired von Willebrand syndrome. *Thromb Haemost* 2001; 85(5): 806-9.
- Federici AB, Stabile F, Castaman G, Canciani MT, Mannucci PM. Treatment of acquired von Willebrand syndrome in patients with monoclonal gammopathy of uncertain significance: comparison of three different therapeutic approaches. *Blood* 1998; 92(8): 2707-11.

29. Franchini M, Veneri D, Lippi G. The use of recombinant activated factor VII in congenital and acquired von Willebrand disease. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2006; 17(8): 615-9.
30. Colella MP, Duarte GC, Marques JF, Jr., De Paula EV. Haemostatic management of extreme challenges to haemostasis in acquired von Willebrand syndrome. *Haemophilia* 2012; 18(3): e188-91.
31. Bajaj SP, Rapaport SI, Fierer DS, Herbst KD, Schwartz DB. A mechanism for the hypoprothrombinemia of the acquired hypoprothrombinemia-lupus anticoagulant syndrome. *Blood* 1983; 61(4): 684-92.
32. Yang JY, Chan AK. Anti-prothrombin antibodies and other acquired antibodies associated with thrombosis in children. *Thromb Res* 2010; 125(1): 2-3.
33. Carvalho C, Viveiro C, Maia P, Rezende T. Acquired anti-prothrombin antibodies: an unusual cause of bleeding. *BMJ Case Rep* 2013; 2013.
34. Bajaj SP, Rapaport SI, Barclay S, Herbst KD. Acquired hypoprothrombinemia due to non-neutralizing antibodies to prothrombin: mechanism and management. *Blood* 1985; 65(6): 1538-43.
35. Erkan D, Bateman H, Lockshin MD. Lupus anticoagulant-hypoprothrombinemia syndrome associated with systemic lupus erythematosus: report of 2 cases and review of literature. *Lupus* 1999; 8(7): 560-4.
36. Bolton-Maggs PH, Perry DJ, Chalmers EA, Parapia LA, Wilde JT, Williams MD et al. The rare coagulation disorders--review with guidelines for management from the United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organisation. *Haemophilia* 2004; 10(5): 593-628.
37. Forastiero R. Bleeding in the antiphospholipid syndrome. *Hematology* 2012; 17 Suppl 1: S153-5.

Diagnóstico de leucemia aguda en sistema nervioso central

Erick Crespo Solis

La afectación del sistema nervioso central en pacientes con leucemia aguda es aproximadamente de 12%.¹ Hay dos formas principales en las que un paciente con leucemia aguda puede presentar infiltración del sistema nervioso central: leptomeníngea y parenquimatosa. La primera detectable mediante análisis del líquido cefalorraquídeo (LCR) o también mediante imagen de resonancia magnética (IRM). La infiltración parenquimatosa del encéfalo, nervios craneales y médula espinal se diagnostica fundamentalmente por IRM.^{2,3}

Las pruebas diagnósticas idealmente deben poseer un alto valor predictivo positivo (VPP) para que sean confiables, la citología del LCR resulta fallida para demostrar células de leucemia o de linfoma en 37.5% de los casos con infiltración del SNC (4). Algunos autores opinan que no existe un verdadero estándar de oro para el diagnóstico de leucemia aguda con afección leptomeníngea debido a la baja sensibilidad del análisis citológico del LCR. Las principales herramientas para el diagnóstico de leucemia aguda leptomeníngea son:

1. Citopatología de LCR
2. Análisis celular mediante citometría de flujo
3. Resonancia magnética

Antes de adentrarnos en cada una de las pruebas diagnósticas disponibles, es importante recordar que los pacientes con leucemia aguda que reciben quimioterapia intratecal desarrollan una reacción inflamatoria con implicaciones fisiológicas sobre la barrera hematoencefálica (BHE), con incremento en la permeabilidad de ésta y potencialmente en el tráfico de leucocitos de la sangre hacia el LCR. Por lo que el escenario esperado en estos pacientes es el de una muestra de LCR en la

que se podría observar con relativa frecuencia linfocitos adultos, linfocitos activados o linfoblastos propios de la infiltración.⁵ Lo anterior sin tomar en cuenta la posibilidad de complicaciones infecciosas en este sitio; lo que eventualmente vuelve más difícil la capacidad de la prueba para establecer diagnóstico diferencial entre infiltración y las otras posibilidades.^{6,7} Bajo estas consideraciones los hematólogos nos cuestionamos hasta el día de hoy si el criterio diagnóstico actual (leucocitos ≥ 5 /microlitro más la presencia inequívoca de un blasto) es suficiente para establecer el diagnóstico de infiltración leptomeníngea por leucemia aguda, o bien, si sería más apropiado demostrar por diferentes medios complementarios el incremento de una clona anormal en el LCR.

Citopatología

Hasta nuestros días y a pesar de sus limitaciones, el análisis citopatológico del LCR es considerado el estándar de oro para establecer el diagnóstico de leucemia aguda linfocítica con infiltración leptomeníngea.⁸ Sesenta años de historia de esta prueba diagnóstica nos han llevado a ubicarla en su contexto real. En los años 1950s era el único método disponible y aceptado por la comunidad médica para establecer el diagnóstico.⁵ A finales de los años 1970s, estudios de autopsia demostraron que desafortunadamente la sensibilidad para la detección de infiltración del SNC era baja, con 41% de falsos negativos.⁹ En el decenio de 1980¹⁰ un grupo de expertos se reunió para revisar los criterios de diagnóstico y desarrollar un consenso que facilitara el entendimiento y la comparación entre los reportes internacionales. A partir de ese consenso se estableció que la definición operacional consistía en establecer una cuenta de ≥ 5 leucocitos/microlitro más la presencia inequívoca de al menos un blasto en el análisis citológico del LCR después de citocentrifugación. Cabe señalar que la recomendación de este consenso fue con base en criterios morfológicos

Departamento de Hematología y Oncología del Instituto Nacional de la Nutrición y Ciencias Médicas Salvador Zubirán, México, DF.

únicamente y que la decisión de bajar la cuenta de 10 a 5 leucocitos/microlitro fue establecida con base en criterio de expertos pero no en ensayos clínicos que apoyaran esta decisión, muy probablemente como un esfuerzo para incrementar la sensibilidad de la prueba.⁵

El análisis citológico del LCR tiene varias limitaciones en términos de la técnica *per se*: volumen pequeño, escasas células, la necesidad de procesarla con rapidez, la necesidad de utilizar una citocentrífuga y el requerimiento de personal especializado para la tinción y la interpretación.⁵ Se han informado sensibilidad de 73%, especificidad de 55%, VPP 60% y valor predictivo negativo (VPN) de 66%.⁴ Otro estudio reportó sensibilidad de 50% y especificidad de 95%.¹¹ Y para complicar las cosas, hoy en día se sabe que pueden encontrarse células B monoclonales en el LCR sin que esto signifique infiltración maligna.¹²

Otro aspecto relevante en el procesamiento del LCR para corroborar el diagnóstico de infiltración leptomeníngea es la necesidad de descartar punciones lumbares traumáticas o hemorrágicas. Algunos pacientes presentan cantidades elevadas de blastos en la sangre en el momento en que se realiza una punción lumbar traumática, en cuyo caso la contaminación del LCR con blastos procedentes de la sangre podría dar un resultado falso positivo en esta prueba. Para estos fines los líquidos traumáticos no deberían ser considerados para el diagnóstico o deberían de ser interpretados con precaución, o bien, repetirlos en un periodo considerable.⁵ Las punciones lumbares (PL) traumáticas son más frecuentes si el procedimiento se realiza en un periodo menor de 15 días previo a otra PL; así como si se realiza con una cuenta plaquetaria inferior a $50 \times 10^9/L$.^{13,14} Se define PL traumática cuando se identifican ≥ 10 eritrocitos/microlitro y hemorrágica con ≥ 500 eritrocitos/microlitro.^{13,14}

Por un lado, el análisis citopatológico es la única herramienta actual que permite observar la morfología celular así como detectar PLs traumáticas. Pero por otro lado, los valores bajos de sensibilidad y VPP hacen que no sea un método suficientemente confiable para descartar infiltración leptomeníngea en algunos casos de pacientes con LLA; por lo que sería muy útil que se complementara con otras pruebas y que se demostrara la utilidad real bajo estudios de investigación.

Análisis celular mediante citometría de flujo (CF)

La citometría de flujo es un método que por más de dos décadas ha permitido a hematólogos distinguir entre neoplasias linfoides y mieloides en muestras de sangre o

médula ósea,¹⁵ es un método objetivo para análisis de células en suspensión y puede identificar poblaciones celulares pequeñas con fenotipos aberrantes. En secciones anteriores de este documento señalamos que algunas de las principales limitaciones del análisis citopatológico es diferenciar entre células malignas y linfocitos activados en el LCR de pacientes con leucemia aguda; así como identificar subpoblaciones celulares en una muestra por sí misma escasa; en este sentido la CF es de utilidad para complementar el diagnóstico. En 2001 se publicó el primer reporte que comparaba la CF y la citología para la identificación de leucemia en el SNC,¹⁶ posteriormente aparecieron otros reportes.^{4,17,19}

La concordancia entre la citología y la CF va desde 37.5% hasta 94% entre los reportes publicados en la literatura.⁵ En uno de estos estudios,¹⁶ se reportó concordancia de 94% entre las dos pruebas de diagnóstico y sólo seis pacientes con resultados discordantes. Entre estos últimos, aquellos casos con CF positiva recibieron tratamiento dirigido al SNC, de los cuales dos de ellos se mantuvieron en remisión y uno recayó; sin embargo los casos con CF negativa no recibieron tratamiento y los 3 casos se mantuvieron en remisión, lo que podría interpretarse como casos verdaderamente negativos. Otro estudio con 1,054 muestras de LCR demostró concordancia de 75.8%.¹⁸ Dos de las series que reportan concordancias más bajas 52 y 37.5%.^{4,19} tienen la particularidad que las muestras con CF positiva rebasaron los casos diagnosticados mediante citología.

Un estudio reciente demostró que la sensibilidad de la citología se incrementa de 73% a 96% cuando se complementa con citometría de flujo y la especificidad se incrementa de 94% a 97%, el VPP de 88% a 96% y el VPN de 76% a 97%.¹⁷

Para la detección exitosa de células de leucemia/linfoma en el LCR se requiere: 1. $>2\text{mL}$ de una muestra libre de eritrocitos. 2. Adquisición de datos efectuada dentro de las 3 primeras horas de tomada la muestra. 3. Muestras recolectadas en RPMI 1640 para neutralizar el efecto citotóxico del LCR pueden almacenarse a temperatura ambiente hasta por 18 h. 4. Calibración del citómetro de flujo. 5. Un mínimo de tinciones de inmunofluorescencia de 3 colores y un panel de anticuerpos monoclonales que permita identificar linfocitos T residentes así como CD10, CD19, CD34, CD45 y CD117. También es recomendable ampliar el panel de anticuerpos con base en los datos de inmunofenotipo obtenidos en la sangre o médula ósea al momento del diagnóstico de leucemia aguda.⁵

Los reportes de la literatura parecen indicar que la CF complementa a la citología y que en ciertas circunstancias es superior a ésta. Sin embargo, como lo mencionamos con anterioridad, la citología es la única forma disponible en la actualidad para evaluar morfología celular así como para detectar PLs traumáticas. Por lo que más que pruebas excluyentes, son pruebas complementarias que requieren destreza de quienes las elaboran y las interpretan. En una publicación reciente⁵ comentamos que en nuestra opinión, existen algunas consideraciones y variables que requieren controlarse mediante ensayos clínicos antes de determinar que un paciente tiene infiltración del SNC con tan sólo una muestra positiva de LCR mediante CF; a pesar de que la literatura disponible sugiere que los casos con CF positivos se comportan como verdaderos casos positivos aún en presencia de citologías negativas. En nuestra opinión, estos casos discordantes requieren que se demuestre persistencia o incremento de la clona aberrante en muestras repetidas en una cohorte de pacientes suficientemente grande y con seguimiento a largo plazo. Es aquí donde debemos recordar que los pacientes con leucemia aguda tienen un incremento del tráfico de leucocitos de la sangre hacia el LCR por afección de la BHE como consecuencia de inflamación generada por quimioterapia o infecciones y esto potencialmente, podría resultar en una población anormal presente en el LCR en aquellos pacientes con blastos presentes en la sangre y ser interpretada como infiltración leucémica, cuando en verdad pudiera tratarse de un evento transitorio.⁵

Imagen de resonancia magnética

En un estudio reciente² se revisaron de manera retrospectiva las causas de metástasis leptomenígea, la leucemia dio cuenta del 8%. Aproximadamente 70% de los casos es explicado por neoplasias sólidas, en orden decreciente: mama, pulmón, gastrointestinal y melanoma. Los linfomas explican el 11% de la afección leptomenígea. En 15% de los casos el diagnóstico se estableció únicamente mediante neuroimagen. En los casos en donde se realizaron estudios de citología y neuroimagen, los casos de neoplasias sólidas presentan ambas pruebas positivas en 55% en comparación con 36% de las neoplasias hematológicas (incluyendo linfomas). Por otro lado, la citología es positiva con mayor frecuencia en las neoplasias hematológicas en comparación con las sólidas (52% vs. 28%; respectivamente). Otro estudio estimó los valores de diagnóstico en las pruebas de IRM y citología.²⁰ La meningitis neoplásica da cuenta

del 64% de los casos. En este estudio se demostró que en pacientes con meningitis infecciosa la sensibilidad es de 57% para IRM y de 100% para la citología ($p=0.0013$) y para meningitis neoplásica la sensibilidad es de 45% y 93% para IRM y citología, respectivamente ($p=0.001$). De manera interesante se descubrió que la capacidad para diferenciar entre meningitis infecciosa de meningitis neoplásica mediante IRM depende del subtipo de tumor; el VPP es de 83% en caso de linfomas, 72% en tumores sólidos y 33% en pacientes con leucemia.

La infiltración parenquimatosa del SNC por leucemia aguda se observa como una masa o como ensanchamiento y reforzamiento de los nervios craneales³ y en algunos casos la citología también es positiva. La IRM es de utilidad para diferenciar encefalitis virales, tuberculomas y aspergilosis del SNC.⁵ Con los datos anteriores se concluye que la IRM tiene utilidad limitada en el diagnóstico de infiltración leptomenígea de pacientes con leucemia aguda y que su mayor utilidad es como una prueba complementaria en casos de duda o en casos de infiltración parenquimatosa y de nervios craneales.

Otros tipos de leucemia con infiltración del SNC

No existen criterios específicos en la citología de LCR para demostrar infiltración leptomenígea en pacientes con leucemias agudas mieloides o promielocíticas. Parece lógico emplear los mismos criterios de diagnóstico que para las leucemias linfoides agudas, con la diferencia de que se espera encontrar células con otra morfología, como promielocitos en los casos de leucemia promielocítica aguda (LPA) o marcadores propios del linaje mielóide en el inmunofenotipo de pacientes con leucemia mielóide aguda (LMA). Se han reportado casos de recaídas en SNC en pacientes con LPA tratados previamente con ATRA y se ha corroborado mediante estudios de imagen, morfológicos y moleculares en LCR.²¹

Técnicas en desarrollo

Desde hace varias décadas se ha intentado encontrar un marcador humoral que permita establecer o complementar el diagnóstico de la citología;⁵ para ello se han estudiado cerca de 30 sustancias; sin embargo, ninguna ha demostrado utilidad debido a que con frecuencia no logran discernir entre infección y neoplasia.

Los estudios moleculares mediante PCR en LCR se han empleado en pacientes con LLA de estirpe T mediante el análisis de rearrreglos genéticos de antígenos del receptor

celular específicos del paciente.²² En casos de leucemia de estirpe B,^{23,24} se han utilizado rearrreglos del grupo de genes de las cadenas pesadas de las inmunoglobulinas (IGH). Existe un reporte en donde se ha detectado mediante PCR el producto de la *t*(16;21) en un paciente con LMA²⁵ así como en casos con LPA se ha utilizado el marcador molecular PML/RARA.²¹ Los estudios preliminares indican que las técnicas moleculares podrían ser de utilidad para mejorar el *status* de un paciente respecto del diagnóstico de infiltración leptomeníngea; así como para la detección de mínimas cantidades de estos marcadores en ausencia de citología positiva o inclusive antes de detectarse una recaída franca en SNC, lo que se ha denominado *enfermedad residual mínima* en LCR. Sin embargo, aunque esta estrategia es prometedora, las técnicas moleculares aún se encuentran en fase investigacional.

REFERENCIAS

1. Prayson R, Fischer D. Cerebrospinal fluid cytology: an 11 year experience with 5951 specimens. *Arch Pathol Lab Med* 1998;122:47-51.
2. Clark JL, Pérez LM, Jacks LM, Panageas KS, De Angelis LM. Leptomeningeal metastases in the MRI era. *Neurology* 2010;74:1449-54.
3. Karadag D, Karagülle AT, Erden A. Trigeminal nerve involvement in T-cell acute lymphoblastic leukemia: value of MRI imaging. *Eur J Radiol* 2002;44:16-8.
4. Wu JM, Georgy MF, Burroughs FH, Weir EG, Rosenthal DL, Ali SZ. Lymphoma, leukemia and pleocytosis in cerebrospinal fluid: is accurate cytopathologic diagnosis possible based on morphology alone? *Diagn Cytopathol* 2009;37:820-4.
5. Crespo-Solis E, López-Karpovitch X, Higuera J, Vega-Ramos B. Diagnosis of acute leukemia in cerebrospinal fluid (CSF-Acute Leukemia). *Curr Oncol Rep* 2012;14:369-78.
6. Lepoutre V, Jain P, Quann K, Wigfahl B, Khan ZK. Role of resident CNS cell populations in HTLV-1-associated neuroinflammatory disease. *Front Biosc.* 2009;14:1152-68.
7. Jiang L, Abati AD, Wison W, Stetler-Stevenson M, Yuan C. Persistent non-neoplastic gamma delta-T cells in cerebrospinal fluid of a patient with hepatosplenic (gamma delta) T cell lymphoma: a case report with 6 years of flow cytometry follow up. *Int J Clin Exp Pathol* 2010;3:110-6.
8. Glantz MJ, Cole BF, Glantz LK, Cobb J, Mills P, Lekos A, Walters BC, Recht L. Cerebrospinal fluid cytology in patients with cancer. Minimizing false-negative results. *Cancer* 1998;82:733-9.
9. Glass JP, Malamed M, Chernik NL, Posner JB. Malignant cells in cerebrospinal fluid (CSF): the meaning of positive CSF cytology. *Neurology* 1979;29:1369-75.
10. Mastrangelo R, Poplack D, Bleyer A, Riccardi R, Sather H, D'Angio G. Report and recommendations of the Rome Workshop concerning poor-prognosis acute lymphoblastic leukemia in children: biologic bases for staging, stratification and treatment. *Med Pediatr Oncol* 1986;14:191-4.
11. Chamberlain MC, Glantz M, Groves MD, Wilson WH. Diagnostic tools for neoplastic meningitis: detecting disease, identifying patient risk, and determining benefit of treatment. *Semin Oncol* 2009;36S2:S35-45.
12. Nowakowski GS, Call TG, Morice WG, Kurtin PJ, Cook RJ, Zent CS. Clinical significance of monoclonal B cells in cerebrospinal fluid. *Clinical Cytometry* 2005;63B:23-7.
13. Gajjar A, Harrison PL, Sandlund JT, Rivera GK, Ribeiro RC, Rubnitz JE, Razzouk B, Relling MV, Evans WE, Boyett JM, Pui CH. Traumatic lumbar puncture at diagnosis adversely affects outcome in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2000;96:3381-3384.
14. Howard SC, Gajjar AJ, Cheng C, Kritchevsky SB, Somes GW, Harrison PL, Ribeiro RC, Rivera GK, Rubnitz JE, Sandlund JT, Arendi AJ, Razzouk BI, Pui CH. Risk factors for traumatic and bloody lumbar puncture in children with acute lymphoblastic leukemia *JAMA* 2002; 288:2001-7.
15. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H, Thiele J, Vardiman JW. WHO classification of tumours of hematopoietic and lymphoid tissues. 4th ed. Lyon: Agency for Research on Cancer (IARC);2008.
16. Subirá D, Castañón S, Roman A, Aceituno E, Jiménez-Garófano C, Jiménez A, García R, Bernacer M. Flow cytometry and the study of central nervous disease in patients with acute leukemia. *Br J Haematol* 2001;112:381-4.
17. Boommer M, Nagy A, Schöpflin B, Pauls S, Ringhoffer M, Schmid M. Cerebrospinal fluid pleocytosis. Pitfalls and benefits of combined analysis using cytomorphology and flow cytometry. *Cancer Cytopathol* 2011;119:20-6.
18. Bromberg JEC, Breems DA, Kraan J, Bikker G, van der Holt B, Sillevius Smitt P, van den Bent MJ, van den Veer M, Gratama JW. CSF flow cytometry greatly improves diagnostic accuracy in CNS hematologic malignancies. *Neurology* 2007;68:1674-9.
19. Sayed D, Badrawy H, Ali AM, Shaker S. Immunophenotyping and immunoglobulin heavy chain gene rearrangement analysis in cerebrospinal fluid of pediatric patients with acute lymphoblastic leukemia. *Leuk Res* 2009;33:655-61.
20. Paul S, Fischer AC, Brambs HJ, Fetscher S, Höche W, Bommer M. Use of magnetic resonance imaging to detect neoplastic meningitis: limited use in leukemia and lymphoma but convincing results in solid tumors. *Eur J Radiol* 2012;81:974-8.
21. Hwa Bae S, Mo Ryoo H, Soon Cho H, Lyun Lee J, Hee Lee K, Soo Hyun M. Meningeal relapse in a patient with acute promyelocytic leukemia: a case report and review of the literature. *J Korean Med Sci* 2004;19:311-4.
22. Nakayama-Ichihama S, Yokote T, Hiraoka N, Takayama A, Iwaki K, Kobayashi K, Akioka T, Oka S, Miyoshi T, Takubo T, Tsuji M, Hanafusa T. Central nervous system involvement in adult T cell lymphoma diagnosed with T-cell receptor gene clonality testing of cerebrospinal fluid. *Br J Haematol* 2010;150:629-32.
23. Wasserman R, Felix CA, McKenzie SE, Shane S, Lange B, Finger LR. Identification of an altered immunoglobulin heavy-chain gene rearrangement in the central nervous system in B-precursor acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia* 1993;7:1294-9.
24. Nuñez CA, Zipf TF, Roberts WM, Medeiros LJ, Bueso-Ramos CE. Molecular monitoring of cerebrospinal fluid can predict clinical relapse in acute lymphoblastic leukemia with eosinophilia. *Arch Pathol Lab Med* 2003;127:601-5.
25. Harigae H, Kobayashi M, Mihara A, Watanabe N. Detection of minimal residual disease in cerebrospinal fluid of a patient with acute myelogenous leukemia with *t*(16;21) (8p11;q22) translocation by reverse transcriptase-polymerase chain reaction. *Tohoku J Exp Med* 1997;183:297-302.

Estado molecular de la leucemia mieloide aguda

Álvaro Aguayo

La leucemia mieloide aguda (LMA) ya no es vista por los hematólogos-oncólogos modernos como una entidad aislada sino como un grupo de heterogéneo de enfermedades con implicaciones muy particulares en cuanto a la epidemiología, biología, tratamiento y pronóstico.¹ La disección de cada uno de los factores de pronóstico ha permitido el entendimiento del comportamiento a través del tiempo de los tipos particulares de leucemias mieloides agudas. Las translocaciones, eliminaciones y las inversiones cromosómicas han sido observadas con mayor consistencia durante décadas en aproximadamente dos tercios de todos los casos de leucemia mieloide aguda y se han asociado de una manera mucho más clara a la evolución y pronóstico que otras co-variables.² Con el entendimiento más profundo y detallado de la biología molecular que se han producido durante las últimas dos décadas, estas anomalías citogenéticas estructurales han dado pistas valiosas en cuanto a la ubicación de genes que se sabe, o se sospecha, son responsables de la inducción o sostenimiento de la leucemia. En la mayoría de los casos, la LMA es el resultado de la combinación de genes, cuando segmentos de dos genes diferentes se fusionan para dar lugar a una estructura quimérica que consiste en el extremo 5' de un gen y el extremo 3' de otro. Las excepciones a esto, sin embargo, existen. En los casos de LMA que carecen de anomalías citogenéticas (CG) obvias por estudio de cariotipo de bandas G convencional, llamados de citogenética "normal" o diploide los grupos de investigadores están

ahora empezando a dilucidar los genes implicados en la transformación maligna. En conjunto, estas observaciones apoyan la idea de que la LMA es heterogénea a nivel molecular, y sugieren que los clínicos tendrán que seguir tomando en cuenta las características citogenéticas, pero deberá necesariamente considerar ya las alteraciones moleculares para optimizar el tratamiento de los pacientes.

Tradicionalmente se reconocen 4 grupos de pronóstico² basados en el cariotipo de acuerdo con el grupo de SWOG.²

1. Riesgo bajo o CG favorable (20% de los pacientes con LAM): t(15;17), inv(16), t(16;16), del 16q, o t(8;21).
2. Riesgo intermedio (46%): +8, -Y, +6, del(12p) o cariotipo normal.
3. Alto riesgo o CG desfavorable (30%): -5/del(5q), -7/del(7q), inv(3q), anomalías de 11q, 20q, del (9q), t(6;9), t(9;22), anomalías del 17p y cariotipo complejo definido por la presencia de ≥ 3 alteraciones CG.
4. Riesgo desconocido (4%): No se reúnen los criterios de metafases analizables.

Riesgo alto o CG desfavorable

Inicio con este subgrupo ya que desde un punto de vista muy práctico no hay mucho que diseccionar desde el punto de vista de la asociación de alteraciones moleculares específicas con el manejo en este grupo, el pronóstico es muy malo y, por tanto el tratamiento debe ser muy agresivo, incluyendo un trasplante de células progenitoras hematopoyéticas cuando este sea posible o incluso terapias en etapa de investigación.³ La respuesta completa en pacientes con LAM de riesgo CG desfavorable se ha calculado en 55% o menor con un riesgo relativo de muerte mayor cuando se compara con el grupo de RG favorable, de 3.3 (95% CI 2.43-4-55). Los pacientes con -5/5q-, -7/7q- y

Jefe del Departamento de Hematología y Oncología
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán. Correo electrónico: alvaroaguayo@hotmail.com

cariotipo complejo tienen aun peores perspectivas con RC de 37% y peor supervivencia que el resto del grupo con CG desfavorable.

Riesgo bajo o CG favorable

Este grupo incluye a la t(15;17) conocida por su excelente pronóstico. Otras traslocaciones incluidas en este grupo, en principio tienen buen pronóstico. Como la t(8;21) y la t(16;16), inv(16) y del(16q) conocidas como portadoras del “core-binding factor” (CBF). Pero ¿por qué no todos los pacientes se benefician de tener estas traslocaciones? Existe un subgrupo de pacientes que evolucionan “menos bien” cuando son portadores de estas traslocaciones. Schnittger y sus colaboradores estudiaron el papel de las mutaciones de *KIT* en el codón D816. La presencia de la mutación en *KIT* en pacientes con la t(8;21) tuvo un impacto negativo en la supervivencia global (mediana de 304 vs 1836 días, P=.006) y en la supervivencia libre de progresión (244 vs 744 días, P.003)⁴. Estos hallazgos han sido confirmados y ampliados por Paschka y su grupo quienes analizaron las mutaciones en los exones 17 y 8 de *KIT* en una cohorte de pacientes con LAM con Inv(16) (p13q22) y t(8;21)(q22;q22). Las mutaciones en el exón 17 de *KIT* se asociaron con un mayor riesgo de recaída, en tanto que las mutaciones en los 2 exones, 17 y 8, afectaron negativamente la supervivencia global y libre de enfermedad sobre todo en pacientes con inv(16).⁵ De confirmarse estos datos, existiría un grupo de pacientes con estas modificaciones moleculares en presencia de CG de riesgo favorable que quizá deban ser considerados para consolidaciones más agresivas, incluso con trasplante de células progenitoras hematopoyéticas.

Riesgo intermedio

Este grupo incluye a los pacientes que se presentan con CG diploide o “normal”. Desde el punto de vista molecular, existe una heterogeneidad de comportamientos biológicos, que desde el punto de vista práctico pueden ayudar al clínico en la toma de decisiones, por lo que su entendimiento se vuelve indispensable. En este sentido se han reportado varias alteraciones moleculares con impacto en el pronóstico de los pacientes como *FLT3*, *NPM1*, *CEBPA*, *TET2*, *ASXL1*, *IDH1-2*, *DNMT3A*, *PHF6*, *WT1*, *TP53*, *EZH2*, *RUNX1*, *PTEN*, *KIT* y la familia *RAS*.^{6,7}

Un estudio reciente evaluó un extenso análisis mutacional de 18 genes en 398 pacientes menores de 60 años

con LAM. Casi todos los pacientes en este grupo tuvieron una alteración somática (97.3%). La mayor heterogeneidad de alteraciones moleculares fue encontrada en el grupo de riesgo intermedio. De ellas la duplicación en tándem (ITD) de *FLT3*, *ASXL1*, *PHF6* y *TET2* se asociaron con menor supervivencia global. La mutación en R140Q de *IDH1* tuvieron mejor supervivencia. El análisis multivariado, como ha sido demostrado en otros estudios, mostró que *FLT3-ITD* es el principal predictor de mala evolución en pacientes con LAM de riesgo intermedio. Cuando se analizaron los pacientes con *FLT3-ITD* de tipo silvestre, *TET2*, *ASXL1*, *PHF6* y *MLL-PTD* se asociaron independientemente con mal pronóstico. Por otro lado los pacientes con LAM de riesgo intermedio con mutaciones de *NPM1* combinado *IDH1* ó *IDH2* mutados demostraron una mejor supervivencia global a tres años comparado con el grupo de *NPM1*, también mutado pero combinado con *IDH1* ó *IDH2* de tipo silvestre.⁸

Estos datos son importantes ya que el uso del perfil mutacional diseña subgrupos dentro del grupo de pacientes con LAM de riesgo intermedio definido por CG. Con el solo análisis de mutaciones estos pacientes se pudieron re-clasificar en cuanto a su pronóstico. La supervivencia a 3 años del grupo de riesgo favorable fue de 85%, el de riesgo intermedio de 42% y el de riesgo desfavorable de 13%, mejor que la clasificación CG sola: 58%, 36% y 11% respectivamente. Al final del estudio, mezclando riesgo definido por CG más análisis mutacional el grupo de CG favorable se incrementó de 19 a 26% con una SG a 3 años del 64%, el grupo de CG intermedia baja de 63 a 35% con una SG a 3 años de 42% y el de alto riesgo aumenta del 18% al 39% con una SG del 12%.⁸

Todo lo anterior tiene un aspecto muy práctico ya sugiere que podemos ofrecer tratamientos más agresivos, como dosis altas de antraciclenos, dosis altas de citarabina en inducción o trasplante de células progenitoras hematopoyéticas, de una manera mucho más racional y exacta. De hecho este estudio mostró que el subgrupo de pacientes con mutaciones en *DNMT3A*, *NPM1* o *MLL* se beneficiaron del uso de dosis altas de antraciclenos en inducción con SG a 3 años de 44% comparado con 25% cuando se dieron dosis estándar de antraciclenos a este grupo.^{8,9}

Otros estudios, por ejemplo, han mostrado la utilidad, no de dosis altas, sino de combinaciones de drogas como el estudio de Schlenk y sus coautores en pacientes con LAM y citogenética diploide. Los pacientes portadores de la com-

binación de *NPM1* con *FLT3* de tipo silvestre se benefició significativamente del uso de ácido trans-retinoico (ATRA) combinado en la inducción con daunorrubicina, citarabina y etopósido comparado con aquellos con la misma firma molecular pero que no recibieron ATRA en inducción.¹⁰

Finalmente, Neubauer y su grupo reportaron recientemente una tendencia hacia mejor supervivencia en pacientes con LAM y *RAS* mutado cuando se comparó con el grupo de *RAS* mutado, pero que no recibieron dosis altas en la consolidación.¹¹

Los datos anteriores revelan que el análisis mutacional en las LAMs puede proporcionar aun mayor conocimiento del proceso leucémico en sí mismo, pero desde el punto de vista más práctico puede re-colocar de una manera más detallada, y por lo tanto eficiente, a pacientes que con el solo análisis de CG hubieran tenido una evolución más desfavorable que lo esperado con el conocimiento actual.

REFERENCIAS

1. Döhner H, Estey E, Amadori S, et al. Diagnosis and management of acute myeloid leukemia in adults: Recommendations from an international expert panel, on behalf of the European LeukemiaNet. *Blood* 2010;115(3):453-474.
2. Slovak M, Kopecky KJ, Cassileth PA, et al. Karyotypic analysis predicts outcome of preremission and postremission therapy in adult acute myeloid leukemia: A Southwest Oncology Group/Eastern Cooperative Oncology Group. *Blood* 2000;96(13):4075-83.
3. Estey E. Treatment of acute myeloid leukemia. *Haematologica* 2009;94(1):10-15.
4. Schnittger S, Kohl TM, Haferlach T, et al. KIT-D816 mutations in AML1-ETO-positive AML are associated with impaired event-free and overall survival. *Blood* 2006;107(5):1791-99.
5. Paschka P, Marucci G, Ruppert AS, et al. Adverse Prognostic Significance of KIT Mutations in Adult Acute Myeloid Leukemia With inv(16) and t(8;21): A Cancer and Leukemia Group B Study. *J Clin Oncol* 2006;24(24):3904-11.
6. Mawad R, Estey E. *Curr Oncol Rep* 2012;14(5):359-68.
7. Mrózek K, Marcucci G, Paschka P, et al. *Blood* 2007;109(2):431-448.
8. Patel JP, Gönen M, Figueroa M, et al. Prognostic relevance of integrated genetic profiling in acute myeloid leukemia. *N Engl J Med*. 2012;366(12):1079-89.
9. Fernandez HF, Sun Z, Yao X, et al. Anthracycline dose intensification in acute myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2009;361:1249-59.
10. Schlenk RF, Döhner K, Kneba M, et al. Gene mutations and response to treatment with all-*trans* retinoic acid in elderly patients with acute myeloid leukemia. Results from the AMLSG Trial AML DH98B. *Haematologica* 2009;92(1): 54-60.
11. Neubauer A, Maharry K, Mrózek K, et al. Patients with acute myeloid leukemia and RAS mutations benefit most from postremission high-dose cytarabine: A Cancer and Leukemia Group B Study. *J Clin Oncol* 2008;26(28):4603-9.

Fibrinolysis, new concepts and new mechanisms: fibrinolytic microvesicles and fibrinolytic crosstalk

Eduardo Ángles-Cano,¹ Laurent Plawinski²

ABSTRACT

Thrombus lysis is the consequence of a restricted number of reactions localised to the surface of fibrin. A functional defect or an insufficient fibrinolytic response may lead to thrombosis with severe or fatal clinical consequences, e.g. myocardial infarction and ischemic stroke. Despite this clinical exigency and a real progress in the knowledge of the different components of this system (plasminogen and its activators, inhibitors and receptors), its functional evaluation still remains a challenge in haemostasis. The absolute requirement of a template for molecular assembly of plasminogen and its activators (tissue- and urokinase-type plasminogen activators: tPA and uPA) restricts the formation of plasmin and protects its activity onto the surface of, respectively, fibrin and cells. In contrast, plasmin and tPA released from the clot during its lysis are immediately neutralised by their respective inhibitors α_2 -antiplasmin and plasminogen activator inhibitor 1, PAI-1). It seems therefore almost impossible to detect fibrinolytic activity in plasma with methods currently in

use. Because of its unavailability, it is also impossible to measure the degree of fibrinolysis directly on the clot. Notwithstanding, it was recently discovered that circulating membrane microvesicles might be indicators of the fibrinolytic response to an inflammatory or prothrombotic process. These cell-derived fibrinolytic microvesicles bear at their membrane the plasminogen activators expressed by the parent cell: tPA from endothelial cells and uPA from leukocytes. These molecules are localised at the membrane surface and have the capacity to activate plasminogen into plasmin *in situ*. Moreover, it was recently discovered that these microvesicles might participate in a new mechanism of plasmin formation requiring a cross-talk between two different surfaces. In this fibrinolytic cross-talk one of the surfaces bear plasminogen (fibrin, extracellular matrix or platelets) whereas the other surface carry the plasminogen activator, typically leukocyte-derived microvesicles bearing uPA. These new actors and concepts in plasminogen activation represent hitherto unknown pathways in our comprehension of fibrinolysis and potential novel biomarkers in clinical practice.

The fibrinolytic activity of the intravascular compartment is a major mechanism of defense against thrombosis. It allows specific lysis of excess fibrin formed after vascular injury in order to restore vascular integrity and blood flow. Its effectiveness depends on the simultaneous functioning of the fibrin network as (a) a support of the hemostatic clot, (b) a surface for the assembly of a ternary complex with plasminogen and tissue activator (tPA), (c) a surface for plasminogen activation and (d) a substrate for plasmin.¹

The tPA is synthesized and released by the endothelium in response to a number of stimuli.² Released into contact with the clot, it binds to fibrin but can also generate plasmin on the endothelial surface.³ Other cellular components involved in thrombus formation are also involved in its dissolution. For instance, leukocytes that form aggregates with platelets release a second type of plasminogen activator: urokinase (uPA), which can, under certain conditions, activate plasminogen bound to fibrin.⁴ However, the activation of plasminogen by uPA occurs primarily at the cell membrane.⁵ If the membrane of endothelial cells and leukocytes behave as surfaces for the production of plasmin, the membrane of platelets play an important role as a source of plasminogen within the thrombus.⁶ Platelets can also develop a regulatory activity by releasing PAI-1, the major inhibitor of plasminogen activators.⁷

Recently, we have shown that beyond the participation of cells, a similar mechanism of activation of plasminogen was present at the membrane of microvesicles from the cell line HMEC-1 (human microvascular endothelial cells).⁸

¹ Inserm UMR_S765. Thrombosis : pathophysiology and new therapies. Faculty of Pharmaceutical and Biological Sciences, Paris Descartes University

² UMR CNRS 5248 C.B.M.N.-Université Bordeaux I

Correspondance to: Eduardo Angles-Cano, M.D., Sc. D. Inserm U765. Faculté de Sciences Pharmaceutiques et Biologiques 4, Avenue de l'Observatoire, Cedex 75270 75006 Paris, France

www.nietoeditores.com.mx

Moreover, more recent studies have demonstrated the existence of a new mechanism for the formation of plasmin, the fibrinolytic cross-talk, requiring a first surface bearing plasminogen and a second surface bearing the plasminogen activator uPA.⁹ The formation of plasmin on fibrin or on the cell membrane is therefore built on the close relationship between the molecular conformation of the plasminogen adsorbed onto a surface and its recognition by activators immobilized on the same surface or on a moving surface.

These two new mechanisms, the fibrinolytic activity of membrane microvesicles and the fibrinolytic cross-talk, represent new pathways for fibrinolysis. They will be analyzed in this review after having defined the role played by conformational changes of plasminogen in the mechanism of plasmin generation.

Plasminogen structure and conformational changes

This 92 kDa glycoprotein consists of 791 amino acids (Asn791-Glu1, Glu-plasminogen) that are grouped into five modules called “kringle” and a catalytic region. These modular elements are preceded by an amino-terminal peptide (Glu1-Lys77) (Figure 1A, Table 1). Kringles 1 and 4 contain binding sites for lysine residues (LBS, lysine binding site) of fibrin that allow interaction and effective binding of plasminogen. Kringle 5 contains modified LBS with affinity for the lysine residues of the amino-terminal peptide that promotes the adoption of a closed spiral conformation (Figure 1B).¹⁰ This plasminogen closed form predominates in the circulation. The release of the amino-terminal peptide after cleavage by plasmin characterizes a truncated open conformation known as Lys-plasminogen. An open form also occurs when the LBS is occupied by lysine analogues such as epsilon aminocaproic acid (ε-ACA) or tranexamic acid (TXA).¹¹ Indeed, invalidation of the LBS function by these molecules prevents interaction between the kringle 5 and the amino-terminal peptide. Invalidation of the LBS function by these agents also prevents binding of plasminogen to fibrin and thus its activation by tPA. Surprisingly, it was found that the open form (Figure 1B) induced by low doses of EACA is recognized and converted into plasmin by uPA. By homology, it is widely accepted that the direct interaction of native plasminogen (Glu-plasminogen) with the lysine residues of fibrin or membrane glycoproteins leads to a transition from the closed form to the open form. This form is ef-

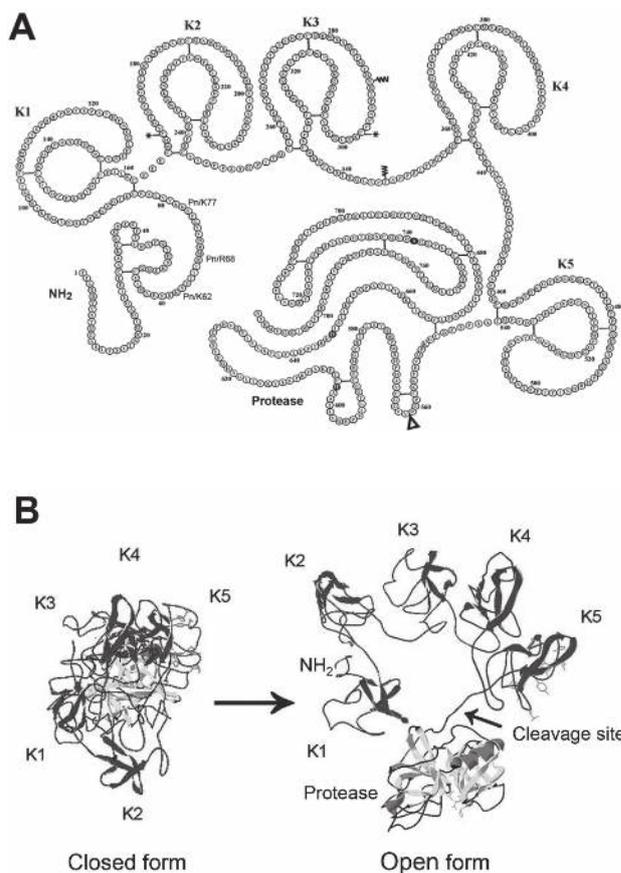


Figure 1. Structure and conformation of plasminogen. A. Amino-acids sequence and secondary structure of plasminogen. The 791 amino-acids of Glu-plasminogen (Glu¹-Asn⁷⁹¹) are assembled in structural modules: an aminoterminal (NH₂) peptide followed by 5 kringle modules (K) and a serine-protease region containing the amino acids of the active site (black circles). The site of cleavage by the activators (Arg⁵⁶¹-Val⁵⁶²) is indicated by the open triangle. The cleavage by plasmin at the NH₂-terminal peptide (Pn/K⁷⁷, Pn/R⁶⁸, Pn/K⁶²) results in the truncated form Lys⁷⁷-Asp⁷⁹¹. Original figure: <http://www.chem.cmu.edu/groups/Llinas/images/res/res-kringle-PLASMIN.gif> B. The closed form (interaction between the aminoterminal peptide and kringle 5) is the main circulating conformation. The open form is adopted upon binding of plasminogen to C-Lys terminal residues of fibrin or membrane glycoproteins. Original figure (Lähteenmäki K, Edelman S, Korhonen TK. Trends in Microbiology 2005, 13:79) reproduced with permission from Elsevier Limited.

ficiently activated by tPA linked to fibrin or uPA bound to its receptor. In summary, the binding of plasminogen to fibrin or cell membranes and its transition into the open form are necessary conditions for its transformation into plasmin by plasminogen activators located nearby. The

Table 1. Main components of the plasminogen activation system.

	<i>Plasminogen</i>	<i>Plasmin</i>	<i>suPAR</i>	<i>sc-uPA</i> → <i>tc-uPA</i>	<i>tPA</i>
Plasma concentration	0.12- 0.18 mg/mL	0	< 1 ng/mL	3.6 ± 0.9 ng/mL	7.5 ± 2.5 ng/mL
Molar concentration	1.5 to 2 μM	0	< 1.5 pM	50 to 85 pM	70 to 140 pM
Molecular mass	92kDa	84kDa	65kDa	54kDa	70kDa
Cleavage site	Arg ⁵⁶¹ -Val ⁵⁶²	-	-	Lys ¹⁵⁸ -Ile ¹⁵⁹	Arg ²⁷⁵ -Ile ²⁷⁴
Modules	P-K ₁₋₅ -SP	K ₁₋₅ -SP	D ₁₋₃	EGF-K ₁ -SP	F-EGF-K ₁₋₂ -SP
Polypeptide sequence	1 chain	2 chains	1 chain	1 chain → 2 chains	1 chain / 2 chains
Enzyme activity	-	++++	-	+/- → +++++	++++ / +++++

suPAR: uPAR soluble; P: N-terminal peptide; K: kringle domaine; SP: serine protease; D: LU (Ly-6 uPAR) module; EGF: epidermal growth factor-like module; F: finger module

recent description of the crystal structure of plasminogen has confirmed and settled key structure-function relationships among its different constitutive modules.¹²

Structure of plasminogen activators

Both tPA and uPA have as plasminogen, a mosaic structure composed of several modules.¹³ The characteristics of these molecules are reported in Table 1. The main function of the catalytic region of plasminogen activators is the conversion of plasminogen to plasmin by cleavage of the peptide bond Arg⁵⁶¹-Val⁵⁶². The tPA is secreted by endothelial cells as a single-chain protein with a very low index of zymogenicity.^[2] This indicates that, exceptionally, the single-chain molecule is as active as the two-chain form generated after cleavage of the Arg²⁷⁵-Ile²⁷⁶ of tPA by plasmin. However, the adsorption of these two forms of tPA onto the surface of fibrin via an interaction between the finger module and the D region of fibrin is a *sine qua non* for development of their activity.^{1,14}

The uPA is released by leukocytes as a classical serine protease single-chain zymogen (sc-uPA), which must be transformed into a double-chain form (tc-uPA) in order to display its full protease activity.^[5] The cleavage at the peptide bond Lys¹⁵⁸-Ile¹⁵⁹ of sc-uPA is mainly made by plasmin. In contrast, thrombin wipes out the potential activity of scu-PA by cleaving it two residues upstream of the cleavage site of plasmin.^[15] At the NH₂-terminal position of the uPA is found the EGF module, which contains a sequence of interaction for its binding to the receptor uPAR. This receptor is itself anchored to the membrane via a glycosylphosphatidylinositol group that has a large transmembrane mobility. Beyond this function, the uPAR in concert with transmembrane glycoproteins activates

several intracellular signaling pathways involved in cell migration and survival.¹⁶

Plasmin is formed on biological surfaces

Upon formation of a fibrin clot, plasminogen and tPA bind to its surface and acquire the molecular conformation necessary for the composition of an enzyme/substrate complex leading to *in situ* production of plasmin.¹⁴ Plasmin formed remains bound to fibrin via its LBS and is thus engaged exclusively in a fibrinolytic function and protected from inhibition by α₂-antiplasmin. Indeed, the formation of a complex between the catalytic region of plasmin and the reactive site of the α₂-antiplasmin requires interaction with the LBS of kringle 1 of plasmin. Since plasmin remains adsorbed to fibrin it can not be inhibited.¹⁷ Thus, to this surface reaction generating active plasmin can be opposed the reaction of inhibition by α₂-antiplasmin which takes place in the circulation. Lysis of a clot is therefore the result of a surface reaction with high specificity from the initial formation of plasmin to the acceleration and amplification phases of fibrinolysis.

Molecular interactions on biological surfaces

Plasminogen is immobilized onto lysine residues of fibrin via the LBS of kringles 1 and 4. The tPA, although having a kringle 2 module with an active LBS, binds to fibrin via its finger module. Indeed, the affinity of the finger module for the D region of fibrin (K_d = 1 nM) is 1000 times greater than that of kringle 2 for the lysine residue (K_d = 1 μM). It is precisely this high affinity interaction with fibrin that allows expression of the activity of tPA. In the absence of fibrin tPA has only very limited ability to activate plasminogen. Conformational changes of plas-

minogen and tPA after adsorption onto their sites and their proximity on the surface of fibrin allow the composition of an enzyme/substrate complex resulting in the production of plasmin and the lysis of the fibrin polymer. In the vascular wall the generation of plasmin at the surface of macromolecules of the extracellular matrix follows the same principle: plasminogen is immobilized via its kringle domains onto fibronectin or laminin where it is activated by uPA released by inflammatory cells.⁵

On cell membranes, the molecular assembly occurs on receptor sites for plasminogen (α -enolase,¹⁸ tetrameric complex annexin A2-S100A10,[19] histone H2B,[20] or the PIg-RKT²¹) where it is activated by uPA immobilized on its receptor uPAR. On certain cells such as endothelial cells, smooth muscle cells, or neurons, tPA is attached to transmembrane proteins that converts plasminogen to plasmin.^{22,23} In contrast to uPA, no specific or unique receptor for tPA has been described.

Acceleration and amplification of fibrinolysis

Plasmin formed in situ can amplify the activation of plasminogen by generating new binding sites for plasminogen.²⁴ Indeed, the first molecules of plasmin generated at the fibrin surface, hydrolyze lysyl bridges and unveils carboxy-terminal (C-Lys) lysine residues that represent new plasminogen binding sites.²⁵ Plasminogen bound to C-Lys adopts an open conformation that is recognised and activated by tPA bound nearby or by uPA released from leukocytes. The uPA does not bind to fibrin but specifically recognizes the plasminogen bound to C-Lys sites.⁴ The increased binding of plasminogen multiplies the number of molecules of plasmin formed by the activators and enhances the degradation of fibrin and clot lysis. It is the multiplication of the number of binding sites of plasminogen and the conformational changes thereof which are the major factors for the amplification fibrinolysis. The transformation of sc-uPA into double-chain uPA is a second acceleration factor in the formation of plasmin.²⁶

Regulation

The plasminogen activation system is finely regulated by (1) serine protease inhibitors (serpins), (2) competitors of plasminogen, or (3) by proteolytic remotion of C-Lys binding sites.

(1) Serpins. Regulation by serpins directly affects plasmin (mainly α 2-antiplasmin) or plasminogen activa-

tors (mainly PAI-1). In case of excess tPA or plasmin, plasma inhibitors with less restricted specificity can also act (α ₂-macroglobulin, C1 esterase inhibitor).²⁷ In the central nervous system, other inhibitors of the plasminogen activation system such as neuroserpin and protease nexin-1 (PN-1) have been identified.^{28,29} PN-1 also inhibits plasmin and thrombin and recent data suggest that PN-1 stored in platelets could play an important role in the vascular system.³⁰ PAI-2 is produced by the syncytiotrophoblasts and monocytes. Its physiopathological role as an inhibitor of uPA and tPA remains an enigma, and seems to especially have intracellular functions.³¹ It should be noted that in all cases the inhibition of activators or plasmin occurs mainly in the circulating or liquid phase and that in generally most players in the system of plasminogen activation are partially protected from their inhibitors when bound to their receptors.

(2) Competitors. Lipoprotein(a) or Lp(a) may exercise antifibrinolytic effect and many studies support the clinical relevance of this mechanism in cardiovascular disease.³² The mechanism antifibrinolytic of this lipoprotein can be explained due to its particular structure, a component similar to the low density lipoprotein (LDL) and a glycoprotein, apo(a) structurally close to plasminogen but without enzymatic activity: a non-activatable copy of the catalytic region, a copy of the kringle 5 and a variable number of copies of the kringle 4 having a high affinity for fibrin.[33] Thus, competition between plasminogen and apo (a) for fibrin binding limits the amount of bound plasminogen, decreases the formation of plasmin and inhibits fibrinolysis.³⁴

(3) Proteolytic remotion of C-Lys binding sites. The zymogen TAFI (thrombin-activated fibrinolysis inhibitor; procarboxypeptidase U) can be activated by thrombin or plasmin in TAFIa. This exopeptidase cleaves the Lys-C residues of proteins, thereby limiting the binding of plasminogen to the activation surfaces.³⁵ The in vitro activity of TAFIa is well established³⁶ but it does not seem to play a role in physiological fibrinolysis in vivo (mouse mode).³⁷ The important number of studies supporting the clinical interest for this potential regulator of fibrinolysis, has so far provided only associational results.³⁸

Finally, in contrast to the mechanism of regulation of plasminogen receptors by TAFIa, agents that block the LBS of kringle modules can be used as therapeutic inhibitors of the binding of plasminogen. These are lysine

analogues such as e-ACA and TXA mentioned above. These compounds interact with the LBS of kringle and thus block competitively the binding of plasminogen to fibrin or cells. Their clinical use as an anti-fibrinolytic and anti-haemorrhagic has recently been discussed in several clinico-surgical situations and in a large multicenter study.^{39,40}

Functions of the plasminogen activation system

We distinguish the functions of the plasminogen activation system (fibrinolysis and pericellular proteolysis) depending on the nature of the surface on which the reaction takes place.

- Fibrinolysis: cleavage by plasmin of arginyl and lysyl bridges of fibrin leading to its dissolution and release of degradation products. D-dimer fragments found in the circulation reflect both formation of clot and its dissolution by plasmin.[1] Efficient fibrinolysis allows recanalization of the occluded vessel. The use of thrombolytic agents for the treatment of ischemic stroke or coronary events is modeled on this physiological model.
- Pericellular proteolysis occurs when the formation of plasmin occurs at the surface of cell membranes or the extracellular matrix.^{22, 23, 26} At the cellular level, plasmin activates transmembrane receptors (PAR, protease-activated receptors 1 and 4), induces intracellular signalling⁴¹ and a phenotypic response characterized initially by membrane vesiculation.⁴² The released microvesicles bear plasminogen activators synthesized by the parent cell.⁴² The plasmin formed in situ induces directly or via the activation of pro-metalloproteases (MMP-3, 9 and 12) the proteolysis of matrix proteins: fibronectin, laminin or vitronectin.⁴³ This proteolysis induces changes in cell adhesion leading to different physiological phenomena (cellular remodelling, angiogenesis, cell migration).³⁶ The plasmin formed in excess or resulting from lack of regulators (inhibitors) produces a degradation in extenso of the extracellular matrix. This process can result in the loss of cell adhesion and death by apoptosis as observed in some pathological situations (cell death, weakening/rupture of the atherosclerotic plaque, aneurysm).⁴⁴⁻⁴⁶ This process of apoptosis induced by cell detachment may be thwarted by inhibitors such as PAI-1 and protease nexin-1.⁴⁴⁻⁴⁷ It is

important to differentiate these stages of cell activation and apoptosis to assess the effects of mediators, inhibitors and therapeutic agents.

Fibrinolysis, peculiarities: platelets, microvesicles

The classical pathway of plasminogen activation presented above requires the co-assembly of plasminogen and its activator (uPA or tPA) on the same surface in order to trigger the fibrinolytic or proteolytic process. Moving surfaces such as platelets and microvesicles require special conditions for the production of plasmin.

Mechanism of plasminogen binding to platelets

Like other cell membranes, platelets can adsorb plasminogen on their surface via C-Lys residues-dependent interactions which number is multiplied by 5 on activated platelets (specific binding, saturable and reversible).[6] This binding is made via the GPIIb / IIIa (α Ib β 3) and fibrinogen (fibrin) of platelets activated with thrombin. [48, 49] Plasminogen thus bound adopts an open conformation more easily activated by uPA. Platelets may thus contribute to increase the concentration of plasminogen and potentially plasmin within the clot despite their pro-coagulant activity.

Microvesicles and the plasminogen activation system

Microvesicles are membrane vesicles released by activated cells or cells in apoptosis.[50] Of size between 0.1 and 1 μ m they have exposed phosphatidylserine on their surface, contain no DNA fragments and must not be confused with apoptotic bodies or exosomes (Figure 2).⁵¹ The formation and release of microvesicles is the result of an extracellular stimulus (physical, chemical or biological) that leads to a massive influx of calcium into the cell. The increase in intracellular calcium alters the activity of phospholipids transporters and stimulates calpains resulting in phosphatidylserine externalization, changes in the integrity of the cytoskeleton and cell contraction leading to budding of microvesicles from the cell membrane.⁵² Many pathological conditions such as cardiovascular disease, diabetes, cancer and inflammatory diseases have been associated with an increase in the number of microvesicles.^{53,54}

These microvesicles carry on their surface and in their cytoplasm proteins of the parent cell. In addition to cell type specific clusters of differentiation (CD), various biomolecules including tissue factor (TF) and inflamma-

tory cytokines can be vectorized by microvesicles.^{55,56} In 2007, it was shown that microvesicles released from TNF-stimulated HMEC-1 cells (a cell line that synthesizes uPA and its receptor uPAR) with were able to generate plasmin. [8] Indeed, this type of microvesicles bears at their surface uPA / uPAR complexes and uPAR available sites capable of binding exogenous uPA (Figure 2).

The binding of plasminogen to the surface of the microvesicles also involves residues C-Lys. A selective antibody directed against the α -enolase confirmed that this receptor of plasminogen was involved in the binding of plasminogen to the surface of endothelial microvesicles. Recently it has been also shown that the intracellular protein, histone H2B, was involved in the binding of plasminogen to the surface of microvesicles.[20] The histone H2B is localized to the cell membrane via an interaction with phosphatidylserine exposed in the outer leaflet of the membrane.[57] Thus, procoagulant phospholipid would also increase the number of plasminogen binding sites and promote fibrinolysis.

We confirmed the presence of fibrinolytic microvesicles in the circulation.[58] [è!] These microvesicles have functional characteristics similar to those previously described and bear plasminogen activators synthesized by the parental cell (leukocytes: uPA, endothelial cells: tPA). These findings underscore the pathophysiological relevance that such microvesicles could have in vivo.

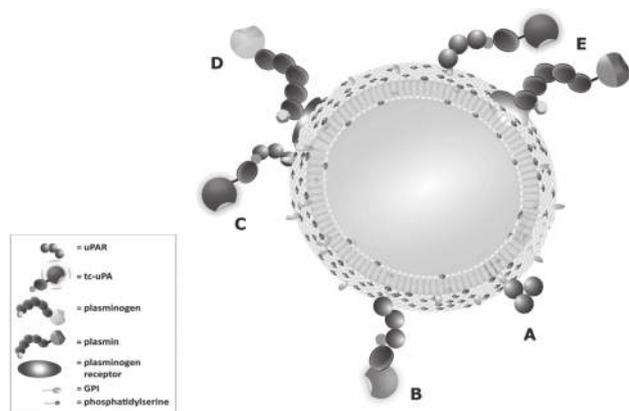


Figure 2. Plasminogen activation on a microvesicle. Representation of a fibrinolytic microvesicle bearing on its surface (A) the uPAR receptor anchored to the membrane by the glycosylphosphatidylinositol (GPI) group. (B) conformational change of uPAR after binding of sc-uPA. (C) sc-uPA is converted in situ into tc-uPA. (D) plasminogen bound to its receptor adopts the open form. (E) plasmin generated on the membrane by tc-uPA.

A new pathway of plasminogen activation: fibrinolytic cross-talk

Plasminogen adsorbed to fibrin or to the cell membrane adopts the open molecular conformation whose cleavage site is easily accessible to activators located nearby on the same surface. This is the case of the plasminogen-fibrin-tPA ternary complex or of the plasminogen-cell membrane-uPAR/uPA assembly. However, it was found that uPA in solution was an efficient activator of Lys-plasminogen and of Glu-plasminogen complexed to e-ACA. These observations allowed us to hypothesize the existence of an interaction involving two surfaces, one bears plasminogen and the other an activator of plasminogen.[9] It was possible to show that plasminogen carried by platelets can be recognized by cells or microvesicles bearing the complex uPA/uPAR. In a similar fashion the plasminogen bound to fibrin or matrix proteins can be activated to plasmin by uPA/uPAR borne by leukocyte microvesicles. This new mechanism of activation of plasminogen that we have called fibrinolytic cross-talk (Figure 3) is characteristic of uPA and is therefore not sensitive to microvesicles bearing tPA. This specificity could be explained by structural arrangements imposed by the different modules of tPA (finger-EGF-K1-K2-SP) and uPA (EGF-K1-SP) (Table 1). This activation reaction has therefore all the characteristics of a specific and saturable reaction whose efficiency depends on the number of active microvesicles acting on platelets or fibrin. This new activation pathway may have a role physiologically relevant. Indeed, the activation of plasminogen on the surface of platelets by microvesicular uPA generates two times more plasmin that uPA in solution. Recent studies by independent laboratories have confirmed our hypothesis and results.^{59,61} Two studies have reported the activation of plasminogen bound to fibrin by uPA borne by leukocytes^{59,61} while the third study is focused on the activation of sc-uPA by plasmin formed on the platelet surface.⁶⁰

Relevance of the fibrinolytic cross-talk mechanism

This novel mechanism of activation of plasminogen to plasmin at the surface of platelets, the extracellular matrix and fibrin by uPA raises the question of its involvement in different pathophysiological situations:

Fibrinolysis

The binding of plasminogen to platelets during clot formation and the presence of microvesicles bearing uPA

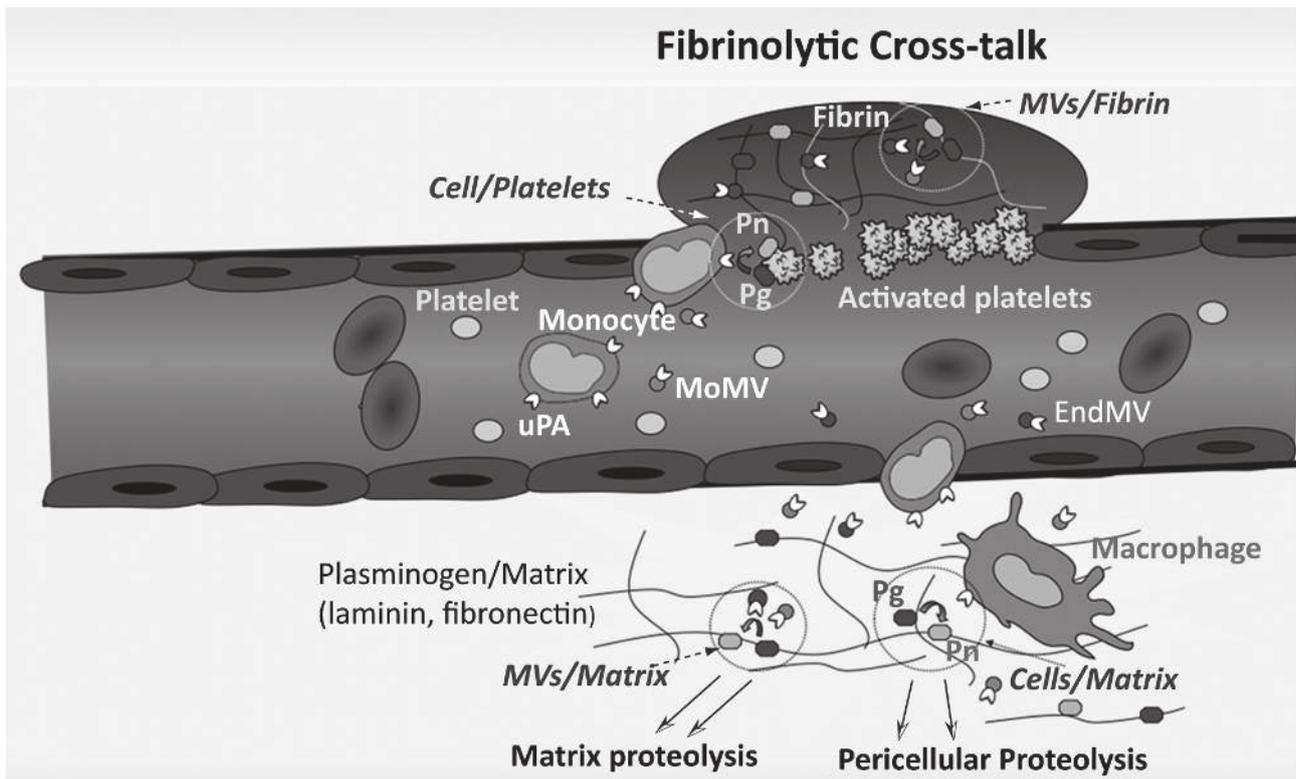


Figure 3. Fibrinolytic cross-talk (Blood 2010, 115(10) cover illustration).

In inflammatory processes of the vascular wall, fibrinolysis and proteolysis may be induced via a cross-talk between monocytes or cellular microvesicles bearing uPA and platelet-, fibrin-, or extracellular matrix-bound plasminogen. This mechanism of plasmin formation bypasses the requirement for co-assembly of plasminogen and uPA on the same surface. See the article by Dejouvencel et al on page 2048.

The fibrinolytic cross-talk refers to the interaction that is established between two biological surfaces, one carrying plasminogen, the other uPA. The surfaces carrying plasminogen (Pg) are represented by the platelet membrane, fibrin or extracellular matrix proteins. The surfaces bearing uPA are represented by microvesicles (MVs) issued from leukocytes (MoMV). The microvesicles are moving surfaces, this inter-surface activation system allows efficient generation of plasmin (Pn) on the surface of fibrin or platelets forming the clot and on proteins of the extracellular matrix. Endothelial MVs (EndMV) bear tPA.

would lead to the formation of plasmin and allow the re-canalisation of an occluded vessel. Indeed, a recent study suggests that the activation of plasminogen bound to fibrin by leukocytes bearing uPA plays a role in endogenous fibrinolysis.⁶¹

Cell migration and angiogenesis

Aside from its fibrinolytic function, plasmin formation by the uPA/uPAR system is involved in tissue remodelling via the activation of proMMP and plays a critical role in cell migration and angiogenesis.[16] Indeed, vascular regeneration involves both angiogenesis and vasculogenesis-dependent endothelial progenitor cells. The ability of endothelial microvesicles to generate plasmin influences

and modulates the repair process of endothelial progenitor cells. A small amount of microvesicles bearing an active plasminogen activation system, promotes cell migration and angiogenesis whereas at high concentrations the excess plasmin leads to matrix degradation, decreased cell adhesiveness and finally apoptosis.^{8,35}

Dissemination of cancer cells

The spread of cancer cells is a consequence of matrix degradation and loss of cell adhesion. High amounts of uPA/uPAR were associated with advanced metastatic cancers.⁶² It is interesting to note that the described fibrinolytic/proteolytic cross-talk mechanism is only possible in the presence of an activator of the uPA-type. This activa-

tor is involved in tumour progression and was found on microvesicles emitted by cancerous cells. In addition, microvesicles released by platelets may promote metastasis and promote angiogenesis.⁶³

Conclusion and potential applications

The structure and function of molecules of the plasminogen activation system including the recent description of the crystal structure of plasminogen,¹² and their role in the maintenance of haemostasis and thrombosis prevention is now well established. However, detection of a dysfunction of this system remains a major challenge for the haematologist and the vascular biologist. The circulating concentration of plasminogen activators is extremely low compared to active concentrations required at the site of injury in the microcirculation. Moreover, the plasminogen activators circulate as an inactive complex with PAI-1 and only the forms located on the cell membrane (uPA, tPA) or fibrin (tPA) are active. Furthermore, since all measurements performed in plasma do not take into account the contribution of cellular activators, it is therefore impossible to quantify a lack of tPA or uPA activity that may be the cause of a fibrinolytic default. The recent discovery of cellular fibrinolytic microvesicles and a new mechanism for the formation of plasmin, the fibrinolytic cross-talk, opened up new perspectives.⁸ These microvesicles would act within the clot, thus explaining the lack of systemic fibrinolysis as demonstrated in vivo in a mouse model of fibrinolytic platelets.⁶⁴ We suggest that the fibrinolytic activity of endothelial and leukocyte microvesicles compensates locally the activity of procoagulant microvesicles. Is this phenomenon that explains the spontaneous re-canalization observed in 10-20% of patients with acute occlusion of the coronary arteries?^{65,66} Accordingly, the functional balance between these two types of microvesicles would result in a physiological haemostatic response, while the lack of fibrinolytic microvesicles may promote the formation of a thrombus. The existence of a haemorrhagic syndrome (Quebec platelet disorder) caused by profibrinolytic platelets having an abnormal expression of uPA is consistent with this hypothesis.⁶⁷ Using a mouse model of this autosomal dominant disease it was possible to demonstrate that these animals are resistant to arterial thrombosis and that transfusion of these platelets to control mice prevent the formation of occlusive arterial thrombi.⁶⁷

In this context, the presence of plasminogen and its activator uPA or tPA on moving surfaces (respectively platelets and microvesicles) and the identification of the fibrinolytic cross-talk mechanism suggests the possibility of using these materials as vectors of fibrinolysis and pericellular proteolysis.

REFERENCES

- 1 Mosesson MW. Fibrinogen and fibrin structure and functions. *J Thromb Haemost.* 2005; 3: 1894-904.
- 2 Angles-Cano E, Balaton A, Le Bonniec B, Genot E, Elion J, Sultan Y. Production of monoclonal antibodies to the high fibrin-affinity, tissue-type plasminogen activator of human plasma. Demonstration of its endothelial origin by immunolocalization. *Blood.* 1985; 66: 913-20.
- 3 Suzuki Y, Yasui H, Brzoska T, Mogami H, Urano T. Surface-retained tPA is essential for effective fibrinolysis on vascular endothelial cells. *Blood.* 2011; 118: 3182-5.
- 4 Fleury V, Lijnen HR, Angles-Cano E. Mechanism of the enhanced intrinsic activity of single-chain urokinase-type plasminogen activator during ongoing fibrinolysis. *J Biol Chem.* 1993; 268: 18554-9.
- 5 Del Rosso M, Margheri F, Serrati S, Chilla A, Laurenzana A, Fibbi G. The urokinase receptor system, a key regulator at the intersection between inflammation, immunity, and coagulation. *Curr Pharm Des.* 2011; 17: 1924-43.
- 6 Miles LA, Plow EF. Binding and activation of plasminogen on the platelet surface. *J Biol Chem.* 1985; 260: 4303-11.
- 7 Podor TJ, Singh D, Chindemi P, Foulon DM, McKelvie R, Weitz JI, Austin R, Boudreau G, Davies R. Vimentin exposed on activated platelets and platelet microparticles localizes vitronectin and plasminogen activator inhibitor complexes on their surface. *J Biol Chem.* 2002; 277: 7529-39.
- 8 Lacroix R, Sabatier F, Mialhe A, Basire A, Pannell R, Borghi H, Robert S, Lamy E, Plawinski L, Camoin-Jau L, Gurewich V, Angles-Cano E, Dignat-George F. Activation of plasminogen into plasmin at the surface of endothelial microparticles: a mechanism that modulates angiogenic properties of endothelial progenitor cells in vitro. *Blood.* 2007; 110: 2432-9.
- 9 Dejouvencel T, Doeuve L, Lacroix R, Plawinski L, Dignat-George F, Lijnen HR, Angles-Cano E. Fibrinolytic cross-talk: a new mechanism for plasmin formation. *Blood.* 2010; 115: 2048-56.
- 10 Cockell CS, Marshall JM, Dawson KM, Cederholm-Williams SA, Ponting CP. Evidence that the conformation of unliganded human plasminogen is maintained via an intramolecular interaction between the lysine-binding site of kringle 5 and the N-terminal peptide. *Biochem J.* 1998; 333 (Pt 1): 99-105.
- 11 Mangel WF, Lin BH, Ramakrishnan V. Characterization of an extremely large, ligand-induced conformational change in plasminogen. *Science.* 1990; 248: 69-73.
- 12 Xue Y, Bodin C, Olsson K. Crystal structure of the native plasminogen reveals an activation-resistant compact conformation. *J Thromb Haemost.* 2012; 10: 1385-96.

- 13 Schaller J, Gerber SS. The plasmin-antiplasmin system: structural and functional aspects. *Cell Mol Life Sci.* 2011; 68: 785-801.
- 14 Longstaff C, Thelwell C, Williams SC, Silva MM, Szabo L, Kolev K. The interplay between tissue plasminogen activator domains and fibrin structures in the regulation of fibrinolysis: kinetic and microscopic studies. *Blood.* 2011; 117: 661-8.
- 15 Braat EA, Levi M, Bos R, Haverkate F, Lassen MR, de Maat MP, Rijken DC. Inactivation of single-chain urokinase-type plasminogen activator by thrombin in human subjects. *J Lab Clin Med.* 1999; 134: 161-7.
- 16 Smith HW, Marshall CJ. Regulation of cell signalling by uPAR. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2010; 11: 23-36.
- 17 Rouy D, Angles-Cano E. The mechanism of activation of plasminogen at the fibrin surface by tissue-type plasminogen activator in a plasma milieu in vitro. Role of alpha 2-antiplasmin. *Biochem J.* 1990; 271: 51-7.
- 18 Miles LA, Dahlberg CM, Plescia J, Felez J, Kato K, Plow EF. Role of cell-surface lysines in plasminogen binding to cells: identification of alpha-enolase as a candidate plasminogen receptor. *Biochemistry.* 1991; 30: 1682-91.
- 19 Madureira PA, Surette AP, Phipps KD, Taboski MA, Miller VA, Waisman DM. The role of the annexin A2 heterotetramer (Allt) in vascular fibrinolysis. *Blood.* 2011.
- 20 Das R, Burke T, Plow EF. Histone H2B as a functionally important plasminogen receptor on macrophages. *Blood.* 2007; 110: 3763-72.
- 21 Andronicos NM, Chen EI, Baik N, Bai H, Parmer CM, Kiosses WB, Kamps MP, Yates JR, 3rd, Parmer RJ, Miles LA. Proteomics-based discovery of a novel, structurally unique, and developmentally regulated plasminogen receptor, Plg-RKT, a major regulator of cell surface plasminogen activation. *Blood.* 2010; 115: 1319-30.
- 22 Ho-Tin-Noe B, Enslin H, Doeuvre L, Corsi JM, Lijnen HR, Angles-Cano E. Role of plasminogen activation in neuronal organization and survival. *Mol Cell Neurosci.* 2009; 42: 288-95.
- 23 Flood EC, Hajjar KA. The annexin A2 system and vascular homeostasis. *Vascul Pharmacol.* 2011; 54: 59-67.
- 24 Weisel JW, Nagaswami C, Korsholm B, Petersen LC, Suenson E. Interactions of plasminogen with polymerizing fibrin and its derivatives, monitored with a photoaffinity cross-linker and electron microscopy. *J Mol Biol.* 1994; 235: 1117-35.
- 25 Fleury V, Angles-Cano E. Characterization of the binding of plasminogen to fibrin surfaces: the role of carboxy-terminal lysines. *Biochemistry.* 1991; 30: 7630-8.
- 26 Ellis V, Behrendt N, Dano K. Plasminogen activation by receptor-bound urokinase. A kinetic study with both cell-associated and isolated receptor. *J Biol Chem.* 1991; 266: 12752-8.
- 27 Bennett B, Croll A, Ferguson K, Booth NA. Complexing of tissue plasminogen activator with PAI-1, alpha 2-macroglobulin, and C1-inhibitor: studies in patients with defibrination and a fibrinolytic state after electroshock or complicated labor. *Blood.* 1990; 75: 671-6.
- 28 Bouton MC, Boulaftali Y, Richard B, Arocas V, Michel JB, Jandrot-Perrus M. Emerging role of serpinE2/protease nexin-1 in hemostasis and vascular biology. *Blood.* 2012; 119: 2452-7.
- 29 Miranda E, Lomas DA. Neuroserpin: a serpin to think about. *Cell Mol Life Sci.* 2006; 63: 709-22.
- 30 Boulaftali Y, Ho-Tin-Noe B, Pena A, Loyau S, Venisse L, Francois D, Richard B, Arocas V, Collet JP, Jandrot-Perrus M, Bouton MC. Platelet protease nexin-1, a serpin that strongly influences fibrinolysis and thrombolysis. *Circulation.* 2011; 123: 1326-34.
- 31 Lee JA, Cochran BJ, Lobov S, Ranson M. Forty years later and the role of plasminogen activator inhibitor type 2/SERPINB2 is still an enigma. *Semin Thromb Hemost.* 2011; 37: 395-407.
- 32 Nordestgaard BG, Chapman MJ, Ray K, Boren J, Andreotti F, Watts GF, Ginsberg H, Amarencio P, Catapano A, Descamps OS, Fisher E, Kovanen PT, Kuivenhoven JA, Lesnik P, Masana L, Reiner Z, Taskinen MR, Tokgozoglul, Tybjaerg-Hansen A. Lipoprotein(a) as a cardiovascular risk factor: current status. *Eur Heart J.* 2010; 31: 2844-53.
- 33 Angles-Cano E, Rojas G. Apolipoprotein(a): structure-function relationship at the lysine-binding site and plasminogen activator cleavage site. *Biol Chem.* 2002; 383: 93-9.
- 34 Hervio L, Durlach V, Girard-Globa A, Angles-Cano E. Multiple binding with identical linkage: a mechanism that explains the effect of lipoprotein(a) on fibrinolysis. *Biochemistry.* 1995; 34: 13353-8.
- 35 Mosnier LO, Bouma BN. Regulation of fibrinolysis by thrombin activatable fibrinolysis inhibitor, an unstable carboxypeptidase B that unites the pathways of coagulation and fibrinolysis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2006; 26: 2445-53.
- 36 Guimaraes AH, Laurens N, Weijers EM, Koolwijk P, van Hinsbergh VW, Rijken DC. TAFI and pancreatic carboxypeptidase B modulate in vitro capillary tube formation by human microvascular endothelial cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2007; 27: 2157-62.
- 37 Morser J, Gabazza EC, Myles T, Leung LL. What has been learnt from the thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor-deficient mouse? *J Thromb Haemost.* 2010; 8: 868-76.
- 38 Heylen E, Willemsse J, Hendriks D. An update on the role of carboxypeptidase U (TAFIa) in fibrinolysis. *Front Biosci.* 2011; 17: 2427-50.
- 39 Martin K, Knorr J, Breuer T, Gertler R, Macguill M, Lange R, Tassani P, Wiesner G. Seizures after open heart surgery: comparison of epsilon-aminocaproic acid and tranexamic acid. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2011; 25: 20-5.
- 40 Shakur H, Roberts I, Bautista R, Caballero J, Coats T, Dewan Y, El-Sayed H, Gogichaishvili T, Gupta S, Herrera J, Hunt B, Iribhogbe P, Izurieta M, Khamis H, Komolafe E, Marrero MA, Mejia-Mantilla J, Miranda J, Morales C, Olaomi O, Ouldashi F, Perel P, Peto R, Ramana PV, Ravi RR, Yutthakasemsunt S. Effects of tranexamic acid on death, vascular occlusive events, and blood transfusion in trauma patients with significant haemorrhage (CRASH-2): a randomised, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2010; 376: 23-32.
- 41 Pendurthi UR, Ngyuen M, Andrade-Gordon P, Petersen LC, Rao LV. Plasmin induces Cyr61 gene expression in fibroblasts via protease-activated receptor-1 and p44/42 mitogen-activated protein kinase-dependent signaling pathway. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2002; 22: 1421-6.
- 42 Doeuvre L, Plawinski L, Goux D, Vivien D, Angles-Cano E. Plasmin on adherent cells: from microvesiculation to apoptosis. *Biochem J.* 2010; 432: 365-73.
- 43 Meilhac O, Ho-Tin-Noe B, Houard X, Philippe M, Michel JB, Angles-Cano E. Pericellular plasmin induces smooth muscle cell anoikis. *FASEB J.* 2003; 17: 1301-3.
- 44 Rossignol P, Angles-Cano E, Lijnen HR. Plasminogen activator inhibitor-1 impairs plasminogen activation-mediated vascular

- smooth muscle cell apoptosis. *Thromb Haemost.* 2006; 96: 665-70.
- 45 Horowitz JC, Rogers DS, Simon RH, Sisson TH, Thannickal VJ. Plasminogen activation induced pericellular fibronectin proteolysis promotes fibroblast apoptosis. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2008; 38: 78-87.
- 46 Kochtebane N, Choqueux C, Passefort S, Nataf P, Messika-Zeitoun D, Bartagi A, Michel JB, Angles-Cano E, Jacob MP. Plasmin induces apoptosis of aortic valvular myofibroblasts. *J Pathol.* 2010; 221: 37-48.
- 47 Rossignol P, Ho-Tin-Noe B, Vranckx R, Bouton MC, Meilhac O, Lijnen HR, Guillin MC, Michel JB, Angles-Cano E. Protease nexin-1 inhibits plasminogen activation-induced apoptosis of adherent cells. *J Biol Chem.* 2004; 279: 10346-56.
- 48 Miles LA, Ginsberg MH, White JG, Plow EF. Plasminogen interacts with human platelets through two distinct mechanisms. *J Clin Invest.* 1986; 77: 2001-9.
- 49 Adelman B, Rizk A, Hanners E. Plasminogen interactions with platelets in plasma. *Blood.* 1988; 72: 1530-5.
- 50 Doeuvre L, Plawinski L, Toti F, Angles-Cano E. Cell-derived microparticles: a new challenge in neuroscience. *J Neurochem.* 2009; 110: 457-68.
- 51 Gyorgy B, Szabo TG, Pasztoi M, Pal Z, Misjak P, Aradi B, Laszlo V, Pallinger E, Pap E, Kittel A, Nagy G, Falus A, Buzas EI. Membrane vesicles, current state-of-the-art: emerging role of extracellular vesicles. *Cell Mol Life Sci.* 2011; 68: 2667-88.
- 52 Morel O, Jesel L, Freyssinet JM, Toti F. Cellular mechanisms underlying the formation of circulating microparticles. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2011; 31: 15-26.
- 53 Amabile N, Rautou PE, Tedgui A, Boulanger CM. Microparticles: key protagonists in cardiovascular disorders. *Semin Thromb Hemost.* 2010; 36: 907-16.
- 54 Tushuizen ME, Diamant M, Sturk A, Nieuwland R. Cell-derived microparticles in the pathogenesis of cardiovascular disease: friend or foe? *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2011; 31: 4-9.
- 55 Tual-Chalot S, Leonetti D, Andriantsitohaina R, Martinez MC. Microvesicles: intercellular vectors of biological messages. *Mol Interv.* 2011; 11: 88-94.
- 56 Zwicker JI, Trenor CC, 3rd, Furie BC, Furie B. Tissue factor-bearing microparticles and thrombus formation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2011; 31: 728-33.
- 57 Das R, Plow EF. Phosphatidylserine as an anchor for plasminogen and its plasminogen receptor, histone H2B, to the macrophage surface. *J Thromb Haemost.* 2011; 9: 339-49.
- 58 Lacroix R, Plawinski L, Robert S, Doeuvre L, Sabatier F, Martinez de Lizarondo S, Mezzapesa A, Anfosso F, Leroyer AS, Poullin P, Jourde N, Njock MS, Boulanger CM, Angles-Cano E, Dignat-George F. Leukocyte- and endothelial-derived microparticles: a circulating source for fibrinolysis. *Haematologica.* 2012; 97: 1864-72.
- 59 Lishko VK, Yermolenko IS, Ugarova TP. Plasminogen on the surfaces of fibrin clots prevents adhesion of leukocytes and platelets. *J Thromb Haemost.* 2010; 8: 799-807.
- 60 Baeten KM, Richard MC, Kanse SM, Mutch NJ, Degen JL, Booth NA. Activation of single-chain urokinase-type plasminogen activator by platelet-associated plasminogen: a mechanism for stimulation of fibrinolysis by platelets. *J Thromb Haemost.* 2010; 8: 1313-22.
- 61 Bai X, Weitz JI, Gross PL. Leukocyte urokinase plasminogen activator receptor and PSGL1 play a role in endogenous arterial fibrinolysis. *Thromb Haemost.* 2009; 102: 1212-8.
- 62 Dass K, Ahmad A, Azmi AS, Sarkar SH, Sarkar FH. Evolving role of uPA/uPAR system in human cancers. *Cancer Treat Rev.* 2008; 34: 122-36.
- 63 Janowska-Wieczorek A, Wysoczynski M, Kijowski J, Marquez-Curtis L, Machalinski B, Ratajczak J, Ratajczak MZ. Microvesicles derived from activated platelets induce metastasis and angiogenesis in lung cancer. *Int J Cancer.* 2005; 113: 752-60.
- 64 Kufrin D, Eslin DE, Bdeir K, Murciano JC, Kuo A, Kowalska MA, Degen JL, Sachais BS, Cines DB, Poncz M. Antithrombotic thrombocytes: ectopic expression of urokinase-type plasminogen activator in platelets. *Blood.* 2003; 102: 926-33.
- 65 Huisse MG, Lanoy E, Tcheche D, Feldman LJ, Bezeaud A, Angles-Cano E, Mary-Krause M, de Prost D, Guillin MC, Steg PG. Prothrombotic markers and early spontaneous recanalization in ST-segment elevation myocardial infarction. *Thromb Haemost.* 2007; 98: 420-6.
- 66 Swan HJ. Acute myocardial infarction: a failure of timely, spontaneous thrombolysis. *J Am Coll Cardiol.* 1989; 13: 1435-7.
- 67 Hayward CP, Rivard GE. Quebec platelet disorder. *Expert Rev Hematol.* 2011; 4: 137-41.

Inmunosupresión en el tratamiento de la anemia aplásica

David Gómez-Almaguer

Los denominados síndromes de falla medular incluyen a su clásico y mejor representante: anemia aplásica (anemia aplásica). La entidad, más común en México que en países anglosajones, se manifiesta por hipocelularidad y pancitopenia. Los casos graves presentan hipocelularidad menor al 25% menos de 20,000 plaquetas, menos de 500 neutrófilos y reticulocitopenia. Los casos muy graves se definen por la presencia de menos de 200 neutrófilos en cifras absolutas. La etiología es variable, sin embargo, la mayoría de los casos denominados idiopáticos se originan en un proceso autoinmune que si bien primordialmente involucra a los linfocitos T, el desarrollo de la autoinmunidad es complejo y sus mecanismos involucran a otras células y citocinas.^{1,2}

Existen diversos tratamientos para la anemia aplásica, además del apoyo transfusional y de medidas generales. Estos tratamientos son influenciados por la situación económica de las diferentes regiones geográficas alrededor del mundo. Sin embargo, la evidencia científica indica que para pacientes jóvenes menores de 50 años y con un donador HLA idéntico y relacionado, el mejor tratamiento es el trasplante de células hematopoyéticas. Este trasplante debe de efectuarse lo más pronto posible para no exponer al paciente a transfusiones que lo afecten, ya sea sensibilizándolo a diferentes antígenos o bien que aumenten en su cuerpo los depósitos de hierro.

Inmunosupresión

La modificación de la respuesta inmune es necesaria para recuperar la hematopoyesis en la mayoría de los casos de anemia aplásica. En circunstancias de escasos recursos se debe de iniciar con ciclosporina, esta droga dirigida contra linfocitos T es capaz por sí sola de inducir remisión en pacientes con anemia aplásica.³ La dosis utilizada inicialmente puede ser alta, 3-6 mg por kg de peso por día suelen ser suficientes en la mayoría de los casos, siempre debe de administrarse la mitad de dosis en la mañana y la mitad por la noche. Es muy importante revisar la potencial toxicidad e interacción de esta droga con medicamentos que interfieran con sus niveles séricos como pantoprazol, itraconazol etc. para efectuar modificaciones pertinentes. Por ello es indispensable medir niveles séricos con regularidad. El autor no recomienda utilizar corticosteroides en combinación con ciclosporina, puede ser de mayor utilidad el uso de danazol a razón de 200 mg cada 12 horas, sin embargo, es necesario considerar que el danazol puede aumentar los niveles séricos de ciclosporina. No vale la pena utilizar estimuladores de colonias o eritropoyetina en casos graves de anemia aplásica en tratamiento con ciclosporina, solo en circunstancias especiales y poco frecuentes pudieran ser de utilidad.

Desde hace más de 30 años se acepta que la combinación de globulina antitimocito (GAT) y ciclosporina es ideal para el tratamiento de la anemia aplásica⁴. Esto se explica por una mayor eficiencia en la inmunosupresión, especialmente un efecto dual sobre linfocitos T. Existen diversas preparaciones de GAT, anticuerpo producido en animales, por lo cual no necesariamente son anticuerpos uniformes. El más conocido y usado en los EEUU es el obtenido de caballo (ATGAM) este parece ser más eficaz que el obtenido de conejo (timoglobulina), mismo que

Servicio de Hematología, Hospital Universitario, Universidad Autónoma de Nuevo León, Monterrey, México. Correo electrónico: dr_gomez@infosel.net.mx

está disponible en México. La ATGAM se utiliza a razón de 40 mg por kg diarios por 4 días. Por otra parte la Timoglobulina debe de administrarse por 5 días a razón de 3.5 mg por kg al día. En ambos casos es necesario usar corticoesteroides para minimizar reacciones de hipersensibilidad secundarias casi inevitables e idelmente la GAT se administra utilizando un cateter central. En un estudio prospectivo reciente se comparó ATGAM vs Timoglobulina, mostrando superioridad la primera con respuesta de 68 vs 37%.⁵ Es necesario hacer notar que la respuesta obtenida por la combinación GAT-ciclosporina inicia usualmente después de 4-6 semanas de finalizado el tratamiento.

La ciclosporina cuando se combina con GAT debe de sostenerse por lo menos 6 meses, sin embargo, muchos enfermos requieren tratamiento prolongado por varios años³. Se ha considerado que la Timoglobulina es más potente que ATGAM lo cual, paradójicamente, puede explicar la falta de respuesta, por lo cual es posible que dosis más bajas (2.5 mg por kg) puedan ser ideales.

Alemtuzumab y otros anticuerpos

El anticuerpo monoclonal dirigido contra el antígeno CD52 alemtuzumab, ha sido utilizado para tratar estos pacientes, produce linfopenia transitoria y tiene una tasa de respuesta del 50-60%, la cual se observa después de dos meses post-tratamiento.^{2,6} Se debe de administrar en combinación con ciclosporina y antibióticos profilácticos. El anti-CD52 es una opción actualmente válida si la inmunosupresión con GAT y ciclosporina no es accesible. Es ideal en casos de recaída o refractarios al tratamiento convencional. Otros anticuerpos que se han utilizado son el daclizumab y en casos aislados anecdóticos también ha sido utilizado el rituximab. Por el momento no deben ser utilizados en forma rutinaria. En nuestra institución hemos iniciado la utilización de rituximab en combinación con alemtuzumab con resultados positivos y prometedores.

Danazol y eltrombopag

El danazol es un esteroide con propiedades masculinizantes atenuadas que ha sido utilizado en el manejo de diversas enfermedades autoinmunes. Aunque su mecanismo de acción no está claro, se ha relacionado con supresión de actividad de macrófagos, disminución de receptores Fc en monocitos y modulación inmune con normalización de la relación entre linfocitos CD4/CD8.⁷ Su efecto en la

anemia aplásica es probablemente debido a su acción en la modulación de la respuesta inmune. En un grupo tratado en nuestra institución obtuvimos una tasa de respuesta de 46%.⁸ Eltrombopag, un análogo de la trombopoyetina ha sido utilizado recientemente en el tratamiento de la anemia aplásica con resultados interesantes, aunque modestos y parciales.⁹ Existe evidencia de un efecto regulador en los linfocitos T que pudiera, en parte, explicar su actividad más allá de la estimulación en la producción de plaquetas.

Ciclofosfamida

La ciclofosfamida a dosis altas ha sido utilizada por el grupo del hospital Johns Hopkins, 50 mg/kg/día por 4 días pueden lograr remisión completa y sostenida sin necesidad de utilizar ciclosporina o algún otro inmunosupresor. El defecto radica en que el tiempo necesario para lograr la recuperación hematológica es muy prolongado y el enfermo requiere tratamiento de sostén complejo y usualmente permanece hospitalizado por más de 30 días. Esta experiencia la hemos comprobado en nuestra institución.¹⁰

CONCLUSIÓN

El tratamiento ideal de la anemia aplásica es el trasplante de células hematopoyéticas. La inmunosupresión con GAT y ciclosporina es la segunda elección, con el defecto de recaídas, requerimientos de ciclosporina por tiempo prolongado y transformación clonal a largo plazo. Alemtuzumab y ciclosporina es una opción emergente e interesante, de menor costo y mas fácil de administrar. Ciclofosfamida, danazol y eltrombopag son medicamentos que pueden ser útiles en circunstancias especiales. El danazol puede ser utilizado en combinación con otros agentes.

REFERENCIAS

1. Scheinberg P. Aplastic anemia: therapeutic updates in immunosuppression and transplantation Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2012; 2012:292-300.
2. Gómez-Almaguer D, Jaime-Pérez JC, Ruiz-Arguelles GJ. Antibodies in the treatment of aplastic anemia. Arch Immunol Ther Exp. 2012; 60:99-106.
3. Pulsipher MA, Young NS, Tolar J, et al. Optimization of therapy for severe aplastic anemia based on clinical biological and treatment response parameters: Conclusions of an International Working Group on Severe Aplastic Anemia Convened by the Blood and Marrow Transplant Clinical Trials Network, March 2010. Biol Blood Marrow Transplant 2011; 17:291-299.

4. Speck B, Gluckman E, Haak HL et al. Treatment of aplastic anaemia by antilymphocyte globulin with and without allogeneic bone-marrow infusions. *Lancet*. 1977; 2:1145-1148
5. Scheinberg P, Nunez O, Weinstein B et al. Horse versus rabbit antithymocyte globulin in acquired aplastic anemia. *N Engl J Med*. 2011; 365:430-8.
6. Gómez-Almaguer D, Jaime-Pérez JC, Garza-Rodríguez V, et al. Subcutaneous alemtuzumab plus cyclosporine for the treatment of aplastic anemia. *Ann Hematol*. 2010;83:299-303.
7. Letchumanan P, Thumboo J. Danazol in the treatment of systemic lupus erythematosus: A Qualitative systematic review. *Semin Arthritis Rheum*. 2011;40:298-306.
8. Jaime-Pérez JC, Colunga-Pedraza PR, Gómez-Ramírez CD et al. Danazol as first-line therapy for aplastic anemia. *Ann Hematol*. 2011;90:523-527
9. Olnes MJ, Scheinberg P, Calvo KR. Eltrombopag and improved hematopoiesis in refractory aplastic anemia. *N Eng J Med* 2012;367:11-19
10. Jaime-Pérez JC, González-Llano O, Gómez-Almaguer D. High-Dose cyclophosphamide in the treatment of severe aplastic anemia in children. *Am J Hematol* 2001;66:71

Lesiones benignas que simulan linfomas

Carmen Lome Maldonado

Enfermedad autoinmune esclerosante asociada con IgG4.

Es un síndrome sistémico que se caracteriza por un infiltrado linfoplasmocítico en una gran variedad de tejidos, que se acompaña con mayor o menor grado de esclerosis. Se presenta con predominio en hombres (4:1), con edad media de presentación entre 25 y 83 años.

Clínicamente se caracteriza por manifestaciones de enfermedad autoinmune (pancreatitis autoinmune, poliadenopatías frecuentes, hipergammaglobulinemia), títulos séricos elevados de IgG4 (> 135 mg/dl) e incremento de células plasmáticas IgG4 en los tejidos > 40% (frecuentemente >60%).

Características morfológicas: plasmocitosis, fibrosis, obliteración vascular frecuente, infiltrado por linfocitos T (CD4+ o CD8+). Foliculos hiperplásicos o con morfología "castlemanoide".

Dos patrones morfológicos en ganglio linfático dependiendo del patrón de expresión de IgG4 en células plasmáticas:

- Tipo plasmocitosis interfolicular: células plasmáticas, linfocitos, eosinófilos, más fibrosis.
- Tipo plasmocitosis intragerminal: foliculos grandes hiperplásicos con o sin plasmocitosis interfolicular.

Diagnóstico diferencial: hiperplasia folicular, enfermedad de Castleman, enfermedades autoinmunes (LEG, AR), linfoma angioinmunoblástico o linfoma de Hodgkin clásico.

Enfermedad de Castleman multicéntrica

Es una enfermedad tipo mixta con presentación multicéntrica, tiene asociación con un componente plasmablasto polipático (co-expresión de cadenas ligeras kappa y lambda). Se asocia con sarcoma de Kaposi (HHV8+), con co-infección por virus de Epstein Barr.

Características clínicas: el curso clínico es agresivo con fiebre, linfadenopatía, esplenomegalia. Síntomas sistémicos (fiebre, linfadenopatía, esplenomegalia, edema, pérdida de peso). Es muy común en pacientes con VIH, del sexo masculino, con una sobrevida media de 14 meses.

Morfológicamente, se caracteriza por la presencia de plasmablastos HHV8+ que pueden llegar a formar microlinfomas y dar origen a linfomas HHV8+ con morfología plasmablasto. Con perfil de inmunohistoquímica: CD20+, CD138+, IgM-λ+, sin rearrreglo del gen IgH, originado en células B "naive".

Enteropatía de células NK.

Se presenta como asintomático o con síntomas abdominales variables. De localización variable en uno o múltiples sitios del tracto gastrointestinal. En la endoscopia se observan lesiones superficiales que pueden o no estar ulceradas. No se observa enteropatía.

Por inmunohistoquímica, estas células son CD3+, CD5-, CD4-/CD8-, CD56+, GrB+, EBV-, TCR policlonal. La sobrevida corresponde a 22 o 120 meses después del diagnóstico (5/8 meses sin tratamiento) puede infiltrar a médula ósea, ganglio linfático e hígado con infiltración sinusoidal por proceso linfoproliferativo crónico de células NK no asociado con infección por VEB.

Enfermedad linfoproliferativa crónica de células NK.

Es una entidad provisional para la OMS, fue descrita inicialmente como un subtipo de leucemia de linfocitos T grandes granulares.

Características clínicas: sin predisposición racial, edad media de 60 años, asintomáticos pero con citopenias (neutropenia, anemia), con hepatoesplenomegalia, linfadenopatía. No está asociada a infección por VEB

Criterios diagnósticos:

- Incremento persistente de linfocitos grandes granulares por >6 meses (Cuenta mayor a $2 \times 10^9/L$). Afección principal a MO (<50% de células nucleadas) y Sangre periférica.
- Inmunofenotipo: CD3 ϵ +, CD56+, CD16+.

Leucemia agresiva de células NK.

Es una enfermedad sistémica agresiva, asociada en el 90% a infección por VEB, con edad media de presentación de 42 años. Con involucro de sangre periférica, médula ósea, bazo e hígado. Las manifestaciones clínicas incluyen: fiebre, síntomas constitucionales, DHL elevada, hepatoesplenomegalia, ocasionalmente linfadenopatía, pancitopenia, coagulopatía con síndrome hemofagocítico. La sobrevida media es de 2 meses.

Por inmunohistoquímica estas células son CD2+, CD3 ϵ +, CD56+, CD16+, CD57-. Genéticamente se presenta con Del 6q, 11q, 7p y 17p.

Linfoma T Hepatoesplénico.

Es una neoplasia extraganglionar sistémica de linfocitos T citotóxicos con TCR de tipo $\gamma\delta$, corresponde a <1% de los LNH. La edad media de presentación es de 35 años. Clínicamente se caracteriza por Hepatoesplenomegalia, infiltración a médula ósea, sin linfadenopatía. La sobrevida es < de dos años.

Por inmunofenotipo son células CD3+, TCR δ +, CD56+/-, CD4-, CD8 -/+, CD5-, TIA1+, granzima B-, perforina-. Presentan rearrreglo de genes TCR γ , isocromosoma 7.

Enfermedad Linfoproliferativa de Células T asociada con infección por el VEB (ELPT-VEB)

Son un espectro de enfermedades, que involucra varios padecimientos: Infección crónica activa grave por VEB (CAEBV), Mononucleosis infecciosa fatal (FIM), Enfermedad linfoproliferativa fulminante de células T - VEB.

Infección crónica activa grave (CAEBV): Es complicación directa de una infección crónica por VEB. Corresponde con un defecto en la vigilancia inmunológica de células T. Morfológicamente se caracteriza por células

de aspecto extremadamente atípico. Estas pueden ser interpretadas como proliferaciones linfoides malignas. El curso clínico del paciente dependerá de la integridad del sistema de vigilancia inmunológica del mismo. Los casos con remisión espontánea a pesar del aspecto extremadamente atípico de la proliferación, deben ser considerados dentro del grupo de lesiones de la ELPT-VEB

CONCLUSIONES

Lesiones benignas que simulan linfoma « Que hacemos? »

- Arquitectura++++ (Especimen pequeño)
- Inmunohistoquímica ++
- Contexto clínico +++
- Estudios Moleculares (clonalidad) +
- Clonalidad no significa malignidad
- Realizar otros estudios : EBER HHV8
- La enfermedad sistémica autoinmune esclerosante relacionada con IgG4, es una entidad benigna que puede simular linfoma y se requiere de correlación clínico-patológica.
- Reconocimiento de procesos linfoproliferativos de células T asociados con infección por VEB de comportamiento clínico incierto (enf linfoproliferativa sistémica asociada con VEB de la infancia, y CAEBV)
- El reconocimiento de procesos linfoproliferativos diversos de células NK con comportamiento clínico indolente
- La enfermedad de Castleman multicéntrica del paciente HIV puede presentar co-infección HHV8/VEB, con evidencia de poblaciones monoclonales y/o microlinfomas.
- La observación de lesiones incipientes de aspecto inicialmente reactivo como la hiperplasia plasmocítica tanto en tejido como en MO en pacientes HIV podría constituir un dato de alerta para el seguimiento clínico y su posterior transformación.

BIBLIOGRAFÍA

1. Kamisawa T et al, IgG4-related sclerosing disease. *World J Gastroenterol* 2008;14(25): 3948-55.
2. Hirabayashi K, Zamboni G. IgG4-related disease. *Pathologica*. 2012 Apr;104(2):43-55.

3. Soulier J, Grollet L, Oksenhendler E, et al: Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus-like DNA sequences in multicentric Castleman's disease. *Blood* 1995; 86:1276-1280.
4. Dupin N, Diss TL, Kellam P, et al: HHV-8 is associated with a plasmablastic variant of Castleman disease that is linked to HHV-8-positive plasmablastic lymphoma. *Blood* 2000; 95:1406-1412.
5. Du MQ, Liu H, Diss TC, et al: Kaposi sarcoma-associated herpesvirus infects monotypic (IgM lambda) but polyclonal naive B cells in Castleman disease and associated lymphoproliferative disorders. *Blood* 2001; 97:2130-2136.
6. Mansoor A, Pittaluga S. NK-cell enteropathy: a benign NK-cell lymphoproliferative disease mimicking intestinal lymphoma: clinicopathologic features and follow-up in a unique case series. *Blood*. 2011 Feb 3;117(5):1447-5.
7. McElroy MK, Read WL, A unique case of an indolent CD56-positive T-cell lymphoproliferative disorder of the gastrointestinal tract: a lesion potentially misdiagnosed as natural killer/T-cell lymphoma. *Ann Diagn Pathol*. 2011 Oct;15(5):370-5
8. Chan JKC, Jaffe ES, Ralfkiaer E. Aggressive NK-cell leukaemia. In: Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al ed. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues, 4th ed. Lyon, France: IARC; 2008:276-277.
9. Murdock J, Jaffe ES, Wilson WH, et al: Aggressive natural killer cell leukemia/lymphoma: case report, use of telesynergy and review of the literature. *Leuk Lymphoma* 2004; 45:1269-1273.
10. Weidmann E: Hepatosplenic T cell lymphoma. A review on 45 cases since the first report describing the disease as a distinct lymphoma entity in 1990. *Leukemia* 2000; 14:991-997.
11. Gaulard P, Belhadj K, Reyes F: $\gamma\delta$ T-cell lymphomas. *Semin Hematol* 2003; 40:233-243.
12. Kimura H, Ito Y. EBV-associated T/NK-cell lymphoproliferative diseases in nonimmunocompromised hosts: prospective analysis of 108 cases. *Blood*. 2012 Jan 19;119(3):673-86.
13. Okano M, Kawa K, Kimura H, Proposed guidelines for diagnosing chronic active Epstein-Barr virus infection. *Am J Hematol*. 2005 Sep;80(1):64-9

Linfohistiocitosis hemofagocítica

María Teresa Pompa Garza

La linfohistiocitosis hemofagocítica (LHH) se debe a una respuesta inmune muy exagerada pero a la vez inefectiva.

Hay una elevada concentración de citocinas inflamatorias como factor de necrosis tumoral alfa, interleucina 1 beta, interleucina 6 y receptor de IL-2. También hay una activación no controlada de los linfocitos T y células NK o asesinas naturales así como un acúmulo de histiocitos y linfocitos T que conllevan organomegalias, síntomas neurológicos, dificultad respiratoria y citopenias.

La frecuencia es 0.12 casos x 100 000 niños x año.

En la forma familiar el 80% se diagnostican antes del primer año de vida.

El criterio diagnóstico incluye la presencia de al menos 5 de 8 criterios clínicos o de laboratorio de los siguientes: fiebre de más de 7 días, esplenomegalia, citopenias en más de 2 líneas, hipertrigliceridemia y/o hipofibrinogenemia, hemofagocitosis en el aspirado de médula ósea, disminución o ausencia de la actividad de las células NK, CD25 que corresponde al receptor de interleucina a más de 2400 U/ml y ferritina mayor de 500 mcg/L.

Las manifestaciones clínicas incluyen fiebre, hepatoesplenomegalia, linfadenopatías y con menor frecuencia rash cutáneo, dificultad respiratoria, ictericia e hipotensión.

La LHH puede ser primaria o secundaria. Las primarias corresponden al 25% de los casos e incluyen la forma familiar así como las inmunodeficiencias congénitas como los síndromes de Griscelli tipo 2, el de Chédiak-Higashi y la enfermedad linfoproliferativa ligada a X.

Los secundarios se asocian a infecciones por virus de Epstein-Barr o por citomegalovirus o más raramente a leishmaniasis. También ocurren secundariamente a enfermedades reumáticas o a malignidades como linfomas.

Los objetivos principales del tratamiento son suprimir la hiperinflamación y remover las células infectadas que presentan el antígeno y son las que estimulan la respuesta inflamatoria.

Dentro del arsenal terapéutico que se utiliza en esta entidad esta la dexametasona que reduce la hiperinflamación, es citotóxica para los linfocitos y tiene buena penetración al sistema nervioso central. Otra terapia que se emplea es la ciclosporina con el fin de prevenir la activación de células T y también se emplea el etoposido que tiene elevada actividad en enfermedades histiocíticas y monocíticas. Se recomienda siempre el uso de quimioterapia intratecal con metotrexate para reducir el riesgo de reactivación en SNC. La supervivencia a 3 años es del 55%, pero con trasplante de células progenitoras hematopoyéticas la supervivencia se incrementa al 67%. En la forma familiar no hay supervivientes si no se realiza TCPH.

FISIOLOGÍA Y PADECIMIENTOS DE LOS ERITROCITOS

Presentaciones orales

A1057

Evaluación del estado en la reserva neonatal de hierro y genes de HFE

Coeto-Barona GC, Baptista-González DHA, Rosenfeld-Mann DF, Trueba-Gómez QR, Bouchan-Valencia MECP
Instituto Nacional de Perinatología, México DF.

Antecedentes: la absorción intestinal de hierro (Fe) es regulada por complejos mecanismos biológicos. En la hemocromatosis hereditaria (HH) las mutaciones del gene HFE (C282Y, H63D, S65D) están involucradas en la sobrecarga de Fe (SoFe). La ferritina sérica (FS) es la proteína almacenadora de Fe movilizable que aumenta durante el periodo neonatal.

Objetivo: evaluar la asociación entre los valores de FS y los genes de HFE en recién nacidos, independientemente del antecedente de transfusión.

Material y métodos: serie de casos de las muestras de recién nacidos enviadas a la Coordinación de Hematología Perinatal para determinación de FS (miniVIDAS, Biomerieux). Para amplificar mediante PCR en tiempo real se extrajo DNA genómico a partir de una muestra con EDTA, las secuencias específicas para las mu-

taciones C282Y, H63DE y S65C del gen de HFE. Se formaron tres estratos de FS: sobrecarga de Fe (SoFe >1000 mcg/L), normal (154-1000 mcg/L) y reserva baja (<154 ug/L).

Resultados: se estudiaron 97 recién nacidos con SoFe 24 casos (1789, IC 95 % 1376-2201 ug/L), normal 36 casos (461, IC 95 % 389-533 ug/L), reserva baja 37 casos (82, IC 95 % 69-96 ug/L). No se detectaron casos para las mutaciones C282Y ni S65C. Los valores promedio de FS en los diferentes estratos de HFE H63D, fueron wt (79 casos/81.4 %) con FS 558 (IC 95 % 405-710 ug/L), Ht (12 casos/12.3 %) FS 949 (IC 95 % 291-1607 ug/L) y Hom (6 casos/6.9%) FS 118 (IC 95 % 1048-3087 ug/L), con diferencias significativas para 3 muestras independientes $p < 0.01$.

Conclusiones: sin considerar las condiciones clínicas particulares, como el antecedente de transfusión, los neonatos con las mutaciones de HH muestran mayor ocurrencia en los casos con SoFe. Se requieren estudios poblacionales más amplios para confirmar su asociación y ofrecer las alternativas terapéuticas apropiadas.

A1106

Prevalencia de deficiencia de vitamina B12 y su correlación con anemia en una población geriátrica del Noreste de México

Pequeño-Luévano MP, Valdés-Galván MJ, Salazar-Riojas MDR, Briseño-Prado PI, Rodríguez-García MDR, Jasso-De la Peña G, Garza M, Gómez-Almaguer D

Hospital Universitario Dr. José Eleuterio González, UANL.

Antecedentes: los problemas hematológicos, entre ellos, la anemia en la población geriátrica, así como su abordaje, son muy similares a los de la población joven. Según el estudio NHANES III, 34% de las causas de anemia en la población adulta mayor de 60 años son secundarias a la deficiencia de folatos, cobalamina, hierro, o a una combinación de éstos. Según reportes previos, la deficiencia de vitamina B12 en la población geriátrica es de entre 10 a 15% con influencia de factores demográficos, dietéticos y comorbilidades, aunque la causa más común es la gastritis atrófica.

Objetivo: determinar la prevalencia de anemia y de deficiencia de vitamina B12, así como la correlación entre ambas en una población geriátrica del noreste del país.

Material y método: se determinaron las concentraciones de cobalamina y se hizo una biometría hemática completa a individuos mayores de 60 años de edad, excluyendo a aquéllos con enfermedad hematológica conocida,

enfermedad renal crónica avanzada ó neoplasia.

Resultados: se analizó una población de 306 individuos, 237 mujeres y 69 hombres. La prevalencia de anemia en general, fue de 24% en el género femenino, y de 12% en el masculino. La mayoría de los casos fueron anemia normocítica normocromica. La prevalencia de deficiencia de vitamina B12

en nuestra población en general, fue del 8.08%. En la población femenina, un 10.5% presentó dicha deficiencia (25/237), de las que sólo 28% tenían concomitantemente anemia (Figura 1). En la población masculina la prevalencia de deficiencia de vitamina B12 fue de 2.89% (2/69), de los cuales, ninguno presentó anemia (Figura 2).

Conclusiones: la prevalencia de deficiencia de vitamina B12 en nuestra población es similar a la reportada en la literatura. No se encontró correlación con la presencia de dicha deficiencia con anemia en nuestra población, lo que sugiere investigar acerca de otras deficiencias nutricionales, o bien, de otras causas de anemia en este grupo de individuos.

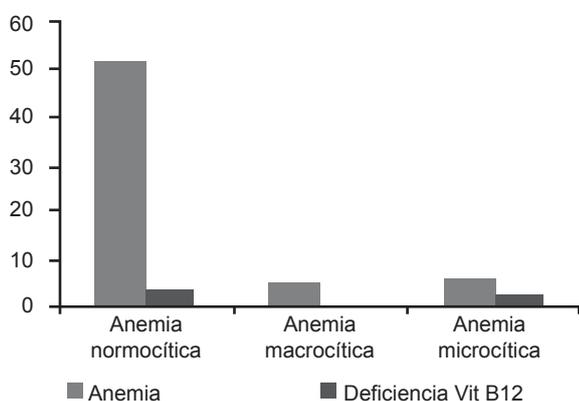


Figura 1. B12 mujeres

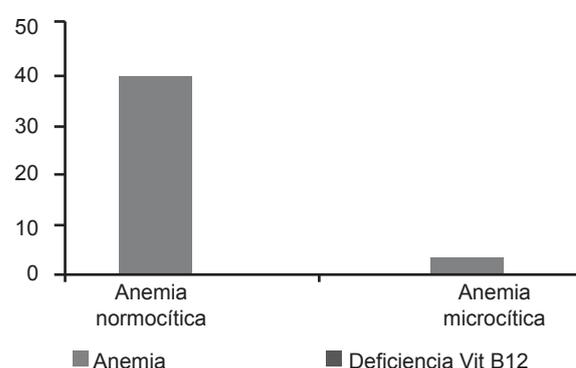


Figura 2. B12 hombres

Presentaciones en cartel

A1058

Confirmación molecular de la hemoglobina S en serie de casos detectados en el tamiz neonatal

Bouchan-Valencia P,¹ Baptista-González DHA,² Granados-Zepeda DM², Coeto-Barona BGC,² Rosenfeld-Mann DECF,² Trueba-Gómez QR,¹ Trueba-Gómez QR¹

¹ Instituto Nacional de Perinatología-Posgrado CQB-ENCB, IPN.

² Instituto Nacional de Perinatología.

Antecedentes: la detección de la hemoglobina S (HbS) en el tamiz

neonatal está incluida en los programas de tamiz neonatal de otros países, en México sólo algunos hospitales lo consideran, hecho que dificulta definir su perfil clínico epidemiológico.

Objetivo: presentar el estudio familiar de casos con detección de HbS en el tamiz neonatal y su confirmación mediante un método molecular de la mutación puntual, en el codón 6 de la B-globina (11p15.4), con la realización simultánea de otras enfermedades hematológicas.

Material y método: se evaluaron 13 recién nacidos con reactividad

para HbS en el tamiz neonatal; con el estudio familiar se incluyeron 40 sujetos. De raspado de mucosa oral para los neonatos y para los padres a partir de sangre venosa, se extrajo ADN genómico para el estudio molecular para HbS por PCR en tiempo real, adicionalmente para los genes de β -talasemia, G6PD, HFE y síndrome de Gilbert.

Resultados: todos los recién nacidos índice fueron heterocigotos mutados para el gen de la HbS, 45% de las madres y 50% de los padres fueron heterocigotos para la HbS, al igual que

un hermano y una abuela; un solo padre (10%) fue homocigoto mutado (HbS/HbS). Los demás casos no presentaron esta condición. Las mutaciones observadas fueron: HFE H63D (4/10%), B-talasemia (1/2.5%). No se detectaron casos con síndrome de Gilbert. Sólo una familia cuyo caso índice presentó la asociación de HbS y la mutación H63D en condición heterocigota, su hermano presentó la condición heterocigota para el gen de HFE y el padre de ambos fue homocigoto para esta misma mutación H63D del gen HFE.

Conclusiones: la confirmación de los casos reactivos para HbS es analíticamente factible, como paso necesario para efectuar estudios más amplios del tamiz neonatal para HbS en población neonatal y conocer su perfil clínico epidemiológico.

A1086

Identificación de las variantes moleculares de la talasemia beta. Serie de casos

Bouchan-Valencia P,¹ Baptista-González DHA,² Granados-Zepeda DM,² Coeto-Barona B GC,² Rosenfeld-Mann DC F,² Trueba-Gómez Q R¹

¹ Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinosa de los Reyes-Posgrado CQB-ENCB, IPN.

² Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinosa de los Reyes.

Antecedentes: la talasemia-β (Tal-β) es muy heterogénea con respecto a las bases moleculares de la enfermedad, se caracteriza por la nula o deficiente síntesis de las cadenas beta de la hemoglobina y se tienen identificadas más de 200 variantes, motivo que ha dificultado la aplicación clínica de los métodos analíticos moleculares.

Objetivo: presentar los resultados en la identificación de las variantes de talasemia-β detectadas en una serie de casos.

Material y método: se evaluaron los casos índice y sus familiares que fueron enviados para el estudio de talasemia-β; el perfil clínico de la muestra fue variado (tamiz neonatal, cambios en índices eritrocitarios, diagnóstico clínico). A partir de ADN genómico se realizó el estudio molecular de Tal-β mediante la metodología de PCR en tiempo real para once variantes alélicas (-28, Cd ini1, Cd11, Cd39, IVSI-1, IVSI-5, IVS1-110, Cd-41/42, IVSII-1, IVSII-745, Cd77/78). Adicionalmente se estudiaron tres mutaciones del gen HFE (C282Y, H63D y S65D). Se excluyeron los casos con HbS o HbD-Punjab.

Resultados: de 116 sujetos evaluados en el estudio, 30 (25.9%) dieron positivo para algunas de las variantes de Tal-β. Las variantes alélicas identificadas fueron: IVS1-110, 5 casos (proporción 0.17), codón 39, 14 casos (0.47), 9 casos (0.300) IVSI-5 y dos casos (0.06) IVSII-1. En 23 (19.8%) casos se detectaron polimorfismos de HFE, de los cuales uno es doble heterocigoto (C282Y/H63D) (0.04), tres homocigotos (C282Y, H63D y S65D) (0.13) y los restantes 19 (0.83) casos heterocigotos (14 casos H63D/WT, dos casos S65D/WT y tres casos C282Y/WT). Solamente en ocho (0.27) casos coincidieron los polimorfismos de HFE con el ser portador de Tal-β, sin asociación clínica OR 1.58, (IC 95 % 0.61-4.1).

Conclusiones: la identificación molecular de Tal-β se ha limitado a cuatro variantes (codón 39, IVS1-110, IVSI-5, IVSII-1), sin asociación con genes no globínicos. Con esta estra-

tegia pudimos identificar 1 de cada 4 casos en pacientes con sospecha de Tal-β en las familias estudiadas.

A1088

Evaluación de las mutaciones UGT1A1 del síndrome de Gilbert en recién nacidos

Baptista-González HA,¹ Granados-Zepeda D M,² Coeto-Barona BGC,² Rosenfeld-Mann DC F,² Trueba-Gómez Q R,³ Bouchan-Valencia MEC P³

¹ Instituto Nacional de Perinatología-Médica Sur.

² Instituto Nacional de Perinatología.

³ Instituto Nacional de Perinatología-Escuela Nacional de Ciencias Biológicas, IPN.

Antecedentes: en la etiología de la hiperbilirrubinemia no conjugada se incluyen diversas mutaciones del gen de la glucoronil transferasa (UGT1A1, 2q37.1), que se asocia con el síndrome de Crigler-Najjar (tipo I y II) y el síndrome de Gilbert (SG), en nuestro medio no se conoce su ocurrencia, solas o en asociación con otras mutaciones de los genes globínicos y no globínicos.

Objetivo: evaluar en recién nacidos y sus familias, mediante estudios moleculares, las mutaciones asociadas con el SG en el gen UGT1A1 y su relación con otras mutaciones de genes globínicos y no globínicos.

Material y método: serie de casos de recién nacidos y de sus familias, enviadas por diversas indicaciones clínicas (confirmación de enfermedades detectadas en el tamiz neonatal, colestasis neonatal, ictericia prolongada, enfermedad hemolítica). En ADN genómico mediante PCR-TR, se amplificaron secuencias específicas en el exón 1 del gen UGT1A1 (SG) para la

mutación TA7. Además, se incluyeron cuatro grupos de mutaciones de genes globínicos y no globínicos: cuatro del gen G6PD (G202A, A376G, C563T y T968C), once mutaciones para talasemia beta (-28, Cd ini1, Cd 11, Cd39, Cd-41/42, Cd77/78, IVSI-1, IVSI-5, IVS1-110-1, IVSII-1 e IVSII-745,) y las mutaciones para HbS y HbD-Punjab (Cd 121 HbD) y tres mutaciones del gen HFE (C282Y, H63D y S65C).

Resultados: se estudiaron 435 sujetos, 171 recién nacidos y sus familias. La ocurrencia de TA7 en los RN fue de 30 casos (17.5 %) y en la muestra global de 60 casos (13.8 %), HFE (16.9%), Hb S (3.5%) y Talasemia Beta (8.1 %). No hay diferencias en la asociación de la mutación TA7 con el gen G6PD (tasa exposición en casos vs expuestos y OR 16.7 vs 21.1 %. OR=0.75, 0.6-1.55), genes de HFE (18.3 vs 18.7. OR=1.73, IC 95 % 0.93-3.19), HbS (0 vs 3.7 %) o B-talasemia (5.0 vs 6.4%. OR=0.77. IC 95 % 0.22-2.64).

Conclusiones: las mutaciones del SG en la población neonatal seleccionada muestran una ocurrencia resultante inesperadamente elevada (17.5 %), pero sin asociación con el resto de los genes globínicos o no globínicos. Se requiere determinar la prevalencia de las mutaciones TA7 en población neonatal abierta y con ictericia de origen no hemolítico, para poder evaluar su impacto clínico.

A1098

Hemoglobina d Punjab. Identificación molecular en pacientes mexicanos

Baptista-González HA,¹ Bouchan-Valencia MC P,² Coeto-Barona B G C,³ Rosenfeld-Mann DC F,³ Trueba-Gómez Q R²

¹ Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinosa de los Reyes-Médica Sur.

² Instituto Nacional de Perinatología- Escuela Nacional de Ciencias Biológicas, IPN.

³ Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinosa de los Reyes.

Antecedentes: la hemoglobina D (HbD) tiene diferentes variantes, la más conocida HbD Punjab o HbD Los Angeles, es una hemoglobina anormal debido a la sustitución de un aminoácido glutamina por ácido glutámico en el codón 121 del gen de la B-globina (β 121(GH4)Glu[?]Gln, GAA>CAA). Otras variantes son Hb D-Iran (β 22 Glu[?]Gln), Hb D-Bushman (β 16 Gly-Arg), Hb D-Ouled Rabah (β 19 Asn-Lys), Hb D-Granada (β 22 Glu-Val), Hb D-Iran (β 22 Glu-Gln), Hb D-Ibadan (β 87 Thr-Lys) y Hb D-Neath (β 121 Glu-Ala). La HbD se presenta en cuatro formas: portador heterocigoto HbD, HbD-talasemia, enfermedad HbD/HbS y la rara condición de enfermedad HbD, que es una anemia hemolítica moderada. La HbD Punjab se ha detectado con Italia, Bélgica, Austria, China y Turquía; en México se tienen reportes de casos aislados.

Objetivo: presentar el estudio clínico molecular de pacientes con HbD Punjab.

Casos clínicos

Caso 1: lactante femenina con seguimiento previo identificado como HbS heterocigoto. Se realizó el estudio familiar (cinco sujetos), abuelo por línea materna originario de Inglaterra.

Caso 2: neonato masculino, asintomático, con tamiz neonatal positivo para la detección de Hb anormales. De raspado de mucosa oral se extrajo DNA genómico para el estudio de HbD

Punjab (Cd121 gen B-globina) con la metodología de PCR en tiempo real, así como para HbS, once variantes alélicas de la β -talasemia (-28, Cd ini1, Cd11, Cd39, IVSI-1, IVSI-5, IVS1-110, Cd-41/42, IVSII-1, IVSII-745, Cd77/78), G6PD (202, 376, 563, 968), HFE (C282Y, H63DE y S65C) y síndrome de Gilbert (TA, CA).

Resultados

Caso 1: padre (ferritina sérica 666.7 ug/L) y un hijo (femenino) presentaron variante natural para las mutaciones evaluadas. Madre (ferritina sérica 48.6 ug/L) y dos hijos, masculino y caso índice heterocigoto para HbD (Cd121), resto con variantes naturales.

Caso 2: heterocigoto para HbD (Cd121), HFE H63D homocigoto, HFE C282Y heterocigoto, Gilbert TA heterocigoto.

Conclusiones: se identifican dos casos adicionales HbD Punjab, uno de ellos originalmente identificado como HbS. Esta propuesta metodológica es accesible y de bajo costo que permite diferenciar adecuadamente a los portadores de la HbD.

A1115

Eculizumab en pacientes con hemoglobinuria paroxística nocturna: reporte de dos casos

González-Moncada AI, Sosa-Quintero LS, Garcés-Ruiz OM, Aguilar-López LB, Rubio-Jurado B, Vega-Ruiz A, Díaz-Ruiz R, Guerrero-Martínez AI, Ibarra-Hernández A, Jiménez-Ochoa MA, Miranda-Ruvalcaba C, Pérez-Mar NP, Palacios-Ramos A

Instituto Mexicano del Seguro Social CMNO.

Antecedentes: la hemoglobinuria paroxística nocturna resulta de la

expansión clonal de la célula hematopoyética con mutación somática en el gen PIG-A, ocasionando un bloqueo de la síntesis de glicosilfosfatidilinositol que sujeta proteínas a la superficie celular con la consiguiente ausencia de la proteína reguladora del complemento CD59, favoreciendo hemólisis intravascular, eventos trombóticos y anemia. El eculizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado que se une al complemento C5 previene su activación y la formación subsecuente del complejo de ataque a la membrana. Inhibe la hemólisis intravascular, reduce requerimiento transfusional, estabiliza la concentración de hemoglobina e incrementa la calidad de vida.

Objetivo: reportar dos casos de hemoglobinuria paroxística nocturna tratados con eculizumab

Caso 1: paciente masculino de 50 años de edad, diabético tipo 2. En julio 2011 inició con síndrome anémico, ictericia, dolor abdominal y retroesternal, insuficiencia renal aguda, recibió cuatro sesiones de plasmáferesis y hemodiálisis por sospecha de síndrome urémico hemolítico, nuevo episodio en diciembre 2011. Se estableció el diagnóstico de hemoglobinuria paroxística nocturna clásica clona II, se trató con: danazol, ácido fólico, complejo B, hierro durante 12 meses sin evidencia de hemólisis. En el mes de diciembre de 2012 se comenzó a tratar con eculizumab 600 mg IV semanal durante cuatro semanas. En la actualidad se mantiene con 900 mg IV cada 2 semanas, se encuentra asintomático sin datos de hemólisis.

Caso 2: paciente masculino de 46 años de edad, con hipertensión arterial sistémica, trastorno de ansiedad, diagnóstico de hemoglobinuria paroxística

nocturna clásica, clona II a los 32 años en tratamiento con danazol, complejo B, ácido fólico, de forma irregular por mal apego al tratamiento, con datos de hemólisis crónica, con requerimiento transfusional. En diciembre 2011 inicia tratamiento con eculizumab 600 mg semanal durante 4 semanas, actualmente en mantenimiento con 900 mg IV cada 2 semanas, con datos de hemólisis extravascular. En la cuadros 1 y 2 se resumen las características clínicas de los pacientes

Resultados: se describieron dos casos de pacientes con hemoglobinuria paroxística nocturna tratados con eculizumab.

Conclusiones: en el año 2007 la FDA aprobó el eculizumab como tratamiento en pacientes con hemoglobinuria paroxística nocturna; al poco tiempo demostró reducción de hemólisis, requerimiento transfusional e

incidencia de eventos trombóticos. El tratamiento indefinido es necesario debido a que se debe controlar la hemólisis intravascular, sin embargo persiste cierto grado de hemólisis extravascular. Eculizumab no modifica el fondo clonal y la anormalidad de las células hematopoyéticas afectadas. Además no es accesible a toda la población, debido al alto costo de la misma y rebasa los gastos del tratamiento de soporte.

A1176
Eficacia del tratamiento para la hemoglobinuria paroxística nocturna con eculizumab y la importancia de no suspenderlo. Experiencia con un paciente

Rico-Curiel E,¹ González-De La Torre S,² Velázquez-Ferrari MA³

¹ Núcleo de Especialidades Oncológicas-UDG.

Cuadro 1. Características Clínico-Biológicas

Características	Caso 1	Caso 2			
Edad	50 años	46 años			
Género	Masculino	Masculino			
Tiempo del diagnóstico	2 años	14 años			
Eritrocitos CD55	Tipo I (Normal)	82.6%	CD 59 (Inhibidor de complejo de membrana) Eritrocitos	Células normales	52.94%
	Tipo II (deficiencia parcial)	17.4%		Células HPN II	46.48%
	Tipo III (deficiencia completa)	0%		Células HPN III	.54%
Monocitos	Tipo I (Normal)	52.6%	FLAER Aerolisina de Aeromonas hydrophila	Células normales	52.94%
	Tipo II (deficiencia parcial)	47.4%		Células HPN II	46.48%
	Tipo III (deficiencia completa)	0%		Células HPN III	.54%
Granulocitos	Tipo I (Normal)	44.4%	Monocitos CD14 (Proteína Fijadora Poliscáridos)	96.04%	
	Tipo II (deficiencia parcial)	55.6%			
	Tipo III (deficiencia completa)	0%			
Eritrocitos CD59	Tipo I (Normal)	82.2%	Neutrófilos CD16 (receptor de Fc IgG baja afinidad) CD24 (Sialoglicoproteína anclada por GPI)	96.64%	
	Tipo II (deficiencia parcial)	17.8%			
	Tipo III (deficiencia completa)	0%			
HPN Fenotipo			96.64%		

Cuadro 2. Respuesta al tratamiento

Características clínicas	Caso 1 Antes del tratamiento	Caso 2 Después del tratamiento	Caso 1 Antes del tratamiento	Caso 2 Después del tratamiento
Requerimiento transfusional	Sí	No	Sí	Sí
Número de concentrados eritrocitarios transfundidos en un año	8	Ninguno	17	2
DHL	751 U/L	382 U/L	5987 U/L	566 U/L
Reticulocitos	2.7%	3.1%	3.2%	8.3%
Cifra de Hemoglobina	12.0 gr/dl	12.9 gr/dl	8.7 gr/dl	10.3 gr/dl
Eventos trombóticos	No	No	No	No
Efectos adversos	No aplica	No	No aplica	Elevación transaminasas

² Hospital Ángeles del Carmen.

³ Hematología privada de Guadalajara, Jal.

Antecedentes: la hemoglobinuria paroxística nocturna es un defecto adquirido de la célula madre hematopoyética totipotencial. Es una clona anormal con deficiencia de las proteínas de membrana reguladoras, que protegen a la célula de la lisis por complemento (CD59,CD55). Afecta ambos sexos, en una edad media de alrededor de los 35-40 años, la incidencia es 15.9 por millón de habitantes y la mortalidad a cinco años es de 35%.

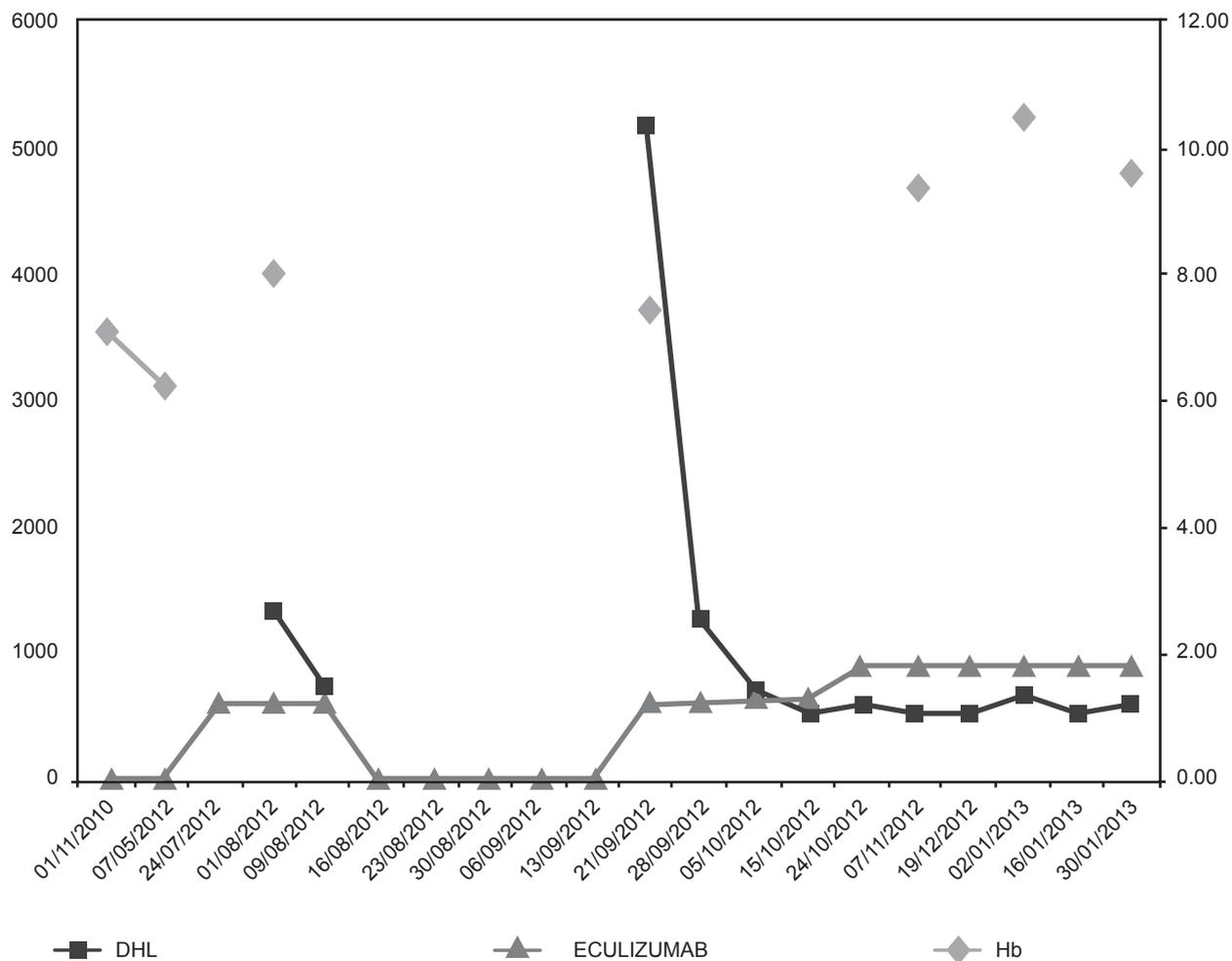
Objetivo: describir la evolución de una paciente joven con hemoglobinuria paroxística nocturna que tuvo que suspender la terapia con eculizumab por el cese transitorio de su comercialización en todo el territorio nacional en julio-agosto del 2012.

Caso clínico: paciente femenina con diagnóstico de hemoglobinuria paroxística nocturna desde 2006 y sin tratamiento específico hasta julio de 2012. Previo a esto tenía altos requerimientos transfusionales por la hemólisis constante, nunca ha tenido algún dato de trombosis. Antes de que se anunciara la no comercialización del monoclonal, sólo recibió las primeras tres dosis de 600 mg y posteriormente permaneció cinco semanas sin el tratamiento y durante este lapso hubo evidencia clínica y de laboratorio de hemólisis, que afortunadamente ha vuelto a ceder con la continuación del tratamiento.

Resultados: durante el tratamiento con eculizumab se logró el control de la hemólisis documentado por el aumento paulatino en las cifras de hemoglobina así como con descenso en las concentraciones de dehidrogenasa láctica, tal como puede observarse en la tabla y en la figuras.

Conclusiones: es evidente que la inhibición de la activación terminal del complemento detiene la hemólisis crónica de los pacientes con hemoglobinuria paroxística nocturna, misma que es causante de los efectos deletéreos del consumo de óxido nítrico que resulta en situaciones clínicas que ponen en peligro la vida. Afortunadamente, también podemos observar en esta caso que después de la interrupción del tratamiento vuelve a lograrse el control de la hemólisis cuando se reinicia el tratamiento.

Fecha	Hb	DHL	Eculizumab
01/11/2010	7.10		0
07/05/2012	6.30		0
24/07/2012			600
01/08/2012	8.18	1372	600
09/08/2012		715	600
16/08/2012			0
23/08/2012			0
30/08/2012			0
06/09/2012			0
13/09/2012			0
21/09/2012	7.41	5208	600
28/09/2012		1286	600
05/10/2012		677	600
15/10/2012		520	600
24/10/2012		573	900
07/11/2012	9.4	554	900
19/12/2012		554	900
02/01/2013	10.45	666	900
16/01/2013		549	900
30/01/2013	9.60	583	900



LEUCEMIAS AGUDAS

Presentaciones orales

A1019

Leucemias agudas de fenotipo mixto: experiencia de 10 años en tres centros hospitalarios de México

Crespo-Solis E,¹ Deffis-Court M,¹ Alvarado M,² Ruiz-Argüelles G,³ López-Hernández M,² López-Karpovitch X,¹ Rosas-López A,¹ Barrera-Lumbrellas G,¹ Velázquez-Sánchez de Cima S,³ Zamora-Ortiz G³

¹ Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán.

² Hospital 20 de Noviembre, ISSSTE.

³ Centro de Hematología y Medicina Interna, Clínica Ruiz.

Antecedentes: la leucemia aguda de fenotipo mixto da cuenta de 7% de todas las leucemias agudas. Los reportes son escasos en la literatura nacional e internacional y de acuerdo con ello es un grupo de mal pronóstico.

Objetivo: describir las características de adultos con LAFM, la respuesta a tratamiento y los posibles factores relacionados con la supervivencia en 3 hospitales del centro del país.

Material y método: estudio de cohorte retrospectiva en el periodo de enero 2000 a diciembre de 2010.

Resultados: se incluyeron 32 casos; 27 cumplieron con los criterios de

diagnóstico de la OMS; 20 (74.1%) de tipo linfocitoide B y mielocitoide; 3 (11.1%) linfocitoide T y mielocitoide; 3 (11.1%) con leucemia aguda de fenotipo mixto (LAFM) con t(9;22); 1 (3.7%) LAFM con t(v;11q23) y 5 casos (15.6%) cumplieron sólo con los criterios de EGIL pero no los de la OMS. Género masculino 65.5%. Mediana de edad: 33 años. Infiltración del SNC al momento del diagnóstico en 6.9%. Los protocolos de quimioterapia empleados para la inducción fueron: 7+3 en 50%, H-CVAD en 21.9%, TOTAL XI en 6.3%, CFM/VCR/ARA-C o régimen 0195 en 6.3% y Haematologica 2004 en 12.5%. En 28 casos (87.5%) se logró remisión completa; de éstos, en 9 casos (32.1%) se tuvo que administrar un segundo esquema de inducción para lograr RC. Sólo un paciente (3.1%) murió en aplasia post-QT durante inducción. Diecinueve pacientes (61.3%) se consolidaron con dosis altas de citarabina. En 18 casos (62.1%) se pudo administrar mantenimiento tipo POMP o similar; como esquema de mantenimiento para LLA durante dos años. De los 28 pacientes que entraron en remisión completa, 17 recayeron (60.7%). Para el momento de este análisis habían muerto 23 pacientes (71.9%); 1 (4.3%) en aplasia post-QT de inducción, 6 (26.1%) en aplasia post-QT en etapas de rescate o de consolidación; 15 (65.2%) por progresión de la leucemia y 1 caso

(4.3%) por una causa no relacionada con la enfermedad ni el tratamiento. La supervivencia global fue de 14.86 meses (IC95% de 12.5 -17.21 meses). Los factores de riesgo independientes para SG fueron creatinina, ácido úrico y presentar recaída. La SLE fue de 12 meses (IC95%; 9.08-14.92 meses) y sólo el ácido úrico fue un factor de riesgo independiente.

Conclusiones: la evolución es pobre en este grupo de pacientes; se observó con mayor frecuencia en hombres y los factores de riesgo identificados podrían estar relacionados con afección renal o lisis tumoral.

A1020

Leucemia linfoblástica aguda PH+ tratada con quimioterapia intensiva más inhibidores de tirosin cinasa

Alvarado-Ibarra M¹, López-Hernández M¹, Alvarez-Vera JL¹, Ortiz-Zepeda M¹

¹Centro Médico Nacional 20 De Noviembre, ISSSTE.

Antecedentes: la leucemia linfoblástica aguda del adulto es de pobre pronóstico si se compara con los resultados en los niños ya que la supervivencia libre de leucemia a 3 años oscila entre 30 y 40% mientras que en niños es 80-90%, sin embargo cuando aparece el cromosoma filadelfia (ph+) el pronóstico suele tornarse muy sombrío. El uso de inhibidores de

la tirosin quinasa ha logrado mejorar la supervivencia libre de enfermedad cuando es adicionado a la quimioterapia intensiva.

Objetivo: conocer la supervivencia libre de enfermedad y supervivencia global de los enfermos adultos con diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda con ph+ que recibieron quimioterapia intensiva más inhibidor de tirosin quinasa como imatinib o dasatinib

Material y método: todos los enfermos mayores de 15 años, ambos sexos con diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda de novo cromosoma ph+ candidatos a recibir quimioterapia intensiva fueron incluidos en este estudio, fueron excluidos los enfermos con antecedente de insuficiencia hepática o renal. A todos se les investigó rutinariamente cariotipo y panel de traslocaciones por método cualitativo. La quimioterapia intensiva consistió en un protocolo denominado LAL 10 que contempla en el esquema de inducción 4 días de dexametasona como preinductora, daunorubicina, ciclofosfamida, vincristina, prednisona y L- asparaginasa. La intensificación consistió en dosis altas de ara C. A todos los que tenían presencia del cromosoma ph+ se les agregó imatinib a dosis de 400 mg diarios y cuando en el Servicio se dispuso de dasatinib se inició a dosis de 140 mg dos veces al día.

Resultados: de 2008 a 2012 ingresaron 136 enfermos con leucemia linfoblástica aguda de éstas 19 fueron cromosoma ph+, el promedio de edad fué de 40 años, 13 fueron hombre y 6 mujeres, 11 tuvieron esplenomegalia y 3 infiltración inicial a SNC, la mediana de leucocitos al diagnóstico fué de 110,000/uL, y de DHL de 1134, 6

recibieron imatinib y 13 dasatinib. El grupo de dasatinib alcanzó remisión en 92% y los de imatinib en 80%,(p=0.4). La recaída fué de 46% para el grupo de dasatinib y 100% para el grupo de imatinib (p=0.001). La mediana de supervivencia libre de leucemia fué de 24 meses para dasatinib y 9 meses para imatinib (p=0.29), la supervivencia global fué de 15 meses y 11 meses respectivamente (p=0.17)

Conclusiones: los inhibidores alargan la supervivencia libre de enfermedad los resultados mejoran cuando se utiliza dasatinib, sin embargo el trasplante alogénico sigue siendo el tratamiento de elección cuando existe un donador compatible.

A1023

Prevalencia de mutaciones de FLT3 en leucemia mieloblástica aguda: experiencia multicéntrica en Latinoamérica

Cuervo-Sierra J¹, Jaime-Peréz JC¹, Gómez-Almaguer D¹, García-Sepúlveda RD¹, Ruiz-Arguelles GJ², Ruiz-Delgado GJ², Lutz-Presno J², Arana-Trejo RM⁴, Ignacio-Ibarra G⁵, Muciño-Hernández G⁴, Jiménez-Mejía A⁶, Cuéllar-Ambrosi F⁷, Vásquez-Palacio G⁶.

¹ Hospital Universitario "Dr Jose E Gonzalez" UANL De Monterrey.

² Centro de Hematología y Medicina Interna de Puebla y Laboratorios Clínicos de Puebla.

³ Laboratorio de Análisis de Oncohematología (LAOH), SC.

⁴ Laboratorio de Análisis de Oncohematología (LAOH), SC-Hospital General de México SSA.

⁵ Laboratorio de Análisis de Oncohematología (LAOH), SC- Hospital de Oncología CMN SXXI, IMSS.

⁶ Unidad de Genética Médica de la Facultad de Medicina de la Universidad de Antioquia (Colombia).

⁷ IPS Universitaria Universidad de Antioquia (Colombia).

Antecedentes: las mutaciones del FLT3 afectan el pronóstico de los pacientes con LMA independiente del tipo de tratamiento utilizado, incluido el trasplante hematopoyético. En Latinoamérica existe escasa información de la prevalencia de esta mutación y su correlación clínica.

Objetivo: determinar la presencia de mutaciones del FLT3 en pacientes con LMA y su impacto clínico en 4 centros de hematología Latinoamericanos.

Material y método: se recolectaron muestras de pacientes con LMA para evaluar la presencia de mutaciones del FLT3. Se determinaron las mutaciones por duplicación en tándem interna (ITD/FLT3) y del dominio de kinasa (KD). Se realizó seguimiento clínico y se documentó la evolución de cada uno de los pacientes

Resultados: se analizaron 138 pacientes, encontrándose una prevalencia de mutaciones de FLT3 de 20.3% (17,4% para ITD/FLT3 y 2.9% para KD). La mediana de edad del grupo de pacientes con la mutación fue 47 años (5-96) versus 39 años (4-97) en el grupo sin mutación. 85% de los pacientes con la mutación tenían LMA *de novo*. De los pacientes con mutación 46.5% eran mujeres y 53.5% hombres, comparado con 54.5% y 45.5% respectivamente para el grupo sin mutación. El grupo de pacientes con la mutación tuvo mayor edad que los que carecían de ella (47 vs. 39 años), cuentas de leucocitos más altas (66000/uL vs. 56400/uL), valores de

hemoglobina más altos (9.3 gr/dL vs. 8.6 gr/dL) y cuentas de plaquetas más bajas (72600/uL vs. 92500/uL), sin alcanzar significancia estadística. En el grupo de pacientes con la mutación se encontraron estas variedades morfológicas: M2 (46.4%), M5 (21.4%), M3 (14.3%), M4 (10.7%) y M1 en el 7.1%. La citogenética de los pacientes con mutación fue normal en el 44% de los pacientes, 25% tenían t(15;17) e inv(16) , 12.5% tenían t(6;11) y 18.5% tenían otras alteraciones. Cinco pacientes tenían mutaciones de NPM1, de los cuales 4 tenían también mutación del ITD/FLT3. Dos de estos cinco pacientes alcanzaron respuesta (RC o RP) a la quimioterapia de inducción. La supervivencia del grupo de pacientes con mutación del FLT3 fue significativamente inferior a la del grupo sin mutaciones (4.9 meses vs. 20.4 meses). $p=0.009$.

Conclusiones: las mutaciones de FLT3 afectó adversamente el desenlace clínico en este grupo de pacientes Latinoamericanos con LMA. Dicha población se caracteriza por tener cuentas de leucocitos más altas, niveles de hemoglobina mayores y cuentas plaquetarias inferiores que aquellos que carecen de la mutación.

A1041

Valor predictivo de la $\beta 2$ microglobulina para el desarrollo del síndrome de lisis tumoral en pacientes pediátricos con leucemia linfoblástica aguda

Reyes-Zepeda NC¹, Rendón-Macias ME², De Diego-Flores-chapa J¹, Flores-Villegas V¹

¹ Centro Médico Nacional 20 De Noviembre ISSSTE.

² Centro Médico Nacional Siglo XXI. IMSS.

Antecedentes: la morbilidad asociada al diagnóstico de la Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA) , puede afectar la supervivencia, como ejemplo el síndrome de lisis tumoral (SLT), caracterizado por alteraciones metabólicas, frecuentemente acompañado de insuficiencia renal, arritmias o convulsiones. Se han descrito factores de riesgo: cuenta leucocitaria alta, elevación de deshidrogenada láctica (DHL) y del ácido úrico; presencia de hepatoesplenomegalia y/o masa mediastinal. La $\beta 2$ microglobulina ($\beta 2m$) se incrementa en enfermedades mieloproliferativas y renales. La $\beta 2m$ se ha estudiado como marcador de carga tumoral en diferentes neoplasias.

Objetivo: establecer si los niveles de $\beta 2m$ predicen el desarrollo del SLT y su correlación con factores ya establecidos: edad, cuenta leucocitaria, niveles de séricos de DHL y sexo masculino.

Material y método: estudio observacional, prolectivo, longitudinal y analítico, pacientes menores de 15 años, sin tratamiento previo y función renal normal. Se tomaron muestras para niveles de potasio, DHL, ácido úrico, calcio, fósforo, creatinina sérica y niveles de $\beta 2m$ previo al inicio del tratamiento. Se determinaron cada 24 a 48 horas para establecer la existencia del SLT. Todos los pacientes fueron tratados con medidas preventivas (hiperhidratación, alopurinol, furosemide).

Resultados: entre marzo 2010 y agosto 2012 se ingresaron al estudio 84 pacientes. Siete pacientes (8.2%) al diagnóstico cumplían con los criterios de lisis tumoral espontánea. Durante la quimioterapia 44% desarrollaron SLT. Diez pacientes (29.4%) con SLT presentaron niveles elevados de $\beta 2m$,

en contraste en el grupo sin SLT solo dos pacientes (4.6%) tuvieron elevación de la $\beta 2m$, ($p=0.004$). En la tabla No. 1 se muestra la comparación de los pacientes quienes desarrollaron o no SLT. En la Tabla 2 se resumen los riesgos relativos de los factores de riesgo para el desarrollo del SLT. Al realizar el análisis multivariado entre las variables significativas, los valores de $\beta 2m$ continuaron asociándose a un incremento del riesgo de desarrollar SLT.

Conclusiones: la prevalencia del SLT fue del 44%, más alto que otros estudios reportados del 20%. Los factores de riesgo encontrados fueron DHL elevada, cuenta leucocitaria por arriba de 80,000/ μL y niveles elevados de $\beta 2m$ ($>0.34/ng$). La mayoría de los pacientes fueron catalogados de riesgo intermedio y alto lo que pudiera explicar que en nuestros pacientes al presentarse con cargas tumorales más altas y mayor edad presenten con mayor frecuencia SLT. Observamos que la $\beta 2m$ elevada junto con la elevación de la DHL pueden ayudar a catalogar a los pacientes en alto o bajo riesgo de desarrollar SLT.

A1059

Alta tasa de muerte temprana y baja supervivencia global en adultos mayores con leucemia mieloide aguda en el noreste de México

Pinzón-Uresti MA, Jaime-Pérez JC, Herrera-Garza JL, Gutiérrez-Aguirre CH, Cantú-Rodríguez O, Gómez-Almaguer D

Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Nuevo León.

Antecedentes: la leucemia mieloide aguda (LMA) es la más común de las leucemias agudas en adultos predo-

Cuadro 1. Comparación de las características basales entre los pacientes pediátricos con leucemia aguda que presentaron o no síndrome de lisis

Variable		Pacientes con lisis tumoral (N=34)	Pacientes sin lisis tumoral (N=43)	Valor de p
Edad en años	Mediana	9.5 (5-13)	6 (3-12)	0.018*
Sexo	Mujeres	19/34 55.8%	17/43 39.5%	0.17**
	Hombres	15/34 44.2%	26/43 60.5%	
Leucocitos (µL)	Mediana (RIC)	22,250 (5,500-186,200)	5,300 (2,700-85,730)	0.02*
Creatinina (mg/dL)	Mediana (RIC)	0.6 (0.5-0.88)	0.5 (0.3-0.99)	0.02*
Índice de Schwartz	Mediana (RIC)	119-(99-157)	132 (104-227)	0.24*
DHL (U/L)	Mediana (rango)	625 (259-3567)	392 (274-1443)	0.08*
Hepatomegalia (%)		61	44	0.09**
Espenomegalia (%)		41	25	0.22**
Beta 2 microglobulina (mg/L)	Mediana (RIC)	0.29 (0.2-0.4)	0.20 (0.17-0.3)	0.001*

*Suma de rangos de Wilcoxon **Chi cuadrada

DHL=Deshidrogenasa Láctica

Cuadro 2. Factores de riesgo asociado a presentar síndrome de lisis tumoral

Variable	Tumoral RR	IC 95%	p
Sexo masculino	0.73	0.46 a 1.14	0.15
Edad > 10 años	1.37	0.69 a 2.71	0.35
Leucocitos < 10,000/µL	0.73	0.45 a 1.19	0.2
Leucocitos > 80000/µL	2.84	0.95 a 8.45	0.04
Beta2 <0.20 mg/L	0.29	0.09 a 0.94	0.02
Beta2 >0.34 mg/L	6.95	1.65 a 29.2	0.001
DHL > 2,000 U/L	5.69	1.32 a 24.6	0.006

Riesgo relativo

minantemente en adultos mayores. El tratamiento en adultos mayores se complica no sólo por comorbilidades, sino también por la alta prevalencia

de marcadores de mal pronóstico; sin embargo en países en desarrollo un número considerable de pacientes únicamente reciben tratamiento palia-

tivo mientras que en nuestro hospital la gran mayoría recibe quimioterapia.

Objetivo: documentar las características en los pacientes >60 años con LMA que recibieron terapia en nuestra institución.

Material y método: adultos con diagnóstico de LMA atendidos en el servicio de Hematología del Hospital Universitario en el Noreste de México desde enero 2006 a abril 2011 fueron estudiados. La **supervivencia** global (SG) y la **supervivencia** libre de evento (SLE) se evaluaron utilizando el método de Kaplan–Meier, se calculo **supervivencia** y error estándar con un intervalo de confianza de 95% (IC). El análisis univariado y multivariado se realizó mediante el modelo de regresión de Cox.

Resultados: ciento treinta y dos pacientes fueron estudiados, 65 fueron masculinos (49.2%) y 67 femeninos (50.8%); la mediana de edad fue de 32 años. La SG fue de 35% y la SLE fue 32%. La remisión completa (RC) fue de 55% en el grupo estudiado. La RC en pacientes <60 años fue de 65.1% vs 8.7% para >60 años, P<0.001. 39% de los pacientes >60 años sufrieron muerte temprana vs 14.7% para <60 años, P<0.001. Los pacientes mayores de 60 años recibieron quimioterapia, 13 fueron femenino y 10 masculino; 22 murieron a una mediana de 1 mes (rango: 0.1-9.5) y 1 está vivo a una mediana de 47.2 meses. La SG y SLE a 5 años fue de 13.6% a una mediana de 1.4 meses (rango: 0.1-9.5) en ambos casos. Ninguno de estos pacientes recibió trasplante hematopoyético. Los pacientes <60 y >60 años que recibieron quimioterapia tuvieron una SG y SLE a 5 años de 44% vs 13.6% respectivamente [HR: 3.010, 95% IC: 1.702 - 5.326, P<0.001].

Conclusiones: todos nuestros pacientes >60 años de edad recibieron quimioterapia, la mayoría de ellos sufrió una muerte temprana. Al igual que en muchos países en desarrollo, en México no hay informes basados en la población con LMA, por esta razón los estudios de un solo centro y región son valiosos, ya que ofrecen la oportunidad de adquirir los datos parciales

Características	n 132 (%)
Edad, mediana, (rango)	32 (1-85)
< 60	109 (82.6)
≥ 60	23 (17.4)
Sexo	
Masculino	65 (49.2)
Femenino	67 (50.8)
Hemoglobina (mediana) (g/dL) (rango)	8.2 (3-15.2)
≤ 10.0	
> 10.0	
WBC (mediana) x10 ⁹ /L (rango)	24.55 (0.040-4)
< 50	90 (68.2)
≥ 50	42 (31.8)
Plaquetas (mediana)/μL (rango)	39,800 (2000-6)

pero importantes en la evolución de la LMA y la respuesta al tratamiento en instituciones públicas.

A1078

Resultados: del tratamiento de pacientes pediátricos con leucemia linfoblástica aguda del noreste de México

González-Villarreal MG, Pompa-Garza DMT, Muñiz-Ronquillo DT, Sandoval-González DAC, Siller-Gómez DP, Palacios-Saucedo DGDC, Andrade-Martínez DMA

Hospital de Especialidades 25, Monterrey NL.

Antecedentes: la leucemia linfoblástica aguda es el cáncer más frecuente de la infancia, constituyendo un 40% de los cánceres de la infancia. Esta neoplasia presenta una respuesta favorable al tratamiento quimioterapéutico con una supervivencia global que puede alcanzar hasta el 80%. 1-2. Cuatro son los elementos principales de tratamiento, pueden ser generalmente

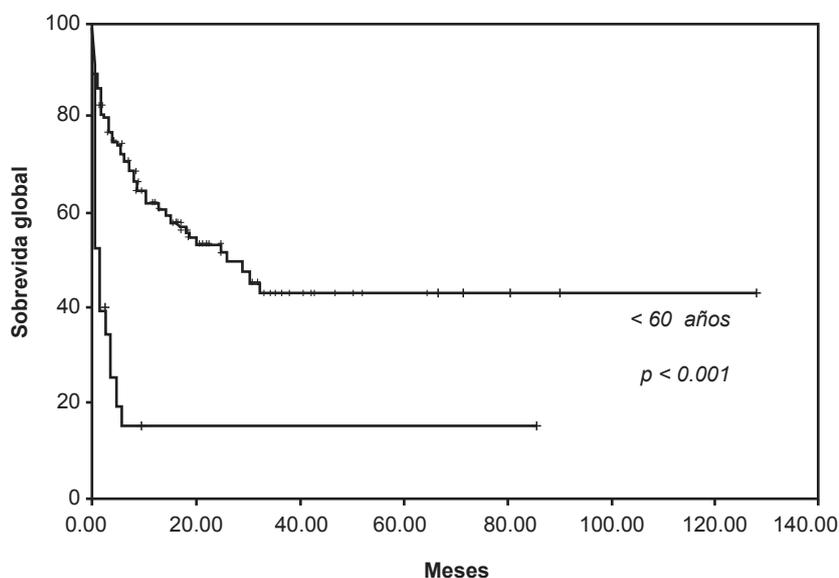
reconocidos en los protocolos de quimioterapia adoptadas por los grupos internacionales de cooperación: la inducción, la terapia preventiva del SNC, la consolidación-reinducción y el mantenimiento. La heterogeneidad biológica, que caracteriza a la LLA infantil ha determinado una creciente necesidad de estratificar a los pacientes en grupos de riesgo y para proporcionar la terapia adaptada al riesgo.

Objetivo: describir los resultados de manejo obtenidos con 2 protocolos de manejo obtenidos con 2 protocolos en pacientes con diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda de riesgo estándar y alto

Material y método: se realizó un estudio descriptivo de tipo cohorte, longitudinal, retrospectivo (Enero 2004 a Diciembre 2010), de pacientes pediátricos de 2 a 10 años de edad, con diagnóstico de Leucemia Linfoblástica Aguda, utilizando protocolos PG25 y BFM 90 modificado, en el periodo de 2004-2010.

Resultados: se incluyeron 127 pacientes, 78 fueron de sexo masculino 61.4% y 49 del sexo femenino 38.6%. La edad al momento del diagnóstico fue de 5 años (mediana), rangos (2 a 10 años), procedentes del estado de Nuevo León (63.8%). El grupo manejado con protocolo BFM 90 modificado tuvo una supervivencia libre de enfermedad en 78.4.4%, con una mortalidad del 14.4%, El grupo manejado con protocolo PG 25 tuvo una supervivencia libre de enfermedad en 36.3%, con una mortalidad del 52.3%.

Conclusiones: demostramos una mejor supervivencia y menor recaída, con el protocolo BFM 90 modificado que cuenta con una mayor intensificación de este protocolo.



A1095

Bajo número de células NKT invariante se asocia con menor supervivencia en leucemia mieloide aguda

Najera-Chuc AE¹, Najera-Chuc AE¹, Montiel-Cervantes LA², Pérez-Retiguin F², Vela-Ojeda J²

¹ IPN-ENCB.

² Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional La Raza.

Antecedentes: los linfocitos T desempeñan un papel importante en la inmunovigilancia de pacientes con malignidades hematológicas. Ningún estudio hasta la fecha ha examinado la asociación entre el número de subgrupos de linfocitos en el diagnóstico y la supervivencia global (SG). Hemos examinado esta relación en pacientes adultos con leucemia mieloide aguda (LMA) de novo.

Objetivo: determinar la asociación entre el número de subgrupos de linfocitos al diagnóstico y la supervivencia en pacientes adultos con leucemia mieloblástica aguda de novo.

Material y método: se realizó un estudio prospectivo longitudinal en 28 pacientes con LMA. Sangre periférica (SP) y médula ósea (MO) fueron obtenidos antes de la quimio-

terapia para cuantificar el número de células T CD4+ y células T CD8+, las células asesinas naturales (NK), las células NKT invariante (NKTi) y las células dendríticas tipo 1 y 2. El método de Kaplan-Meier y el modelo de riesgos proporcionales de Cox fueron utilizados para determinar asociación significativa entre el número de cada subtipo celular y la supervivencia.

Resultados: en MO un recuento de linfocitos T CD4+ > 506.11 /μL y de linfocitos T CD8+ > 556.02/μL presentó asociación con menor SG así como el recuento en SP de células NKTi <0.2/μL por análisis univariado (p = 0.015, p = 0.009, P = 0.033 respectivamente). El análisis multivariado mostró que un conteo de células NKTi <0.2/μL es un factor pronóstico independiente para SG.

Conclusiones: un número de células NKTi <0.2/μL confiere un mal pronóstico en pacientes con LMA de novo.

A1189

Identificación de 28 translocaciones en pacientes pediátricos con diagnóstico de leucemia aguda del Instituto Estatal de Cancerología Dr. Arturo Beltrán Ortega

Saavedra-Herrera MV, Dimas-González J, Urzúa-Elizabeth H,

Téllez-Azorga L, Díaz-González S, Rivera-Ramírez AB, Rivera-Ramírez AB, Jiménez-López MA, Reyes-Navarrete S, Garzón-Barrientos VH

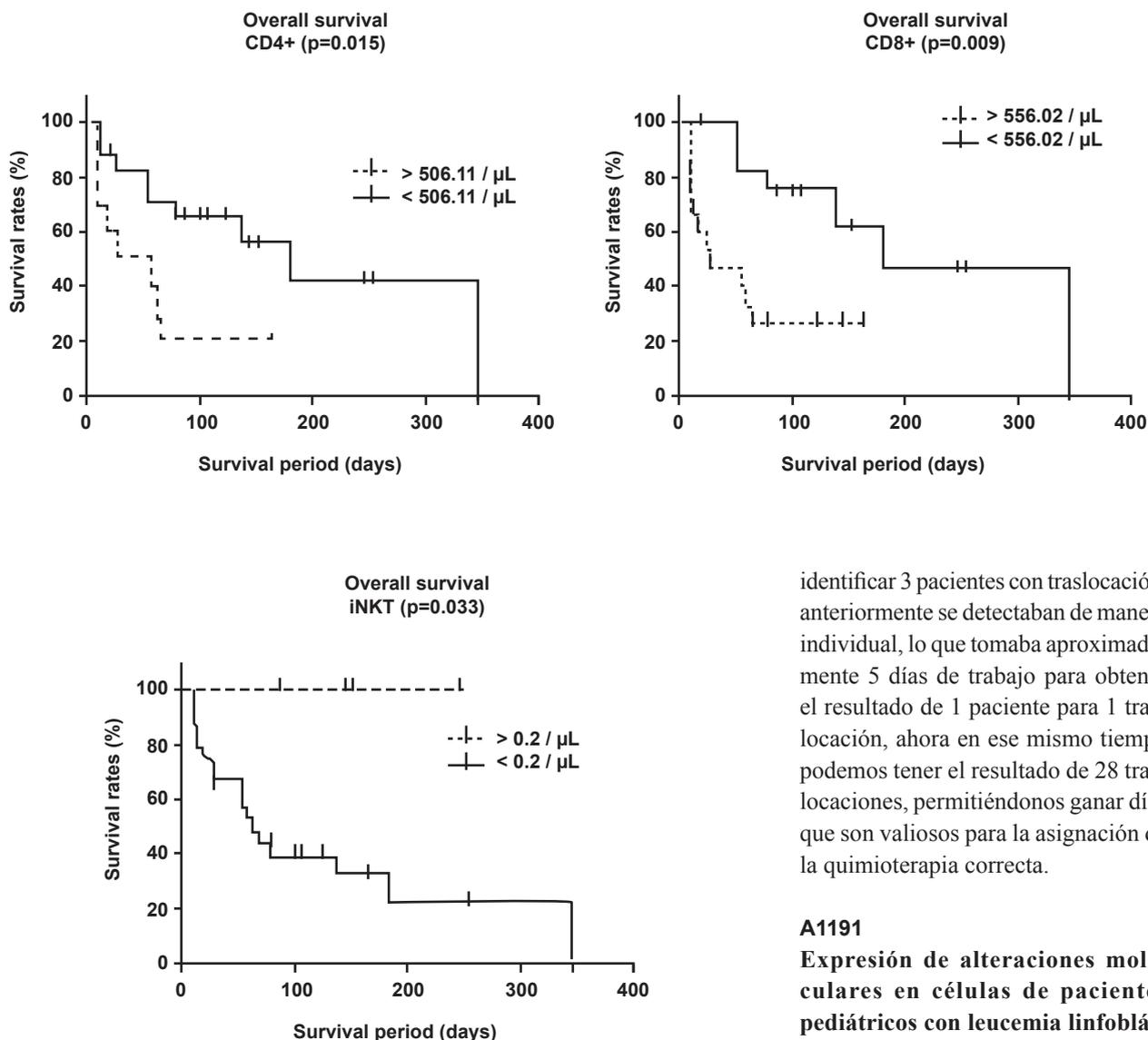
Instituto Estatal de Cancerología Dr. Arturo Beltrán Ortega

Antecedentes: las traslocaciones cromosomales identifican subtipos de leucemia y las técnicas de biología molecular como la RT-PCR permiten detectar estos rearrreglos, la mayoría de los programas de tamizaje buscan detectarlos individualmente sin embargo recientemente han presentado un ensayo de RT-PCR múltiple anidada que facilita la detección de 28 genes fusionados y más de 80 diferentes variantes de transcritos fusionados.

Objetivo: identificar mediante RT-PCR múltiple anidada cualitativa 28 traslocaciones en pacientes pediátricos con diagnóstico de leucemia aguda del Instituto Estatal de Cancerología.

Material y método: estudio de tipo descriptivo, observacional y transversal, que se llevará a cabo de Julio de 2012 a Julio de 2014 en 50 pacientes pediátricos con diagnóstico nuevo de leucemia aguda que acudan al servicio de oncopediatria del Instituto Estatal de Cancerología “Dr. Arturo Beltrán Ortega” ubicado en Acapulco, Guerrero, México. Se colectarán 5 ml de sangre periférica o médula ósea en tubos con EDTA, los leucocitos se separarán por medio de una lisis de eritrocitos utilizando la solución LE (Qiagen) de acuerdo a las instrucciones del fabricante, de estas células se obtendrá el RNA total utilizando Trizol. Para determinar las 28 traslocaciones, se utilizará el kit HemaVision HV01-28N (DNA Technology A/S) el cual consta de varias

• Situación	PG 25 N=44(%)	BFM 90 Modificado N=83%	p	RM (IC 95%)
• P.Remisión completa	10 (22.7)	53 (63.9)	0.0001	0.17 (0.07-0.41)
• P.Recaídas tempranas	35 (79.5)	34(40.9)	0.0003	5.6 (2.23-14.4)
• Total en vigilancia	16 (36.4)	65 (78.8)	0.0002	0.16 (0.06-0.38)
• Al momento				
• Tratamiento por 2 o más recaídas	5(11.3)	6(7.3)		
• Defunción	23(52.3)	12(14.4)		



etapas: a) Síntesis de cDNA b) PCR MasterI c) PCR anidada (PCR-II) d) Electroforesis en geles de agarosa de los productos de PCR-II e) PCR Split-out III f) PCR anidada (PCR-IV) g) Electroforesis en geles de agarosa al 1.5% h) Análisis e interpretación de las bandas amplificadas de acuerdo con la tabla proporcionada por el fabricante.

Resultados: a la fecha se han analizado 18 muestras de pacientes pediátricos con diagnóstico de leu-

cemia aguda, de estos, 6 presentan diagnóstico de LMA (33.33%), 5 de LLAB (27.77%) y 1 de LLAT (5.5%), 5 de leucemia bifenotípica (27.77%) Y 1 bilineal (5.55%); el rango de edad es de 0.5-16 años con un promedio de 9.3, se han identificado 3 pacientes pediátricos con traslocación (16.66%), de ellos 2 fueron de tipo t (9,22) y 1 fue t (15,17).

Conclusiones: después de hacer algunas modificaciones, fue posible

identificar 3 pacientes con traslocación, anteriormente se detectaban de manera individual, lo que tomaba aproximadamente 5 días de trabajo para obtener el resultado de 1 paciente para 1 traslocación, ahora en ese mismo tiempo podemos tener el resultado de 28 traslocaciones, permitiéndonos ganar días que son valiosos para la asignación de la quimioterapia correcta.

A1191

Expresión de alteraciones moleculares en células de pacientes pediátricos con leucemia linfoblástica aguda de estirpe B

Gutiérrez-Castellanos S¹, Figueroa-Padilla J², Pérez-Rivera E^{1,2}, Nava-Miranda J³, Cruz-Borja P³, Viveros-Sandoval ME², Herrejón M³, Chávez S³

¹ HGR No. 1 IMSS - Posgrado Facultad De Medicina UMSNH.

² División de Estudios de Posgrado, Facultad de Medicina, UMSNH.

³ Hospital Infantil de Morelia, Eva Sámano de López Mateos, Secretaria de Salud.

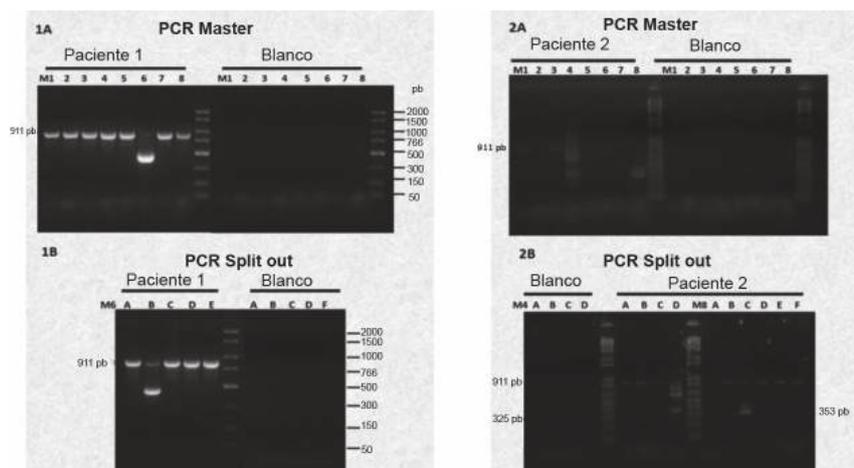


Figura 1. Geles de agarosa con muestras de los pacientes 1 y 2.

2A . Translocaciones a determinar

t(11;19) (q23;p 13.3)	t(1;11) (p32;q23)	t(10;11)	t(11,19)(q23;p13.1)
t(9;11)	t(3;21)	t(15;17)	inv(16)
t(6;11)	t(11;17)	t(x.11)	t(1;19)
t(12;21)	TAL1 ^a	t(1;11) (q21;q23)	t(9;22)
t(8;21)	t(9;12)	t(5;12)	t(12;22)
t(9;9)	t(3;5)	t(5;17)	t(3,21)
t(16;21)	t(17;19)	t(4;11)	t(6,9)

2B . Resultados obtenidos

Descripción	Resultados
Pacientes estudiados	18
Edad promedio	9.3
Niñas	10
Niños	8
Translocación	16.66%
Tipos	t(9,22) q34;q11) 1b2a2 t(9,22) q34;q11) 1e1a2 t(15,17) (q22,q12) PLM ex3 - RARA ex3, PML ex6 - RARA ex3

Figura 2. Translocaciones a determinar t tabla de resultados.

Antecedentes: en el CeNSIA del 2009 se informa que 35% de las muertes provocadas por neoplasias, se relacionaron a la leucemia linfoblástica aguda en pacientes menores de 20 años. La aplicación de técnicas de biología molecular, como la reacción

en cadena de la polimerasa acoplada a transcripción inversa (RT-PCR), permite detectar alteraciones genéticas que la citogenética convencional no es posible. Las alteraciones genéticas de mal pronóstico más frecuentes en la leucemia pediátrica, son las translo-

caciones t(9;22)(q34;q11) que genera el gen de fusión BCR-ABL, la t(4;11) (q21;q23) que genera el gen de fusión MLL-AF4 y la t(1;19)(q23;p13) que genera el gen de fusión E2A-PBX1. Por otro lado, la translocación t(12;21) (p12;q22) que genera el gen de fusión TEL-AML1, se asocia a buen pronóstico y es la alteración genética mas frecuente en niños con LLA-B, que al expresarse proporciona información de mayor probabilidad de curación en los niños.

Objetivo: analizar la expresión de los transcritos TEL/AML1, MLL-AF4, BCR/ABL y E2A/PBX en niños con leucemia linfoblástica aguda.

Material y método: a partir de muestras de médula ósea, se purificaron los leucocitos mediante lisis de glóbulos rojos, se aisló RNA mediante el método de Trizol y mediante la técnica de RT-PCR anidada, se analizaron las cuatro translocaciones mencionadas

Resultados: se analizaron 29 muestras de médula ósea, obteniendo que 7 casos (24.1%) expresaron para el gen de fusión TEL-AML1, de las cuales 2 resultaron positivas por PCR simple y 5 por PCR anidada; 3 casos (10.3%) expresaron el gen de fusión MLL-AF4, donde 2 resultaron positivas por PCR simple y 1 por PCR anidada; 2 casos (6.9%) expresaron el gen de fusión E2A-PBX1, 1 muestra resultó positivo por PCR simple y 1 por PCR anidada; un caso (3.4%) expresó el gen de fusión BCR-ABL.

Conclusiones: al detectar en más de la mitad de los casos (53.8%) la alteración molecular por RT-PCR anidada, sugerimos que es indispensable realizar la búsqueda de estas alteraciones por este método y no por la RT-PCR simple o multiplex. La aplicación de esta metodología para

la búsqueda de marcadores pronóstico en el paciente pediátrico con leucemia aguda *de novo*, permitirá diferenciar aquellos casos (TEL/AML1+) en los

cuales con menor intensidad de quimioterapia alcanzarán la remisión; en contraste con aquellos (BCR/ABL+ y MLL/AF4) que se tendrán que vigilar

más de cerca y ofrecer alternativas de tratamiento como los inhibidores de tirosin-cinasas o trasplante de médula ósea.

Presentaciones en cartel

A1001

Dosis baja de ácido transretinoico en adultos con leucemia promielocítica aguda

Ramos-Blas GJ, López-Karpovitch X, Crespo-Solís E, Aguayo-González A Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán-Universidad Nacional Autónoma de México.

Antecedentes: el tratamiento estándar de la leucemia promielocítica aguda (LPA) incluye ácido transretinoico (ATRA; 45 mg/m²) con quimioterapia. Un estudio previo evaluó ATRA a dosis bajas (25 mg/m²) y mostró eficacia clínica parecida a la dosis estándar.

Objetivo: evaluar remisión completa (RC) y supervivencia (SV) en adultos con LPA de novo expuestos a dosis baja de ATRA y daunorrubicina (DNR).

Material y método: se incluyeron pacientes con LPA diagnosticados entre 2000 y 2006. El tratamiento consistió en fase de inducción a la remisión (IR) con ATRA (25 mg/m²) más DNR (45 mg/m²) y posteriormente tres consolidaciones con ATRA (25 mg/m²) y DNR (25 mg/m²), seguido de mantenimiento por dos años con 6-mercaptopurina, metotrexato y ATRA (25 mg/m²).

Resultado: la mediana de edad de los 19 pacientes fue 31 años. El 78.9

% alcanzó RC. La mortalidad durante la IR fue 15.8 %. Cuarenta por ciento de los enfermos recayeron y todos alcanzaron segunda RC con ATRA (45 mg/m²) más quimioterapia. Con una mediana de seguimiento de 2.97 años la SV fue 57.9 %.

Conclusiones: la dosis baja de ATRA logra una tasa de RC aceptable. No se recomienda el empleo de ATRA a dosis <45 mg/m² durante la IR en adultos con LPA de novo por la alta tasa de recaída.

A1003

Mutaciones del *fms-like tyrosine kinase 3 (FLT3)* en pacientes mexicanos con leucemia aguda promielocítica de novo

Ruiz-Arguelles GJ,¹ Garcés-Eisele J,² Gómez-Almaguer D,³ Meillon L,⁴ Crespo-Solís E,⁵ Velázquez-Sánchez de Cima S,¹ Zamora-Ortiz G,¹ Coutiño R⁴

¹ Centro de Hematología y Medicina Interna, Clínica Ruiz, Laboratorios Clínicos de Puebla, Universidad Popular Autónoma del Estado de Puebla, Universidad de Las Américas Puebla.

² Laboratorios Clínicos de Puebla. Clínica Ruiz. Universidad Popular Autónoma del Estado de Puebla.

³ Hospital Universitario de Nuevo León.

⁴ Centro Médico Nacional Siglo XXI.

⁵ Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán.

Antecedentes: la activación constitutiva de *FMS-like tyrosine kinase 3 (FLT3)* por duplicación interna en tandem (ITD) o por activación de la mutación de la gasa D835X no se conoce en pacientes mestizos mexicanos con leucemia aguda promielocítica (LAP).

Objetivo: investigar la prevalencia de las mutaciones de FLT3 en pacientes mestizos mexicanos con LAP y analizar su significado pronóstico.

Material y método: se estudiaron de manera prospectiva 29 pacientes consecutivos quienes fueron ingresados de manera prospectiva en el estudio del IC-APL (*International Consortium on Acute Promyelocytic Leukemia*) de cinco instituciones del país. Se extrajo ADN genómico de sangre periférica y se empleó la reacción en cadena de la polimerasa. Para las mutaciones FLT3-ITD se empleó el GeneMapperID V.3.2 para estudiar la relación de la forma mutada sobre la forma no mutada (salvaje). Para la mutación FLT3 D835X se empleó análisis de RFLP.

Resultados: en 9 de 29 casos (31%) se encontraron mutaciones de FLT3, ITD en 8 casos y mutación D835X en un caso. La supervivencia global (SG) de los pacientes con LAP sin mutaciones de FLT3 fue de 65% a 43 meses, en tanto que la SG de aquellos quienes tuvieron mutaciones de FLT3 fue de 33% a 51 meses, siendo

esta diferencia estadísticamente significativa (log-rank c^2)

Conclusiones: en esta serie pequeña de pacientes mestizos mexicanos con LAP, la presencia de mutaciones de FLT3 parece tener significado pronóstico y se asoció con menor supervivencia global.

A1005

La expresión de CD20 en los blastos de pacientes mestizos mexicanos con leucemia aguda linfoblástica *de novo* es frecuente pero no tiene significado pronóstico

Ruiz-Arguelles GJ¹, Solano-Genesta M², Tarin-Arzaga LDC², Velasco-Ruiz P², Lutz-Presno J³, Gonzalez-Llano O², Mancias-Guerra C², Rodriguez-Romo L², Ruiz-Delgado GJ¹, Jaime-Perez JC², Gomez-Almaguer D²

¹ Centro de Hematología y Medicina Interna, Clínica Ruiz, Laboratorios Clínicos de Puebla, Universidad Popular Autónoma del Estado de Puebla, Universidad de las Américas Puebla.

² Hospital Universitario de Nuevo León, ³ Laboratorios Clínicos de Puebla, Clínica Ruiz, Universidad Popular Autónoma del Estado de Puebla.

Antecedentes: las leucemias agudas linfoblásticas (LAL) pueden tener blastos que expresan o no el antígeno CD20. En México no se conoce la frecuencia de expresión de este antígeno ni su significado pronóstico

Objetivo: analizar la frecuencia de expresión de CD20 en blastos de pacientes mexicanos con LAL y su significado pronóstico

Material y método: se analizó la expresión de CD20 en 143 pacientes mestizos mexicanos con LAL de precursores B de nuevo diagnóstico, estudiados y tratados en dos institu-

ciones, y se calculó la supervivencia de aquellos con blastos que expresaban o no este antígeno.

Resultados: el antígeno CD20 se identificó en 87 de 143 pacientes con LAL (61%). No se encontró correlación entre la expresión de CD20 y la edad, la cuenta de leucocitos al diagnóstico ó anomalías citogenéticas. A pesar de que los paciente con LAL y expresión de CD20 tenían una tendencia hacia un peor pronóstico, no hubo una diferencia significativa entre pacientes con ó sin la expresión del antígeno. La supervivencia a 3 años fue de 65% vs. 82% ($p=0.14$) y la incidencia de recaídas fue de 36% vs. 18% ($p=0.3$) en pacientes pediátricos, 51% vs. 53% ($p=0.31$) y 35% vs. 38% ($p=0.6$ en adultos, respectivamente).

Conclusión: la expresión de CD20, parece ser mas común en pacientes mexicanos con LAL *de novo* de precursores B, mas alta que en la población caucásica y carece de valor pronóstico.

A1010

La leucemia aguda en viernes... ¿es un mito o una realidad?

Ruiz-Arguelles GJ¹, Velázquez-Sánchez de Cima S², Zamora-Ortiz G³

¹ Centro De Hematología y Medicina Interna, Clínica Ruiz, Laboratorios Clínicos de Puebla, Universidad Popular Autónoma del Estado de Puebla, Universidad de Las Américas Puebla.

² Centro de Hematología y Medicina Interna, Clínica Ruiz, Universidad Popular Autónoma del Estado de Puebla.

³ Centro de Hematología y Medicina Interna, Clínica Ruiz, Universidad de las Américas Puebla.

Antecedentes: se ha señalado que los pacientes con leucemia aguda (LA)

se presentan más frecuentemente los viernes que otros días de la semana. En un grupo de 197 pacientes con LA mieloblástica, WILOP et al, en un hospital público en Alemania, mostraron que los pacientes llegaban al hospital más frecuentemente los viernes. (Blood 2010;115:912)

Objetivo: analizar si en México las LA se presentan en efecto más frecuentemente en viernes que en otros días de la semana.

Material y método: se analizaron los expedientes de 675 pacientes consecutivos con LA recibidos en una sola institución en un período de 30 años, definiendo el día de la semana en que se presentaron para recibir atención médica.

Resultados: 155 pacientes se presentaron en lunes, 134 en martes, 132 en miércoles, 123 en jueves, 109 en viernes, 17 en sábado y 5 en domingo. El análisis estadístico de esta distribución por medio de la prueba de la *chi* cuadrada muestra que la distribución es totalmente aleatoria de lunes a viernes ($p = 0.06$), y significativamente menor en sábados y domingos ($p > 0.001$). El 16% de los pacientes con LA fue recibido en viernes.

Conclusiones: nuestros resultados indican que en nuestra experiencia, los casos de LA no se presentan más frecuentemente en viernes que en otros días hábiles de la semana.

A1026

Percepción de los pacientes con neoplasias hematológicas ante un posible cambio en la administración de su quimioterapia intravenosa a la vía oral

Cantú-Rodríguez OG, Hawing-Zarate JA, Sánchez-Cárdenas M, Gutiérrez-Aguirre CH, Gómez-Almaguer D Hospital Universitario, UANL.

Antecedentes: ante la eventual aparición de nuevos fármacos orales, surge la posibilidad de un cambio del paradigma en el tratamiento y con ello la formación de prejuicios en los pacientes; de manera que el paciente pudiera asumir que con la prescripción de sólo medicamentos vía oral estamos dando un tratamiento inferior.

Objetivo: conocer la percepción de los pacientes con neoplasias hematológicas con respecto a la comparación entre quimioterapia intravenosa (QI) y quimioterapia oral (QO).

Material y método: se aplicó una encuesta de 12 ítems usando una Escala Linear Análoga (ELA) a pacientes que cursan con esquemas de QI. Se tomaron datos demográficos y número de ciclos de QI al momento de la aplicación del cuestionario.

Resultados: el cuestionario se aplicó a un total de 42 pacientes, de los cuales sólo 37 lo contestaron completamente y fueron incluidos en el análisis (18 mujeres y 19 hombres), mediana de edad 44 años (16-78). El 40.5% respondió que la QO pudiera ser mejor para ellos comparado con QI, el 43.2% creen que la QO pudiera hacerlos sentir menos enfermos; 20 pacientes (54.1%) consideran que los efectos adversos de la QO serían menores que con QI. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en relación a edad, sexo, y ocupación. Al preguntarle a los pacientes qué sentirían si iniciáramos QO en sustitución del régimen intravenoso, las 2 respuestas más comunes fueron: miedo y alivio ambas con 32.4%. A mayor número de ciclos de QI los pacientes consideraron que la QO es mejor, que puede hacerlos sentir menos enfermos y que ayudaría a afrontar mejor su enfermedad,

($p < 0.001$). En contraste, se preocuparían más de tomar incorrectamente sus pastillas, ($p < 0.001$). De igual forma los pacientes con menos de 5 ciclos de QI consideran menos efectivos los fármacos orales con respecto a los que recibieron más de 5 ciclos ($p = 0.002$), al mismo tiempo que los pacientes con más de 6 años de escolaridad asocian una mayor preocupación de tomar sus pastillas incorrectamente ($p = 0.014$).

Conclusiones: aunque la QO es una opción atractiva en el futuro para los pacientes hematológicos, nuestros datos sugieren la formación de prejuicios en torno a esta vía de administración que pudieran afectar el apego y la eficacia del tratamiento. Es necesario continuar ampliando la muestra poblacional para dar mayor solidez a estos resultados y otorgar un enfoque que ayude a disolver prejuicios en relación a los fármacos orales.

A1027

Impacto del polimorfismo C677T del gen MTHFR en la evolución de los pacientes pediátricos con leucemia linfoblástica aguda

Villarreal-Martínez L, Martínez-Garza LE, Nuño-Vázquez LM, Gómez-de León A, Mancías-Guerra C, Ríos-Solis JE, Ramírez-Cázares AC, López-Miranda A, García-Sepúlveda R, Aguirre-Fernández GC, Gómez-Almaguer D, González-Llano O

Universidad Autónoma de Nuevo León.

Antecedentes: la metilentetrahydrofolato reductasa (MTHFR) es una enzima clave en el metabolismo del ácido fólico. Se ha descrito un polimorfismo de importancia clínica en el gen MTHFR que codifica para esta enzima, denominado C677T. El

primero resulta en la sustitución de alanina por valina en el codón 429. Los alelos variantes provocan una disminución en la actividad de la enzima in vitro y se ha sugerido que pueden tener un rol en el desarrollo de enfermedades neoplásicas como la leucemia linfoblástica aguda.

Objetivo: analizar el impacto de este polimorfismo en la evolución clínica de pacientes con esta enfermedad.

Material y método: se determinó la presencia del polimorfismo C677T en el gen MTHFR de 50 pacientes menores de 16 años de edad diagnosticados con leucemia linfoblástica aguda en el Servicio de Hematología del Hospital Universitario "Dr. José Eleuterio González". La presencia de los polimorfismos se determinó mediante reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real.

Resultados: de los 50 pacientes analizados, la mitad fueron hombres, con una mediana de edad de 5 años (rango 1-15 años). Al realizar el análisis del gen MTHFR, 23 pacientes presentaron el polimorfismo CT (52%), 12 pacientes TT (24%) y 15 pacientes CC (30%). Las poblaciones entre ambos grupos fueron homogéneas en cuanto a sexo ($p = 0.9$), edad ($p = 0.8$) y grupo de riesgo ($p = 0.3$). La mayoría de los pacientes (96%) alcanzaron la remisión morfológica completa al terminar la inducción a la remisión. Dieciséis pacientes presentaron una recaída, siendo el sitio más común el sistema nervioso central ($n = 13$) sin diferencias en la supervivencia libre de recaída ($p = 0.2$) de acuerdo a los polimorfismos presentados en los pacientes. Asimismo, la supervivencia global fue similar ($p = 0.7$) independientemente de los alelos presentes ya que sólo dos pa-

cientes fallecieron, uno en el grupo CT y otro en CC. La mediana de seguimiento fue de 38 meses.

Conclusiones: aunque el polimorfismo C677T se ha relacionado con el desarrollo de LLA éste no pareciera tener impacto sobre el pronóstico de estos pacientes.

A1028

Infiltración al sistema nervioso central en pacientes con leucemia linfoblástica aguda

Gómez-De León A¹, Tarín-Arzaga L¹, González-Llano O¹, Gómez-Almaguer D¹

¹ Universidad Autónoma De Nuevo León.

² Servicio de Hematología, Hospital Universitario Dr. José Eleuterio González, Universidad Autónoma de Nuevo León.

Antecedentes: la recaída al sistema nervioso central (SNC) ha permanecido como una limitante para alcanzar la cura en pacientes con leucemia linfoblástica aguda, la recaída en este sitio es responsable del 30-40% de las recurrencias en adultos y niños, ocurriendo en el 5% de todos los pacientes con este diagnóstico.

Objetivo: en este estudio analizamos a largo plazo la evolución de pacientes con esta recaída, con la intención de definir si la terapia “moderna” en estos últimos 5 años tiene un impacto positivo en el desenlace de los pacientes.

Material y método: los pacientes recibieron terapia convencional, misma que incluye profilaxis del SNC, basado en quimioterapia intratecal, comenzando en los primeros 8 días pos-diagnóstico. Se excluyeron pacientes quienes no llevaron el seguimiento en nuestra institución. El

diagnóstico de infiltración al SNC se definió como la presencia de ≥ 5 leucocitos/mcL en el LCR con presencia de blastos por morfología.

Resultados: se estudiaron 24 pacientes, con una edad mediana de 16 años (rango 1-62 años), 8 mujeres y 16 hombres. Al diagnóstico, los pacientes presentaron cuenta leucocitaria mediana de 22.83 (0.529-418.38) x 10³/uL. Tres pacientes presentaron infiltración del SNC al diagnóstico. El inmunofenotipo más frecuente fue B-común en 13 pacientes (54.2%), seguido de pre-B en 8 casos (33.3%), tipo T en 2 (8.4%) y B-maduro en el caso restante. En 6 pacientes se encontró el gen quimérico BCR/ABL. La mayoría de los pacientes (95.8%) alcanzaron la remisión morfológica completa al día 36, sólo en 1 caso la enfermedad fue refractaria al tratamiento. Dos pacientes habían presentado una recaída previa a médula ósea. La mediana de tiempo del diagnóstico a la recaída fue de 15.8 meses (3.7-43.7). La recaída al SNC ocurrió de manera aislada en el 75% de los casos (n=18) y simultáneamente en otras áreas, principalmente la médula ósea, en los casos restantes. Todos recibieron quimioterapia intratecal semanal hasta remisión y quimioterapia sistémica, además de radioterapia al SNC y canal espinal en 9 casos. La mediana de supervivencia posterior a la recaída fue de 15.3 meses (IC 95% 4.49 – 26.2).

Conclusiones: los pacientes que desarrollan una recaída al SNC tienen un pronóstico sombrío. El diagnóstico más temprano, con un método más sensible como la citofluorometría, además de un tratamiento más agresivo orientado hacia quimioterapia intensiva, radioterapia temprana y trasplante de médula ósea, pueden

ofrecer una opción de rescate y eventual curación.

A1043

Supervivencia a cuatro años en pacientes pediátricos con leucemia linfoblástica aguda. Experiencia en un centro de tercer nivel

Reyes-Zepeda NC, De Diego-Flores-chapa J, Flores-Villegas V, Mar-Aldana R

Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, ISSSTE.

Antecedentes: los avances en el tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda (LLA) en las últimas cuatro décadas permitieron el incremento de la supervivencia del 10% al 85% a 5 años, aunque el pronóstico de la leucemia mieloide aguda (LMA) es más bajo, alrededor del 50% de supervivencia a 5 años. Sin embargo en países en desarrollo este porcentaje es más bajo, en promedio 40% para LLA. Las principales causas son bajo nivel socioeconómico, estado nutricional y mortalidad secundaria a infecciones. En México existe una mayor proporción de pacientes catalogados como riesgo alto, lo que influye en la supervivencia.

Objetivo: conocer la supervivencia general y el porcentaje de recaídas en pacientes pediátricos con LLA y LMA en un centro de tercer nivel.

Material y método: de 2009 a la fecha se incluyeron 126 pacientes con diagnóstico de leucemia, los pacientes con LLA fueron tratados con el protocolo de New York y con LMA con el del grupo BFM. Sesenta y ocho pacientes (54%) fueron del sexo masculino, edad media de 7 años (3 meses - 14 años), 104 pacientes (82%) tenían el diagnóstico de LLA,

16 (12%) LMA, 4 (3%) leucemia promielocítica, 2 (1.5%) linfoma linfoblástico.

Resultados: de los pacientes con LLA, uno pidió su alta voluntaria previo al inicio de tratamiento y uno fue dado de alta con manejo paliativo por alteraciones neurológicas. Fueron catalogados de riesgo bajo 18%, intermedio 19%, alto 48.1% y muy alto 14.9%. 10 pacientes (9.6%) fallecieron durante la inducción a la remisión. De los 20 pacientes con LMA, uno se dio de egreso con manejo paliativo por síndrome de Down, dos (10%) fueron refractarios al tratamiento, 5 (26%) fallecieron en la inducción a la remisión. En el grupo de LLA, de los 94 pacientes, el 100% alcanzaron remisión, 29 (31%) presentaron algún tipo de recaída, 17 pacientes (18.2%) en médula ósea (MO), 7(7.5%) en sistema nervioso central (SNC), 4 (4.3%) combinada en MO y SNC y 1(1%) extramedular en mediastino. En el grupo LMA 4 pacientes (30%) presentaron recaída, 3 en MO y 1 en MO y SNC.

Las gráficas de Kaplan Meier de supervivencia de acuerdo al tipo de leucemia y recaída se muestran en la figura 1 y respectivamente.

Conclusiones: la supervivencia general es de alrededor del 50%, por arriba del promedio reportado en países en desarrollo, aún es necesario mejorar las técnicas de biología molecular, estratificación, medidas de soporte y manejo para mejorar la supervivencia de nuestros pacientes.

A1044

Impacto del atraso de la quimioterapia en el resultado de la enfermedad mínima residual en pacientes pediátricos con leucemia linfoblástica aguda de linaje B

Perez-Rivera E¹, Gutiérrez-Castellanos S², Miranda-Nava J³, Cruz-Borja P¹, Herrejón-Carmona M¹, Chávez-Gallegos S¹

¹ Hospital Infantil De Morelia, Universidad Michoacana De San Nicolás De Hidalgo.

² Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo, División de Estudios de Posgrado.

³ Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo.

Antecedentes: la leucemia linfoblástica aguda (LLA) es el cáncer más frecuente en pediatría. La enfermedad residual mínima (ERM) es la cantidad de células leucémicas que persisten al término de las distintas fases del tratamiento. En México es poca la información de la ERM por lo que la asociación entre el nivel de ERM y la respuesta al tratamiento generará conocimiento para la toma de decisiones en el tratamiento de la leucemia.

Objetivo: cuantificar la ERM en los días +15 y +35 posquimioterapia de inducción a la remisión y su asociación clínica y hematológica.

Material y método: estudio clínico, prospectivo, observacional y longitudinal que incluye pacientes con diagnóstico de LLA que ingresaron del 1 de septiembre de 2011 al 30 de noviembre de 2012. Incluyen cincuenta pacientes, se midió ERM por citometría de flujo al día +15 y +35 de la quimioterapia de inducción.

Resultados: cincuenta y un pacientes; masculino 32 (62.7%), femenino 19 (37.3%). La media de aplicación del esquema de inducción; 42 días, rango; 28 a 56 días. La ERM día +15, >1%; (31.8%), 0.01% a 1%; 10 (47.4%) y <0.01%; 5 (22.7%). Al día

+35 >1%; 2 (6.2%), 0.01 a 1%; 18 (56.2%), <0.01%; 12 (37.5%).

Conclusiones: el resultado de la cuantificación al día +15 es similar a lo reportado en grupos internacionales, sin embargo el resultado de la toma al día +35 resulta muy bajo. Se aprecia que se afecta la intensidad de la dosis al prolongarse los días de aplicación de la quimioterapia, particularmente en la tercera semana de aplicación como sucedió en nuestro grupo, lo que probablemente está relacionado con el porcentaje de células neoplásicas aisladas.

A1046

Caracterización de las vías de señalización de autorrenovación de precursores de leucemia linfoblástica aguda

Colli-Magaña D,¹ Chávez-Carreño A², Ángeles-Chimal JS¹, Cañedo-Dorantes L¹, Santa-Olalla-Tapia J¹

¹ Universidad Autónoma del Estado De Morelos.

² Hospital del Niño Morelense.

Antecedentes: la leucemia aguda linfoblástica (LAL) es la más frecuente en niños a nivel mundial, los tratamientos actuales consiguen una remisión del 85%, observando 22% de recaídas en un lapso de 3 a 5 años. El proceso de recaídas pudiera tener su origen en una célula troncal leucémica, la cual no es afectada por tratamientos actuales al tener capacidad de autorrenovación, la cual es normalmente regulada por vías de señalización tales como Notch y Wnt.

Objetivo: identificar la vía de autorrenovación predominante en células precursoras en pacientes con LAL.

Material y método: se realizó inmunofenotipificación por citometría

de flujo de muestras de Médula Ósea (M.O.); Posteriormente se aisló la fracción leucocitaria por buffer de lisis de eritrocitos; Se procedió a realizar la lisis leucocitaria con trizol y extracción de RNA con fenol-cloroformo. Se sintetizó el DNA complementario (cDNA) por reacción de retrotranscripción, el cual fue empleado para identificar los genes blancos de las vías de autorrenovación de interés (Hes-1 y Wnt-3a) por Reacción en Cadena de la Polimerasa (PCR).

Resultados: no se observó expresión de Hes-1 en las 7 muestras control, mientras que 7 muestras de 14 totales de LAL mostraron positividad a Hes-1, lo cual representa un 50% de las muestras evaluadas. En 2 casos se observó expresión de Hes-1 al inicio del diagnóstico, sin embargo 2 meses posteriores al tratamiento la positividad se pierde y una de ellas muestra viraje de fenotipo hacia el linaje mielóide/monocítico. De las 7 muestras restantes negativas a Hes-1, una mostró un 1.3% de blastos, siendo inicialmente diagnosticada como LAL pre-B CD10+ con posterior recaída en M.O., SNC y viraje a LAM. No se detectó la expresión del marcador Wnt3a en pacientes con LAL y en muestras control, lo cual es comparable con lo encontrado por Memarian et al (Marzo, 2012) quienes reportan una expresión nula del gene wnt3a tanto en 71 casos de LAL como en voluntarios sanos.

Conclusiones: Hes-1 está expresado en muestras de pacientes con LAL, en recaídas a médula ósea, diagnóstico nuevo y muestra sensibilidad al tratamiento en 2 casos de LAL; Mientras que Wnt-3a no se observa expresado en pacientes con LAL. El estudio de estas vías aporta bases científicas para

entender los mecanismos de transformación, con el fin de identificar nuevos biomarcadores empleados como factores pronóstico y blancos terapéuticos, lo cual es crítico para desarrollar y aplicar terapias específicas y evitar la aparición de recaídas.

A1060

Estandarización de la metodología de detección de la enfermedad residual mínima por citometría de flujo en pacientes pediátricos diagnosticados con LAL tipo b del INP
Mujica-Guzmán F, Romero-Guzmán LT, Mendoza-González F, Medina-Torres EA, Romero-López V, Sarabia-Cruz M, Paredes-Aguilera R
Instituto Nacional de Pediatría.

Antecedentes: los avances en quimioterapia, radioterapia y en el trasplante de precursores hematopoyéticos han mejorado de forma considerable las posibilidades de supervivencia de los niños afectados con LAL-B, sin embargo, el riesgo de recaída continúa siendo un obstáculo para la recuperación del paciente. Por lo tanto, la detección de enfermedad residual mínima (EMR) por Citometría de Flujo (CMF) constituye un procedimiento de gran interés con el objeto de adecuar los requerimientos terapéuticos, observar la respuesta temprana al tratamiento y predecir posibles recaídas al término del tratamiento remisión-inducción.

Objetivo: estandarizar la técnica de CMF para la detección de la enfermedad residual mínima en pacientes pediátricos del INP diagnosticados con LAL de precursores B.

Material y método: se emplearon muestras de aspirado de médula ósea (AMO) de niños de recién diagnóstico

con LAL tipo B, sangre periférica de sujetos sanos, anticuerpos monoclonales de superficie: CD10FITC, CD38PE, CD45ECD, CD34PC5 y CD19PC7. La sensibilidad del método se determinó mediante diluciones seriadas (1:10 hasta 1:105) de AMO con sangre periférica, además se realizaron dos controles, positivo (AMO con LAL-B) y negativo (AMO de sujeto sano). Se realizó el marcaje de las células, presentes en las diluciones, con los anticuerpos seleccionados, se analizaron en el citómetro de flujo y se adquirieron 300 000 y 500 000 eventos. Finalmente se realizó un análisis de regresión lineal y correlación entre el número esperado de células y el número de células detectadas.

Resultados: en el análisis de linealidad y correlación entre al número esperado y detectado de blastos, se encontró un valor de $r^2=0.9988$ (figura 1), con lo que se demuestra que la exactitud y precisión del método son aceptables. Respecto a la sensibilidad del equipo se evidenció una detección mayor al 80%, con una sensibilidad de 1/104 adquiriendo 300 000 eventos y del 90% cuando se adquieren 500 000 eventos observándose en estos últimos una menor dispersión de los datos (figura 2). Se observó que el marcador CD38 se expresa débilmente, y CD10 se sobre-expresa en blastos leucémicos de tipo B.

Conclusiones: utilizando citometría de flujo se pudo detectar un blasto en 10 000 células normales cuando se analizaron al menos 500 000 eventos. Con la combinación de anticuerpos elegida (CD10FITC, CD38PE, CD45ECD, CD34PC5 y CD19PC7), se pueden diferenciar las células de AMO normal y células leucémicas, destacando en estas últimas la expresión débil de CD38 y sobreexpresión de CD10.

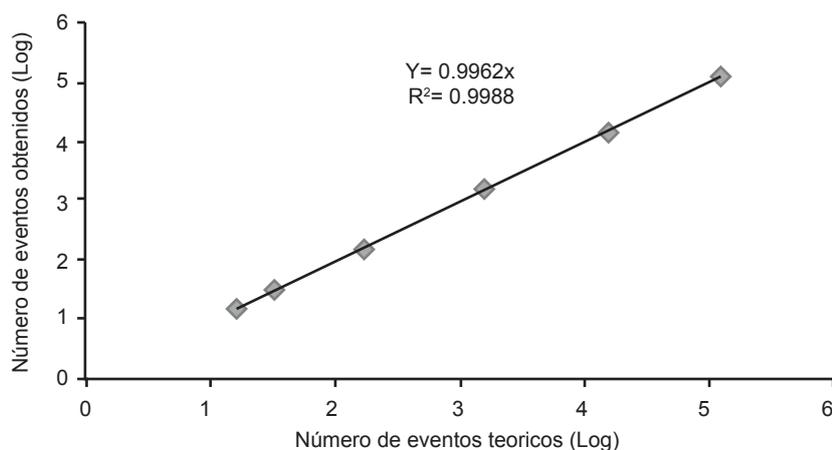


Figura 1. Gráfico de linealidad

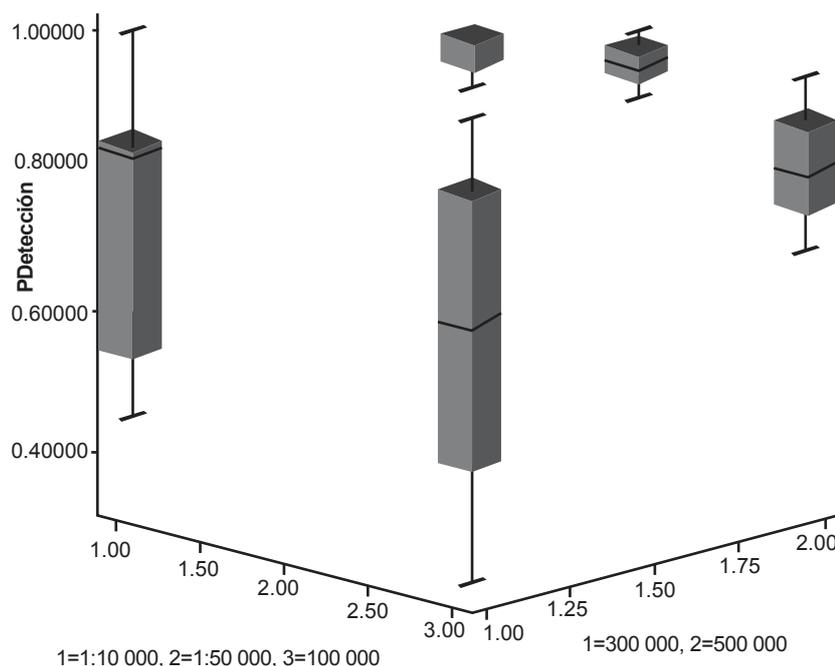


Figura 2. Gráfico de dispersión de porcentajes de detección

A1068

Utilidad de XCL1 como marcador pronóstico en leucemia linfoblástica aguda

Flores-Jiménez JA, Gutiérrez-Aguirre CH, Rosas-Taraco AG, Salazar-Riojas R, Cantú-Rodríguez OG, González-Llano O, Jaime-Pérez JC, López-Silva

LJ, Sánchez-Cárdenas M, Gómez-Almaguer D

Universidad Autónoma de Nuevo León.

Antecedentes: cada año, aproximadamente 256.000 niños y adultos de

todo el mundo desarrolla una forma de leucemia, y 209.000 morirán por su causa. Algunos estudios han evaluado la relación entre la concentración de citocinas y el pronóstico de la Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA). XCL1 (linfotactina) es una quimioquina que pertenece a una subfamilia llamada C o ? con una sola cisteína en el residuo N-terminal. Se ha encontrado expresión del mRNA del receptor de XCL1 (XCR1) en linfocitos T y B y relacionados con neoplasias hematológicas. Por estas razones, XCL1 podría ser un marcador de pronóstico en pacientes con LLA.

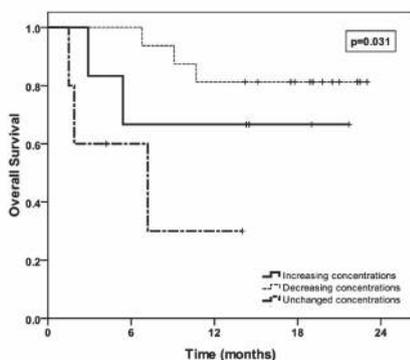
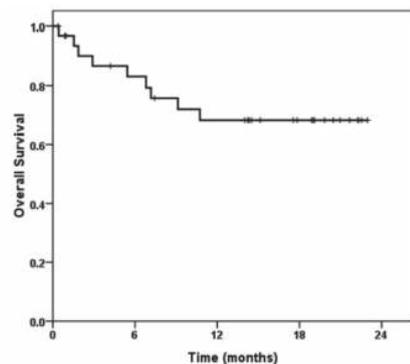
Objetivo: demostrar que la linfotactina (XCL1) es un marcador pronóstico en pacientes con Leucemia Linfoblástica Aguda.

Material y método: se incluyeron prospectivamente los pacientes recién diagnosticados con LLA en el Departamento de Hematología del Hospital Universitario "Dr. José Eleuterio González" entre diciembre-2010 y enero-2012, que no hubieran recibido tratamiento, independientemente del subtipo o el inmunofenotipo. Se registraron los datos clínicos, concentración de blastos en sangre periférica y médula ósea, inmunofenotipo, estudio citogenético en médula ósea, niveles de hemoglobina y hematocrito, niveles de DHL y la concentración de XCL1 y otras citocinas (IFN α 2, IFN, IL-1 α , IL-1 β , IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, IL-8, IL-9, IL-10, IL-15, TNF α) el momento del diagnóstico, después de la inducción y después de la consolidación. Todos los pacientes fueron sometidos a quimioterapia de acuerdo al grupo etario y ajustada al riesgo.

Resultados: se incluyeron 33 pacientes, 19 (58%) eran hombres

y 14 mujeres (42%). La mediana de edad fue de 21 años (1-78). Veinte y nueve (88%) presentaron LLA-B, 3 (9%) LLA-T y 1 (3%) LLA pre B. La remisión completa después del tratamiento de inducción se obtuvo en el 59% de los pacientes con enfermedad mínima residual (EMR) negativa. La supervivencia global (SG) fue de 72%, con una mediana de seguimiento de 14 meses. Se observó mejor respuesta al tratamiento en pacientes cuyos niveles de XCL1 iban disminuyendo, al compararse con los niveles basales se encontró una diferencia estadísticamente significativa $p = 0,039$ y $p = 0,008$, post inducción y consolidación respectivamente. No se encontró asociación entre otras citocinas y la respuesta al tratamiento o la mortalidad.

Conclusiones: en la mayoría de los pacientes se encontraron niveles



elevados de XCL1 al diagnóstico y la elevación progresiva de XCL1 a lo largo del tratamiento se relaciono con peor pronóstico, esto pudiera ser útil como marcador pronóstico

A1069

Evaluación de un método modificado de punción lumbar en pacientes con neoplasias hematológicas

Flores-Jiménez JA, Gutiérrez-Aguirre CH, Sánchez-Cárdenas M, Cantú-Rodríguez OG, Jaime-Pérez JC, Sosa-Cortez AC, Gómez-Almaguer D
Universidad Autónoma de Nuevo León.

Antecedentes: la punción lumbar (PL) es un procedimiento diagnóstico y terapéutico utilizado regularmente en las enfermedades hematológicas. Para su realización la mayoría de las veces se incluye el uso de guantes estériles, gasas, mascarillas, kit para punción lumbar, raquimanómetro, parches de anestesia, un quirófano y hasta fluoroscopia o ultrasonido. A pesar de estas medidas, las complicaciones infecciosas graves se producen en torno al 1% de los casos, mientras que las no infecciosas hasta en el 19%. En países como México la optimización de los recursos económicos es esencial, por lo que se desarrolló un método modificado para reducir los costos en la realización de la PL.

Objetivo: determinar la seguridad de un método modificado de punción lumbar y estimar los costos asociados al mismo en pacientes con malignidades hematológicas.

Material y método: se analizaron de manera retrospectiva los procedimientos de PL realizados en el Departamento de Hematología del Hospital Universitario de julio de 2008-julio 2010. Posteriormente,

se estudió de forma prospectiva las complicaciones y el costo asociado a la PL entre agosto 2010 y enero 2011 en pacientes con neoplasias hematológicas usando un “método modificado” que consiste en colocar al paciente en posición fetal, realizar la asepsia en la región lumbar, el uso de guantes estériles, lidocaína al 1% y aguja Quincke 22, sin el uso de campos estériles, cubrebocas, parches anestésicos o sala de quirófano. La punción lumbar se llevó a cabo en un área ambulatoria sin campana de flujo laminar.

Resultados: de manera retrospectivamente, se incluyeron 1666 PL en la que no se documentaron complicaciones infecciosas en el período estudiado, el 16% de las punción lumbar se consideraron traumáticas. En el análisis prospectivo se incluyeron 385 punción lumbar en las cuáles no se presentaron complicaciones infecciosas durante los primeros 2 a 7 días; sólo 2 pacientes presentaron fiebre (0,5%) no asociada a la punción lumbar y 10 (2,5%) tenían cefalea, el 11.9% de las punciones fueron traumáticas. Dichos resultados son muy similares a los reportados en otros centros utilizando el método tradicional. El costo estimado de cada procedimiento utilizando el método tradicional fue de \$423 dólares, con el uso de ultrasonido sería de \$663 USD y 693 USD con fluoroscopia. El costo final con el “método modificado” fue de 33 USD.

Conclusiones: el método modificado de punción lumbar utilizado en este estudio para el diagnóstico o tratamiento de enfermedades hematológicas es seguro para el paciente y representa un ahorro considerable de recursos económicos.

A1070**Eficacia y seguridad del deferasirox en la reducción de la ferritina sérica y transaminasas, en pacientes con leucemia aguda en remisión que reciben quimioterapia intensiva**

López-Hernández MA, Pérez-Zúñiga JM

CMN 20 de Noviembre, ISSSTE.

Antecedentes: los programas de quimioterapia (QT) para leucemia aguda, implican apego a la dosis y puntualidad en su calendarización. La elevación de transaminasas (AST+ALT), interpretada como hepatotoxicidad a QT, frecuentemente retrasan su aplicación o motivan reducción de dosis. La hemosiderosis, secundaria a transfusiones de unidades de glóbulos rojos (UGR), también ocasiona elevación de las transaminasas y es susceptible de control con deferasirox.

Objetivo: averiguar la eficacia del deferasirox en la reducción de ferritina sérica (FS) y su relación con el nivel de AST+ALT, en pacientes multitransfundidos, con leucemia aguda en remisión, en tratamiento con QT intensiva.

Material y método: estudio experimental, longitudinal, prospectivo y no aleatorio. Se incluyeron: mayores de 15 años, con diagnóstico de leucemia aguda en remisión completa incluidos en un programa de QT intensiva, AST+ALT >90 UI/L y FS >1,000 ng/mL. Se estudiaron: UGR transfundidos, AST+ALT, fosfatasa alcalina (UI/L), deshidrogenasa láctica (DHL) U/L, bilirrubinas (mg/dL), proteínas séricas (g/dL) y creatinina (mg/dL). El deferasirox, a 30 mg/kg/día; se suspendió si la FS redujo <1'000. Las variables fueron evaluadas mensualmente. Se indagaron eventos adversos.

Resultados: se incluyeron 20 pacientes. El sexo predominante fué el masculino (13/7); la edad 35 (16-64); las leucemias agudas fueron linfoblástica, mieloblástica y de linaje mixto (13, 5, 2). La cifra inicial de AST + ALT fue de 96 (69-838) y la final 89 (32-178). La cifra inicial de FS fue 3'783 (1825-8679), la final 1637 (302-3226). Las UGR al iniciar el estudio: 6 (4-11). La DHL inicial fue 286 (302-3226). Todos estos cambios bioquímicos fueron significativos ($p < 0.0001$). Los restantes carecieron de significancia. El índice de correlación entre AST+ALT y FS fue 0.58 ($p=0.01$). Los eventos adversos fueron náusea y diarrea en 5 pacientes. Se calificaron como moderados o leves. En ninguno se suspendió el deferasirox. Otro paciente tuvo aumento de creatinina hasta 1.4; Se interrumpió dos semanas el quelante; se reanudó a 20 mg/kg/día. Continúa tomándolo.

Conclusiones: la elevación de AST+ALT se relaciona al de FS. El deferasirox reduce la FS y hay disminución de AST+ALT. Estos hallazgos son útiles para evitar reducir QT por supuesta toxicidad hepática de la misma.

A1077**Respuesta y evolución clonal a tratamiento con lenalidomida en síndrome mielodisplásico con delección 5Q**

Velázquez-Ferrari MA, Torres Made-Made LM, Rico-Curiel E

Hospital Ángeles del Carmen.

Antecedentes: la delección 5q- se presenta 10-20% como única anomalía cariotípica o combinada con otras anomalías cromosómicas. La mitad de los casos tienen delección entre las bandas 5q13 y 5q33.

Objetivo: el tratamiento con Lenalidomida tiene impacto en el curso de la enfermedad por su actividad como agente inmunomodulador y anti-angiogénico, actuando sobre múltiples blancos para inhibir la expansión del clon -5q buscando su eliminación.

Material y método: mujer de 63 años, antecedentes de HAS y rinitis alérgica severa. Admitida por astenia y disnea de 3 meses de evolución. Exploración física: palidez generalizada y soplo sistólico multifocal. Serie hemática con Hb 3.4, Hto 10.7, VCM 111, Plaquetas 216, Leucocitos 8.6 y neutrófilos 54%, con

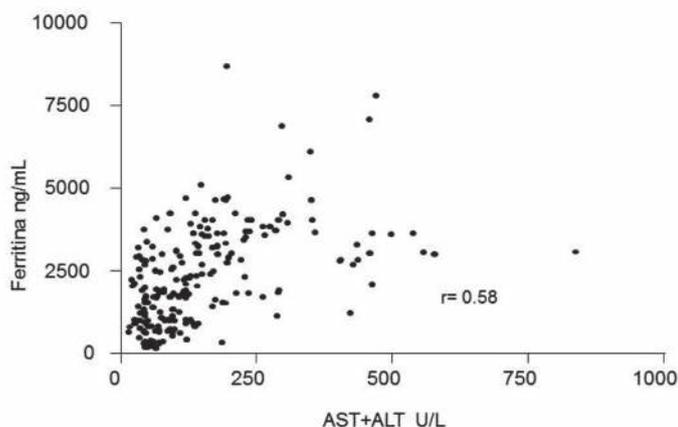


Figura 1. Coeficiente de correlación entre ferritina sérica y transaminadas ($p=0.01$)

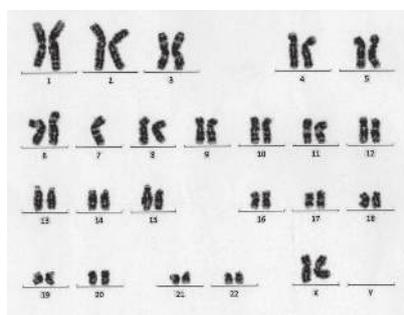
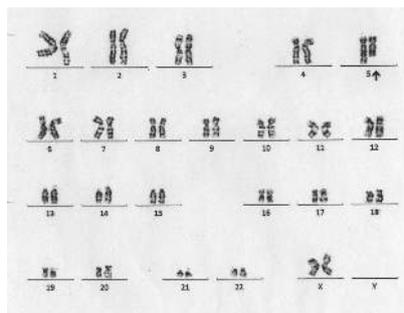
índice de reticulocitos corregido 0.95, ferritina elevada y otras pruebas normales o negativas. Biopsia de médula ósea hipocelular leve negativo para infiltración neoplásica, la citogenética reporto alteración 5q-trisomía 21 (46, XX, del 5 q22q35(7)/47, idem,+21(13). Desde su inicio hasta la actualidad recibe tratamiento con lenalidomida 10 mg VO cada 24 horas por 21 días descansando 1 semana, así como eritropoyetina que en el último año cambio a darbopoyetina 500 mg cada 21 días. La evolución es favorable con mejoría de los síntomas y normalización de valores en la serie roja.

Resultados: noviembre 2011 citogenético /45, XX,-7 (10)/46,XX(10). Diciembre 2012 biopsia médula ósea normocelular, tinción (pearls) positivo, inmunofenotipo negativo malignidad. La citogenética reportó alteración 45, XX, -7(15)/47,XX,+21(5).

Conclusiones: la paciente mantiene una buena evolución y calidad de vida a 2 años del diagnóstico, continua en remisión hematológica, clínica y con alteraciones clonales que aparecieron un año después al tratamiento. El impacto sobre el curso de la enfermedad tiene que ver con la respuesta citogenética y normalización del porcentaje de blastos, sugiriendo una actividad específica de ésta sobre el clon 5q. Sin embargo la alteración clonal 45XX-7 ha tenido un incremento en el porcentaje de metafases, lo que sugiere ventaja selectiva de esta clona con potencialidad a transformarse en una leucemia aguda, requiriendo una vigilancia más estrecha.

A1079

Incidencia y factores asociados a infiltración a sistema nervioso central en



niños con leucemia linfoblástica aguda en una unidad médica de tercer nivel de atención del noreste de México

González-Villarreal MG, Pompa-Garza DMT, Sandoval-González DAC, Muñoz-Ronquillo DT, Palacios-Saucedo DG, Ceseña-Espinosa DCF Hospital de Especialidades 25, Monterrey, NL

Antecedentes: la leucemia linfoblástica aguda es el cáncer mas frecuente en la edad pediátrica comprendiendo una cuarta parte de los canceres en la infancia y el 72% de todas los casos de leucemia. Los pacientes pueden tener sitios de infiltración de los mas importantes son a sistema nervioso central que se presenta entre el 5 al 10% de los pacientes con leucemia linfoblástica aguda asociado a factores como edad, sexo, inmunofenotipo T, infiltración a sistema nervioso central desde inicio de la enfermedad e hiperleucocitosis.

Objetivo: evaluar cuál es la incidencia y los factores asociados a

infiltración a sistema nervioso central en niños con leucemia linfoblástica aguda en una unidad médica de tercer nivel de atención del noreste de México

Material y método: casos y controles anidado en una cohorte, retrospectiva

Resultados: se incluyeron a 162 pacientes de los cuales 97 (59.9%) fueron del sexo masculino y 65 (40.1%) fueron del sexo femenino. La asociación de recaída a sistema nervioso central por sexo es de 1.48 (0.67-3.30) valor de $p=0.29$, por infiltración de SNC al inicio de la enfermedad una probabilidad de 1.44 (0.02-28.5) valor de $p=0.59$; por inmunofenotipo es de 1.36 (0.33-5.26) con valor de $p=0.42$, y la probabilidad por grupo de riesgo es de 0.54 (0.22-1.28) con un valor de $p=0.13$.

Conclusiones: los factores como edad, sexo, leucocitos al inicio de la enfermedad, inmunofenotipo y líquido cefalorraquídeo al inicio de la enfermedad; no se asocian en infiltración a sistema nervioso central en nuestro medio. La recaída a sistema nervioso central en la unidad médica de Alta Especialidad del Noreste de México No. 25 fue del 25.9%

A1080

Estado nutricional inicial de los niños con leucemia linfoblástica aguda en un hospital universitario en comparación con la población infantil de la ENSANUT 2012

Reyes-Escobedo A, Jaime-Pérez JC, Herrera-Garza JL, Gómez-Almaguer D Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Nuevo León.

Antecedentes: la leucemia linfoblástica aguda (LLA) es el cáncer más

Tabla 1. Características clínicas de 162 pacientes con diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda con o sin recaída a sistema nervioso central

	Total (n=162)	Con recaída (n=42)	Sin recaída (n=120)	p
Edad (años)	162 (100%)	42(25.9%)	120(74.1%)	0.40
Sexo				
Masculino	97(59.9%)	26(16%)	71(43.8%)	
Femenino	65(40.1%)	16(9.8%)	49(30.2%)	0.29
Inmunofenotipo				
Células T	13(8%)	4(2.4%)	9(5.5%)	
Células B	149(91.9%)	38(23.4%)	111(68.5%)	0.42
Grupo de riesgo				
Alto	54(33.3%)	9(5.5%)	45(27.7%)	
Estandar	108(66.6%)	33(20.3%)	75(46.2%)	0.13
Leucocitos al diagnóstico	33,978	35,195.±4,300	33,579±4,625	0.64
Infiltración sistema nervioso central al diagnóstico de leucemia				
SNC1	159(98.1%)	41(25.3%)	118(72.8%)	
SNC2	1(0.6%)	0(0%)	1(0.6%)	
SNC3	2(1.2%)	1(0.6%)	1(0.6%)	0.59

frecuente en la población infantil. Actualmente existe poca información acerca de la influencia de la enfermedad en el estado nutricional de los niños en fases tempranas de la enfermedad. Recientemente se publicó la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición (ENSANUT) 2012, que muestra la condición nutricional de los niños en distintas regiones del país. No existe evidencia actualmente que compare los pacientes hematológicos, en particular los niños, con el reporte más reciente de la ENSANUT.

Objetivo: comparar el estado nutricional de los niños con LLA al momento del diagnóstico, contra la

población del mismo grupo de edad publicada en la ENSANUT.

Material y método: se revisaron los expedientes de nutrición de los niños con LLA desde enero de 2001 hasta agosto de 2012 y se tomó en cuenta su valoración inicial. Se utilizaron las herramientas scoreZ peso para la edad, talla para la edad e IMC para la edad (OMS) y se clasificó a los pacientes en: bajo peso (scoreZ <2), baja talla (scoreZ <2), sobrepeso y obesidad (scoreZ >2) para los preescolares (menores de 5 años), y en sobrepeso (scoreZ >1) y obesidad (scoreZ >2) del IMC para la edad para los escolares (5 a 11

años) y adolescentes (12 a 19 años). Posteriormente se comparó contra la población infantil y adolescentes del norte del país publicada en la ENSANUT 2012.

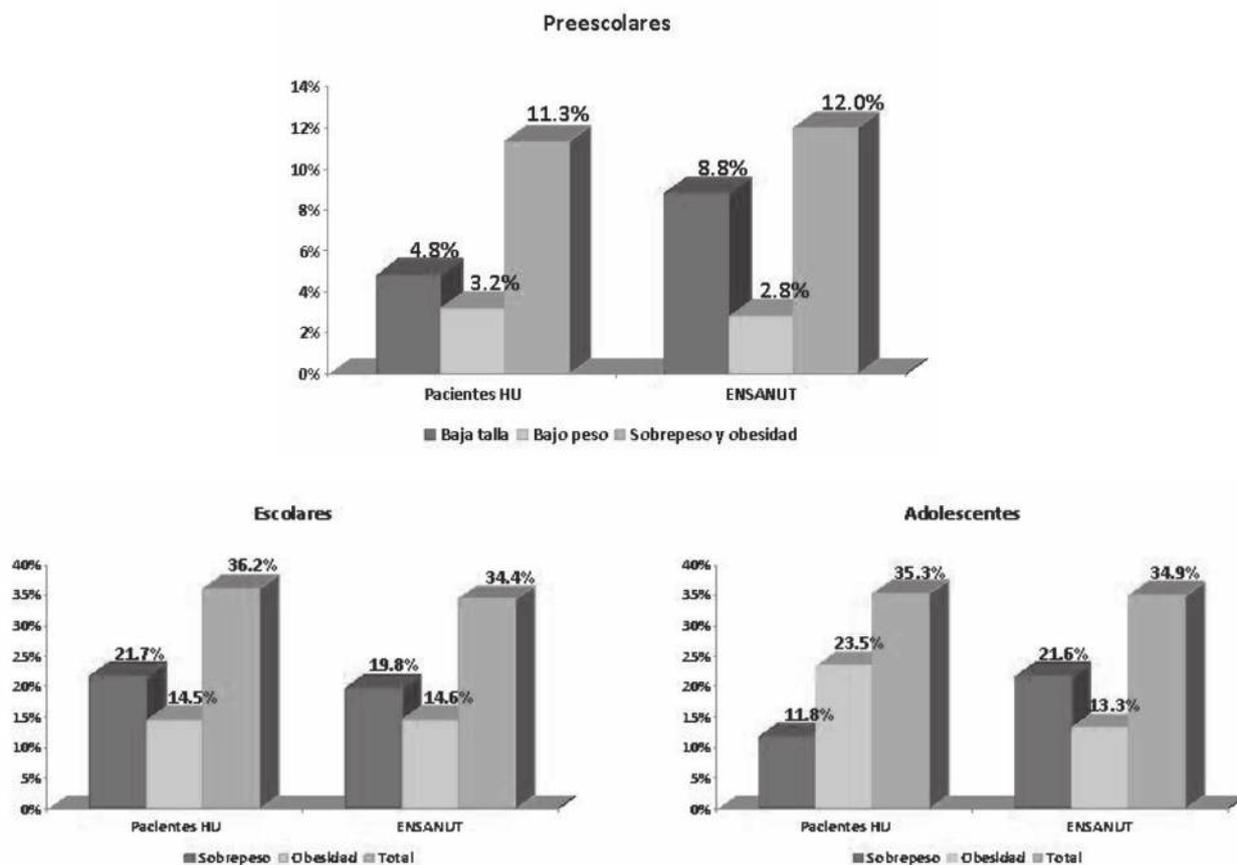
Resultados: se revisaron 148 expedientes, de los cuales 62 (42.7%) fueron preescolares, 69 (46.6%) escolares y 17 (11.4%) adolescentes. En el grupo de preescolares el 3.2% estaba en bajo peso, 4.8% en baja talla y 11.3% en sobrepeso y obesidad, en los pacientes con LLA; en la ENSANUT se reportaron 2.8% en bajo peso, 8.8% en baja talla y 12% en sobrepeso y obesidad para el mismo grupo de edad. Los resultados para los grupos de escolares y adolescentes se muestran en las siguientes gráficas.

Conclusiones: al comparar los resultados no se encontró una diferencia importante entre preescolares y escolares, a excepción del grupo de baja talla que se encuentra 4% por debajo de lo reportado en la ENSANUT. En el grupo de adolescentes se observó una inversión en la prevalencia de sobrepeso y obesidad, aunque al sumar estos grupos la el porcentaje es similar. Se requiere ampliar la cantidad de la muestra para confirmar este hallazgo y estudiarlo posteriormente.

A1085

Correlación de la expresión del gen ABC-G2 en pacientes con leucemia aguda linfoblástica

Martínez-Tovar A¹, Saáchez-Téllez MG¹, Olarte-Carrillo I¹, Zamora-Domínguez J¹, Ramos-Peñañiel C¹, Rozen-Fuller E¹, Kassack-Ipiña JJ¹, Mendoza-García E¹, Collazo-Jaloma J¹, Gutiérrez-Romeo M¹, Miranda-Peralta E¹, Nacho-Vargas K²



¹ Hospital General de México.

² Novartis Oncología.

Antecedentes: el gen ABCG2 pertenece a una familia de transportadores denominados ATP-Binding Cassette (ABC), es importante debido a que es uno de los principales factores que generan el fracaso de los tratamientos terapéuticos debido a que desarrollan resistencia a múltiples drogas en el cáncer. El gen ABCG2 es importante en las leucemias debido a que reconoce, secuestra y expulsa una amplia gama de medicamentos. En el caso principal de la Leucemia Aguda Linfoblástica la tasa de remisión completa es del 40-80% con una tasa de recaída del 50%, sin embargo la

supervivencia global a los 5 años es solo del 35%. Se desconoce el papel del gen ABCG2 en el pronóstico de 35 pacientes con LAL.

Objetivo: evaluar la expresión del gen ABCG2 en pacientes con Leucemia Aguda Linfoblástica y su relación con la respuesta hematológica.

Material y método: se realizó purificación de RNA por medio de Trizol y se generó cDNA el cual fue amplificado por RT-PCR de punto final.

Resultados: se incluyeron 35 pacientes de LAL para analizar la expresión del gen ABC-G2. El estudio se realizó por medio de RT-PCR y se obtuvo un producto de 206 pb que corresponde al fragmento esperado del gen ABC-G2. La frecuencia

de expresión en LAL fue del 80% (28/35). Se analizó la frecuencia de expresión del gen ABCG2 en los donadores sanos y los pacientes con LAL, observándose que en donadores sanos el 30% expresaba el gen en comparación con el 80% de los pacientes con LAL. Finalmente se analizó la correlación de la expresión del gen ABCG2 con los factores pronóstico de los pacientes con LAL, como son edad, sexo, cuenta leucocitaria inicial, plaquetas, hemoglobina, infiltración a sistema nervioso recaída y presencia del Cromosoma Philadelphia; se encontró que existe una relación significativa $p(=0.05) = 0.004$ entre la expresión de gen ABC-G2 con el Cr Ph+.

Conclusiones: la frecuencia de expresión del Gen ABC-G2 es mayor en los pacientes con Leucemia aguda Linfoblástica en comparación con los donadores sanos. En la correlación clínica no se encontró relación significativa entre los factores pronósticos como son cuenta inicial de leucocitos, hemoglobina, plaqueta, recaída, infiltración a sistema nervioso, sexo y edad. En la correlación clínica se encontró una relación significativa entre la expresión del gen ABC-G2 y la expresión del Cromosoma Ph+, es decir, la expresión del gen ABC-G2 depende de la ausencia del cromosoma Ph+.

A1089

Resultado del tratamiento en leucemia aguda linfoblástica

Díaz-Ruiz R¹, Aguilar-López L¹, Sosa-Quintero L¹, Borjas-Gutiérrez C¹, Vega-Ruiz A¹, Garcés-Ruiz OM¹, Nava-Zavala AH², Rubio-Jurado B²

¹ Instituto Mexicano del Seguro Social-Universidad de Guadalajara.

² Instituto Mexicano del Seguro Social.

Antecedentes: la leucemia aguda linfoblástica (LAL), es una enfermedad clonal, caracterizada por una proliferación de células inmaduras. El tratamiento es complejo y se acompaña de complicaciones durante su curso. El inmunofenotipo, estudios citogenéticos y moleculares, la caracterizan como una enfermedad heterogénea, con distintas manifestaciones e implicaciones pronósticas y terapéuticas.

Objetivo: describir la respuesta, recaída, **supervivencia** libre de enfermedad y **supervivencia** global en una cohorte de pacientes adultos con LAL.

Material y método: se realizó un estudio de cohorte, prospectivo, de pacientes con diagnóstico de LAL, que se recibieron de manera consecutiva en el periodo de abril de 2010 a noviembre de 2012 en el Servicio de Hematología del Hospital de Especialidades de CMNO, IMSS.

Resultados: se incluyeron 29 pacientes con LAL, 16 (55%) femeninos y 13 (45%) masculinos. De los 29 pacientes, 18 (64%) recibieron BFM modificado, 7 (25%) HiperCVAD, 3 (10.5%) otros y uno no fue candidato a tratamiento. Los resultados obtenidos se observan en el cuadro. Durante la fase de inducción fallecieron 5 pacientes (17%). Ocho de 24 (33%) pacientes que alcanzaron remisión completa (RC) presentaron recaída temprana, 3 recaída sistémica, 1 a sistema nervioso central y 4 en ambos. La media de recaída fue 8 meses (rangos 5-16). Con una supervivencia global de 5 meses post recaída. Durante la fase consolidación 3/24 (13%) pacientes fallecieron por sepsis. Actualmente 13 (45%) pacientes se encuentran en RC. La supervivencia libre de enfermedad (SLE) es de 10 meses y la SG 12 meses con 26 meses de seguimiento.

Conclusiones: a diferencia de estudios previamente reportados por otros autores, encontramos que las características clínico-biológicas no fueron significativas en este estudio,

probablemente al tamaño de muestra; la mayoría de los pacientes, independientemente del riesgo asignado, alcanzan remisión completa; se conoce que estas características clínicas y biológicas, así como la respuesta al tratamiento tiene significancia en la supervivencia libre de enfermedad y supervivencia global, además de la incidencia de recaída temprana, por lo que es conveniente continuar el seguimiento en este grupo.

A1109

Tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda del adulto en una institución pública. Reporte preliminar

Ramos-Peñafiel C, Ramos-Peñafiel C, Martínez-Tovar A, Olarme-Carrillo I, Rozen-Fuller E, León-González G, Martínez-Murillo C, Collazo-Jaloma J Hospital General de México.

Antecedentes: la leucemia linfoblástica aguda es la Leucemia que se atiende con mayor frecuencia en nuestro medio. Desde el 2008, se instituyó el protocolo institucional HGM LAL-07 basado principalmente en un pre-tratamiento con esteroides, profilaxis intensiva a sistema nervioso central con quimioterapia intratecal triple e intensificaciones bimensuales durante el mantenimiento.

Objetivo: 1) Determinar la supervivencia global. 2) Determinar la supervivencia libre de enfermedad por estratificación de riesgo

Tipo de respuesta alcanzado con el primer ciclo de tratamiento

	Pacientes	Respuesta Completa	Respuesta parcial	Fallecidos
Protocolo	No.	No (%)	No. (%)	No (%)
BFM	18	13 (72)	1 (5)	4 (23)
HiperCVAD	7	5 (71)	1 (14)	1 (14)
Otro	3	2 (66)		
Ninguno	1			

Material y método: tipo de estudio: Estudio de cohorte. Análisis estadístico: Se utilizó el Software estadístico SPSS versión 20.0, las curvas de supervivencia se estimaron mediante el método de Kaplan-Meier, el contraste de hipótesis para recaída se realizó mediante el test chi-cuadrado ($p=0.05$, IC 95%)

Resultados: se estudiaron 170 pacientes, el 51.2% correspondió al sexo femenino. La media de edad fue de 29 años (rango 18 - 64 años), EL 75% correspondió a menos de 35 años. La media de leucocitos al diagnóstico fue $49.54 \times 10^3/uL$ (rango 0.6 - $362 \times 10^3/mcL$), 41.5% contaban con una cifra de leucocitos por encima de $30 \times 10^3/uL$. El porcentaje de pacientes positivos para BCRABL fue de 9.8%, 7.3 % positivos para CD20+ , 2% con infiltración a SNC al diagnóstico. El 46.3% se consideró de riesgo alto. El porcentaje de remisiones completas fue de 83.5% con un 9.8% de leucemias refractarias. El % de recaída fue de 53.7%, sin encontrar inferencia estadística entre las variables independientes (Leucocitos, Edad, CD20, BCR-ABL) con la presencia de recaída ($p=0.216, 0.588, 0.610, 0.217, 95\%$ IC respectivamente). La SG a 3 años fue de 25% con una SLE de 23%

Conclusiones: este estudio presenta el seguimiento del protocolo institucional HGMLAL-07, hasta el momento variables clásicas pronósticas no mostraron significancia en cuanto al riesgo de recaída. El uso de anticuerpos monoclonales (Rituximab) o TKI (imatinib) tampoco impactaron en el pronóstico de los respectivos subgrupos. Es necesario continuar con las mejoras de los protocolos de tratamiento, la adición de nuevas drogas terapéuticas para

optimizar la supervivencia de los pacientes.

A1113

Incidencia de leucemias agudas en el Hospital General de México 2006-2012

Ramos-Peñafiel C¹, Santoyo-Sánchez A², Romero-Guadarrama M¹, Rozen-Fuller E¹, Martínez-Tovar A¹, Olarte-Carrillo I¹, Rozen-Fuller E¹, Collazo-Jaloma J¹

¹ Hospital General de México.

² Universidad Nacional Autónoma de México.

Antecedentes: en 2009, el primer lugar (17.9%) de morbilidad hospitalaria por tumores malignos en México fueron las neoplasias hemato-oncológicas, principalmente leucemias¹, destacando como problema de salud pública, por encima del cáncer de próstata y de mama. Estudios señalan que la población hispana tiene elevados índices de incidencia, situándose la Ciudad de México como una de las ciudades con mayor incidencia a nivel mundial.

Objetivo: 1) Estimar la frecuencia por años de leucemia linfoblástica y mieloblástica en nuestro hospital. 2) Estimar la frecuencia de los diferentes subtipos de leucemia aguda.

Material y método: tipo de estudio. Estudio retrospectivo, observacional, prolectivo y descriptivo basándose en los registros médicos del servicio de Hematología del HGM desde enero del 2006 a abril del 2012.

Análisis estadístico. Estadística descriptiva mediante el programa estadístico SPSS versión 20.0. La diferencia de medias entre la edad y el tipo de Leucemia se realizó mediante la prueba T-student, la diferencia de

medias entre los subtipos de leucemia y los años se realizó mediante el test de ANOVA (95% IC, $p=0.05$)

Resultados: se encontraron 833 casos de LA, 48% mujeres y 52% hombres, la predominancia masculina para LA linfoblástica (LAL) y LA mieloblástica (LAM) subtipo M4 es significativa ($p<0.05$). El rango de edad fue de 0 años a 115 años, con edad media de 36.2 ± 19.8 años, siendo diferentes ($p<0.01$) al discriminar entre LAL y LAM, 32.3 y 41.8% respectivamente. La variedad de LAL representó el tipo más común (491 casos, 58.9%); en cuanto a LAM, los subtipos más frecuentes son M4: 14.5% del total de casos, M2: 11.9% y M3: 10%. No existió diferencia entre la presentación de leucemias y la temporada del año ($p=0.843, 95\%$ IC).

Conclusiones: los resultados son equiparables con otros estudios a nivel mundial, encontrando mayor similitud con ciudades de China³ y Brasil⁴, con la excepción del predominio del subtipo M4, desplazando a M2 y M3 descritos con mayor frecuencia. No se encontraron picos de incidencia estacional en verano.

A1116

Expresión diferencial y validación de micrornas circulantes en ILA y su interacción con genes asociados con la supervivencia

Ortiz-Lopez R¹, Luna-Aguirre M¹, Jaime-Pérez JC², Gutierrez-Aguirre H³, González-Llano O², Salazar-Riojas R², Rojas-Martínez A³, Mar-Aguilar F⁴, Treviño-Alvarado V⁵, Malagón-Santiago I⁴, Garza-Veloz I¹, Gómez-Almaguer D²

¹ Departamento de Bioquímica y Medicina Molecular de la Facultad de Medicina, UANL.

² Servicio de Hematología del HU.

³ Centro de Investigación y Desarrollo en Ciencias de la Salud.

⁴ Departamento de Biología Celular y Genética de la Facultad de Ciencias Biológicas UANL.

⁵ Departamento de Ciencias Computacionales del ITESM campus Monterrey, NL.

Antecedentes: la LLA es la leucemia más importante y frecuente en México. Los esfuerzos para el estudio de las leucemias se enfocan en la búsqueda de biomarcadores pronósticos de respuesta al tratamiento. En este trabajo se decidió abordar otros mecanismos de regulación en LLA, como los microRNAs (miRNAs), que se han asociado a regulación del crecimiento, diferenciación y apoptosis celular, así como en la oncogénesis. Los perfiles de expresión de miRNAs varían entre los diferentes estudios y no se han analizado miRNAs circulantes en LLA, siendo que éstos pueden tener potencial como biomarcadores de diagnóstico y pronóstico, así como blancos terapéuticos.

Objetivo: determinar el perfil de expresión de miRNAs en el plasma de pacientes con LLA y su interacción con genes asociados a **supervivencia**.

Material y método: se realizó la extracción del RNA y el perfil de expresión de 387 miRNAs mediante qRT-PCR TLDA (TaqMan Low Den-

sity Arrays) en 13 muestras de suero de pacientes con LLA y 5 controles. Para validación por qRT-PCR se utilizaron 38 muestras de suero de pacientes con LLA y 5 controles. Se determinó la sensibilidad y especificidad de éstos miRNAs mediante curvas ROC.

Resultados: a partir de las placas TLDA se identificaron 2 miRNAs estables (miR-106a y miR-26b) como genes de referencia. Obtuvimos 81 miRNAs diferencialmente expresados, de los cuales 21 ya se han encontrado desregulados en leucemia. Seleccionamos otros 6 (miR-34a, miR-222, miR-26a, miR-221, miR-223 y miR-511) que se unen (In silico) a genes asociados a **supervivencia**. En la validación de estos miRNAs obtuvimos una diferencia de expresión estadísticamente significativa de las muestras con respecto a los controles ($p=6 \times 10^{-6}-0.04$). MiR-34a y miR-223 presentaron una sensibilidad y especificidad mayor al 90%.

Conclusiones: en estudios previos de qRT-PCR se han utilizado como genes de referencia a U6, RNU44, 18S, sin embargo, éstos no son miRNAs y no pueden ser representativos de la fracción de miRNAs. En nuestro estudio determinamos 2 miRNAs como genes de referencia en el plasma de pacientes con LLA, validamos un perfil de expresión de miRNAs y encontramos concordancia con los hallazgos realizados en

otros estudios que se hicieron a partir de células. Por otra parte MiR-34a y miR-223 pueden ser buenos candidatos como biomarcadores asociados a LLA puesto que presentan una sensibilidad y especificidad alta. Estos resultados, junto con los de otros grupos sugieren que los miRNAs están involucrados en la patogénesis de la leucemia.

A1119

Caracterización de CNVS mediante ACGH en pacientes con LMA negativos para mutaciones en FLT3

Ortiz-Lopez R¹, Calvo-Anguiano G¹, Cuervo-Sierra J², Córdova-Fletes C³, Lugo-Trampe JDJ⁴, Salazar-Riojas R², Jaime-Pérez JC², Gómez-Almaguer D², Narváez-Rivera S³, Martínez-Jacobo L¹, Rojas-Martínez A³

¹ Departamento de Bioquímica y Medicina Molecular de la Facultad de Medicina, UANL.

² Servicio de Hematología del HU.

³ Centro de Investigación y Desarrollo en Ciencias de la Salud.

⁴ Departamento de Genética Facultad de Medicina UANL.

Antecedentes: las duplicaciones internas en tándem (ITD) en el gen FLT3 se presentan aproximadamente en el 30% de los pacientes con LMA. Los pacientes con mutaciones en FLT3 se asocia a mal pronóstico, presentando menor tasa de supervivencia y una mayor tasa de recaída. En un estudio piloto realizado en el Servicio de Hematología del CUCC se identificaron un grupo de pacientes con LMA negativos para la mutación en FLT3 con pronóstico desfavorable, contrario a lo reportado por otros autores. Las variantes en el número de copias génicas (CNV) se han relacionado como factores patogénicos importantes en

Tipo de respuesta alcanzado con el primer ciclo de tratamiento

	Pacientes	Respuesta Completa	Respuesta parcial	Fallecidos
Protocolo	No.	No (%)	No. (%)	No (%)
BFM	18	13 (72)	1 (5)	4 (23)
HiperCVAD	7	5 (71)	1 (14)	1 (14)
Otro	3	2 (66)		
Ninguno	1			

cáncer.² Los abordajes genómicos más sensibles con microarreglos de hibridación genómica comparativa (aCGH) son usados para identificar cambios genéticos asociados a la patogénesis de cáncer.

Objetivo: identificar CNVs que pudieran estar asociados a la patogénesis y pronóstico desfavorable en la LMA en pacientes negativos a la mutación FLT3/ITD, y a la vez, evaluar la técnica de aCGH como herramienta de valor pronóstico.

Material y método: se utilizó ADN de sangre periférica o médula ósea de 16 pacientes con LMA negativos a la mutación FLT3. El ADN fue extraído con el kit Maxwell Blood DNA Purification System. Se realizó un escaneo genómico global con la plataforma de genotipificación NimbleGen Human CGH 3x720K Whole-Genome Tiling v3.0 array (Roche). Los resultados se analizaron con el software NimbleScan 2.6 y la aplicación web WaviCGH que sirve para el análisis y visualización de alteraciones en CNVs.³

Resultados: se encontraron principalmente regiones deletadas en casi todos los cromosomas. Se detectó una región ganada de 56.288 Kb en la posición 5q15.33 (posición genómica 812252-868539) en 15 pacientes, dicha región incluye al gene ZDHC1, asociado a otros cánceres.

Conclusiones: las regiones deletadas incluyeron múltiples genes asociados a cáncer; relacionados a vías de señalización, proliferación, supervivencia y apoptosis. Interesantemente en las regiones deletadas se encontraban genes como FLT3LG y TP53 (40%), HRAS, AKT1, ARID3A, GATA2 y CD7 (50%), que participan (directa o indirectamente) en la vía de

FLT3, lo que sugiere que en ausencia de mutación de FLT3, la alteración de dichos genes podría tener un efecto similar a cuando FLT3 está alterado.

A1148

Evaluación de la función citotóxica de células NK en leucemia linfoblástica aguda infantil

Vadillo-Rosado E¹, Vadillo E², Ríos-De Los Ríos J³, Aguilera W³, Dorantes E⁴, Chávez A², Mayani H², Pelayo R².

¹ IMSS.

² Unidad de Investigación Médica en Enfermedades Oncológicas. CMN SXXI.

³ Hospital General CMN La Raza.

⁴ Hospital Infantil de México Federico Gómez.

Antecedentes: las leucemias agudas representan la segunda causa de muerte en la infancia y constituyen un problema de salud pública en México y el mundo. De ellas, la leucemia linfoblástica aguda (LLA) se caracteriza por la proliferación clonal y/u oligoclonal de precursores hematopoyéticos de estirpe linfocítica B o T y una aparente deficiencia en la producción de las células encargadas de la vigilancia anti-tumoral, que incluye a las células asesinas naturales (NK). El presente estudio consistió en evaluar la función citotóxica de las células NK producidas en cultivo a partir de progenitores hematopoyéticos normales y leucémicos mediante citometría de flujo.

Objetivo: evaluar por citometría de flujo la funcionalidad de las células NK producidas en cultivo a partir de progenitores hematopoyéticos normales y leucémicos.

Material y método: se co-cultivaron por 30 días, células troncales

hematopoyéticas HSC (Lin- CD34+ CD38- CD45RA-), progenitores multi-linfoides MLP (Lin- CD34+ CD38- CD45RA+), progenitores multipotentes MPP (Lin- CD34+ CD38+ CD45RA-) y progenitores linfocíticos LP (Lin- CD34+ CD38+ CD45RA+) con células estromales MS-5. Al final del cultivo, determinó por citometría de flujo la proporción de células NK CD56+ producidas a partir de cada progenitor, las cuales fueron incubadas con células blanco K562 marcadas previamente con carboxifluoresceína (CFSE). La incorporación de 7-AAD posterior al co-cultivo permitió identificar a las células K562 cuya membrana fue dañada por la citotoxicidad de las células NK recientemente diferenciadas.

Resultados: nuestros resultados sugieren que la producción in vitro de células NK a partir de progenitores hematopoyéticos leucémicos está disminuida. Sin embargo, su función efectora citotóxica aparentemente es similar a la normalidad. En contraste, la misma función evaluada en las células NK procedentes de sangre periférica de pacientes leucémicos mostró heterogeneidad, incluyendo deficiencias funcionales, sugiriendo que las lesiones a su capacidad citotóxica serían adquiridas en etapas posteriores al desarrollo en médula ósea.

Conclusiones: la producción de células NK a partir de progenitores hematopoyéticos leucémicos es deficiente en número y frecuencia mientras que su potencial citotóxico parece no estar alterado. La evaluación de la función de sus contrapartes maduras de sangre periférica sugiere un defecto adquirido.

A1159**La citogenética como factor pronóstico en la leucemia mieloide aguda: experiencia en el Hospital Juárez de México**

Gutiérrez-Serdán R¹, Cruz-Rico J², Tejeda-Romero M²

¹ Centro Oncológico Estatal.

² Hospital Juárez de México.

Antecedentes: la leucemia mieloide aguda (LAM) es un grupo heterogéneo de enfermedades que se caracteriza por una proliferación incontrolada de células neoplásicas de precursores hematopoyéticos. Se menciona que la incidencia global es de 3.4 casos/100 000 habitantes. Existen diversas clasificaciones, la más completa es la de la OMS ya que toma en cuenta las características genéticas de la leucemias, lo cual le confiere un pronóstico. Los pronósticos establecidos en la leucemia mieloide aguda se pueden dividir en aquellos relacionados con las características generales y condición clínica del paciente y los relacionados la clona de la LAM. Entre los factores relacionados con las características generales tenemos la edad, y en cuanto a la clona se considera la citogenética como el más importante.

Objetivo: determinar si el estudio de citogenética es un factor pronóstico fundamental en el estudio de los pacientes con LAM del Hospital Juárez de México

Material y método: estudio retrospectivo, longitudinal de 1° de enero 2005 al 31 de enero del 2009, observacional, clínico. Todos los pacientes tenían citometría hemática, aspirado de médula ósea, citometría de flujo y cariotipo convencional

Resultados: durante el periodo de estudio se identificaron 29 pacientes con diagnóstico de novo de LAM, 17 (58.6%) del sexo masculino y 12 (41.4%) del sexo femenino. La mediana de edad fue de 43 años (18-80). Se realizó estudio de citogenética a 27 pacientes, en los otros dos pacientes no se obtuvo muestras, de los cuales el porcentaje de citogenética exitosa, definida como la presencia de metafases analizables fue de 68% (20/29). De éstas 40%(8/20) correspondieron a citogenética de riesgo favorable, 20% (4/20) a riesgo intermedio y 40% (8/20). Se evaluó la respuesta a tratamiento, teniendo que los pacientes con Citogenética Favorable con una mayor tasa de respuestas completas.

La mediana de SG de los pacientes fue de 563 días (IC 1-1635 días) y la mediana de SLE fue de 468 días (92-1615 días). Supervivencia Global (SG) de acuerdo a grupo de citogenética y respuesta a tratamiento (Fig). Se realizó análisis univariado y multivariado para determinar los fac-

tores pronósticos y los únicos factores fueron la citogenética y la respuesta a tratamiento

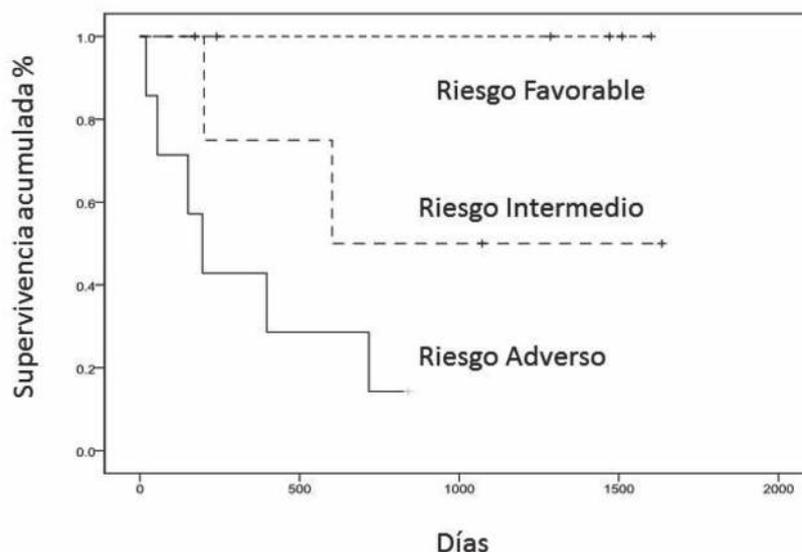
Conclusiones: la citogenética es el factor pronóstico fundamental en la LMA, por ende debemos continuar impulsando el estudio citogenético valorando nuevas técnicas moleculares que aporten mayor valor y poder con esto adecuar las terapias de tratamiento.

A1161**Pronóstico de supervivencia a largo plazo de pacientes en edad pediátrica con diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda tratados en una sola institución**

Mejía-López. MD, Tejocote-Romero I, Lopez-Facundo A, Rodríguez-Castillejos C, Reyes-Gutiérrez FDM, González-Pedroza L, Rodríguez-Rodríguez I

¹ Instituto Materno Infantil del Estado de Mexico.

Antecedentes: La LLA, se caracteriza por un crecimiento exponencial de



células linfoides malignas cuyo pico de presentación es entre los 2 y 5 años, en los últimos años, el conocimiento de su biología, el avance tecnológico y terapéutico ha permitido que en países desarrollados la **supervivencia** a largo plazo sea mayor a 90%.

Objetivo: presentar las características, eventos y **supervivencia** de los pacientes pediátricos con diagnóstico de LLA, que se atienden en una sola Institución.

Material y método: niños con LLA que se atienden en el servicio de Hematología y Oncología del hospital para el Niño del IMIEM, de junio del 2005 a diciembre del 2012, en la Ciudad de Toluca, México, con los programas terapéuticos del Seguro Popular para Riesgo Habitual y Alto Riesgo. El análisis se hizo de la revisión del expediente clínico y electrónico de los enfermos, fue un Análisis Descriptivo obteniendo promedio, desviación estándar, mediana y rangos. La **supervivencia** global y la **supervivencia** libre de evento fue determinada usando el método de Kaplan-Meier, calculando tiempo, **supervivencia** y error estándar con 95% de intervalo de confianza.

Resultados: doscientos sesenta y cinco pacientes fueron incluidos, la mediana de edad de presentación fue a los 5 años, 47.9% mujeres y 52.1% varones, por las características clínicas y de laboratorio de ingreso el 56.6% se considero de Alto Riesgo y el 43.4% de Riesgo Habitual, el 73.6% correspondió a L1 de FAB, el 64.4% fue Pre B, y la translocación más frecuente reportada fue la T(12-21), solo en el 4.2% de los enfermos se documentó infiltración inicial al SNC. 93% logró la remisión hematológica y hubo 9% de muertes tempranas. La

supervivencia global de los enfermos a + de 5 años, fué de 80.23%, 16 pacientes recayeron a médula ósea, 11 a SNC y un paciente tuvo doble recaída, el promedio de presentación de las recaídas fue a los 13 meses de RCC, con un rango de 2 a 40 meses, la supervivencia libre de evento global fué de 75%, sin diferencia estadísticamente significativa en los de alto o bajo riesgo.

Conclusiones: los resultados de la supervivencia de nuestros pacientes, es satisfactoria sin embargo podremos mejorarla al lograr una mejor estratificación del Riesgo, con mejores metodologías de laboratorio, disminuir aún mas muerte temprana, detección y tratamiento de complicaciones por toxicidad a quimioterapia, y tratamiento oportuno a sepsis.

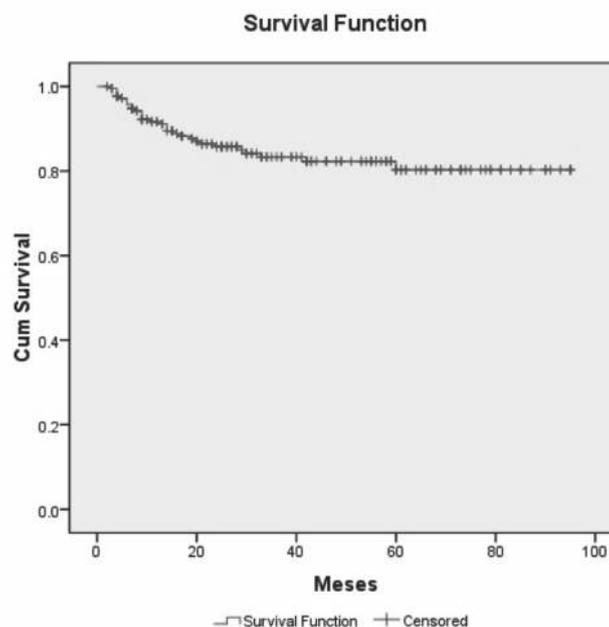
A1163 Determinación de subpoblaciones linfoides, BCL-2 y fas en leucemia linfoblástica aguda infantil de novo

Aguilera-Caldera JW¹, Garcia-Alatorre E², Jimenez-Zamudio LA², Reyes-Maldonado E², Sanchez-Torres LE², Ramirez-San Juan E², Hernandez-Chavez VG², Camacho-Villa A², Camacho-Villa A², Reyes-Huesca S¹, Carpio-Mireles N¹, Robles-Espinoza A¹

¹ Hospital General Centro Médico La Raza, IMSS.

² Ciencias Biológicas del IPN.

Antecedentes: la leucemia linfoblástica aguda es frecuente en niños mexicanos menores de 15 años, representa cerca del 77%. La inmunidad contra las leucemias requiere la participación de diferentes células como linfocitos, NK, NKT, las cuales reconocen al tumor y pueden eliminarlo. La alteración del balance normal de proteínas como CD95 y Bcl-2 favorece la supervivencia de células tumorales. Las células cancerosas han desarrollado varios mecanismos para evadir la apoptosis, entre ellos,



la falta de expresión de CD95 y la sobreexpresión de Bcl-2.

Objetivo: determinar las subpoblaciones linfocitarias, Bcl-2 y Fas en controles sanos y pacientes con LLA *de novo* infantil y relacionarlas con la evolución de la enfermedad.

Material y método: es un estudio prospectivo observacional. Se utilizaron muestras de SP y aspirado de MO de pacientes con LLA *de novo* y SP de niños con cirugía maxilo-facial como control. Se determinaron y cuantificaron por citometría de flujo subpoblaciones linfocitarias (CD3, CD4, CD8, CD19, NK, NKT, CD14, CD tipo 1 y 2, linfocitos T gamma-delta, NKT inv) y la expresión de Bcl-2 y Fas. Se realizó la comparación de las medianas para cada una de las variables entre los pacientes al inicio de la enfermedad, a los 30 y 180 días con el control, utilizando Anova de rangos. Se evaluó SG y SLE.

Resultados: la comparación de las medianas para cada grupo de los pacientes con el grupo control arrojó una disminución significativa en las subpoblaciones linfocitarias, un aumento significativo de los blastos, CD34, Bcl-2 y Fas al inicio de la enfermedad. En los pacientes en remisión, recaída y muerte no se observó una recuperación del valor normal de las subpoblaciones linfocitarias. La expresión de Bcl-2 y Fas mantuvieron una expresión baja durante el tratamiento.

Conclusiones: las subpoblaciones linfocitarias se mostraron bajas, los valores de Fas y Bcl-2 en los pacientes en remisión, recaída y muerte, no fueron diferentes respecto al control. La SG de LLA *de novo* determinada en 1 año 3 meses fue del 70% y SLE fue del 80%.

A1179

Crecimiento y efectos óseos tardíos en supervivientes de leucemia linfoblástica aguda

Méndez-Meraz A, Correa-González DLC, Martínez-Martínez DR, Salazar-Martínez DA, Hernández-Sierra DJF

Hospital Central Dr. Ignacio Morones Prieto-Universidad Autónoma de San Luis Potosí.

Antecedentes: la leucemia linfoblástica aguda (LLA) es la neoplasia más frecuente en la población pediátrica. Los avances en el tratamiento se ven reflejados en el aumento del número de sobrevivientes y en los problemas de salud relacionados con el tratamiento. Uno de los efectos secundarios es alterar el metabolismo óseo. Lo que predispone potencialmente al inicio temprano de complicaciones relacionadas con el déficit de mineralización ósea.

Objetivo: determinar la densidad mineral ósea en los sobrevivientes de LLA en el servicio de Hematología pediátrica del Hospital Central “Dr. Ignacio Morones Prieto” y conocer los posibles factores de riesgo.

Material y método: se realizó densitometría ósea con el equipo Hologic QDR – 1000. Se utilizó estadística descriptiva para reportar las características de la población. Las variables categóricas se reportan en proporciones; mientras las continuas en media ó mediana de acuerdo a la distribución de las variables. Las variables categóricas fueron comparadas con la pruebas de Pearson X² y prueba exacta de Fisher. Para variables continuas se aplicó la prueba U de Mann – Whitney y Wilcoxon. El coeficiente de correlación entre los datos fue

obtenido con análisis de correlación de Pearson.

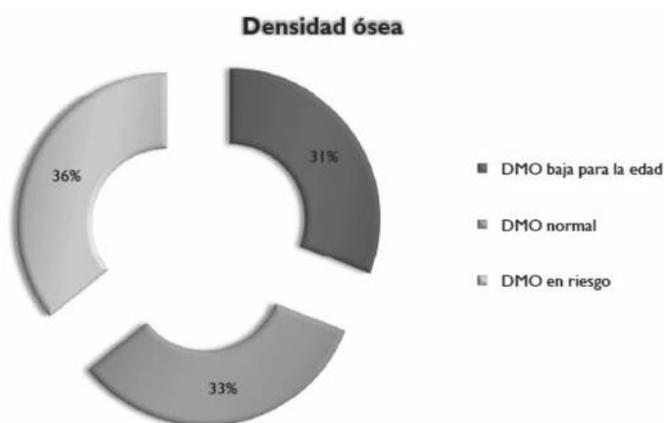
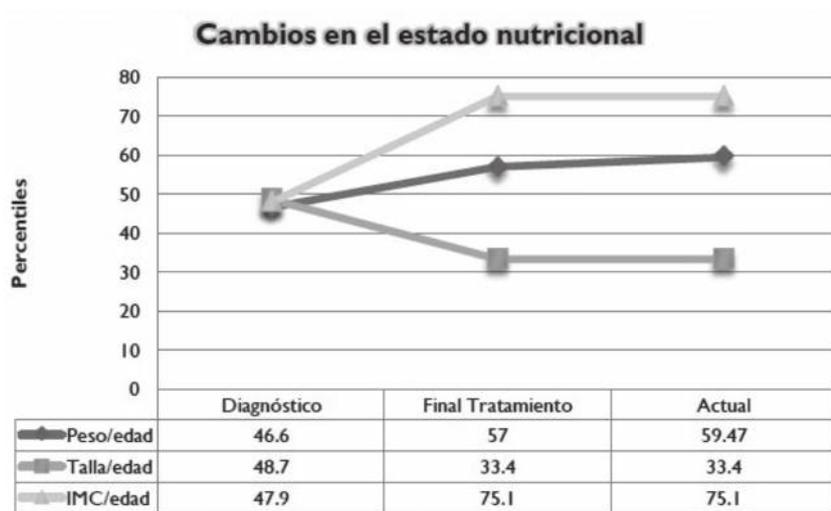
Resultados: se ingresaron 42 pacientes, 21 (50%) hombres y 21 (50%) mujeres; la edad promedio fue de 12 años \pm 3.2. El 59% (n= 25) pertenecían al grupo de riesgo Habitual y el 41% (n=17) al grupo de alto riesgo. Se observó que hay mayor detención en la velocidad de crecimiento durante el tratamiento. Todos los pacientes ganaron peso e incrementaron su IMC durante el tratamiento y el cese (Fig. 1). Se identificaron 13 (30.9%) pacientes con densidad ósea baja para la edad, y 15 (35.70%) con valores de z-score de -1 a -1.9, esto toma relevancia porque un valor de z-score menor a -1 SD aumenta el riesgo de fracturas patológicas en un 80%. La talla (p=0.002) y la edad (p=0.01) contribuyen a la presencia de densidad ósea baja para la edad y no se encontró correlación entre el IMC, la cantidad de corticoesteroide y la densidad ósea (p=0.37).

Conclusiones: el 30% (n=13) de la muestra tiene densidad ósea baja para la edad. El menor índice de crecimiento se asocia a una disminución en la densidad ósea (p= 0.02). La obesidad no se asocia a una menor densidad ósea (p= 0.37). Se deben implementar nuevos estudios para conocer la ingesta de calcio y vitamina D en esta población y como contribuyen a la salud ósea.

A1201

Resultados con el esquema H-CVAD para el tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda del adulto en el Hospital General de México

Cabrera-García A, Balderas-Delgado C, Ramos-Peñafoel CO, Castellanos-Sinco H, Olarte-Carrillo I, Martínez-Tovar



A, Collazo-Jaloma J, Martínez-Murillo C, Rozen-Fuller E, Montaña-Figueroa E, Gutiérrez-Romero M
Hospital General de México.

Antecedentes: actualmente con el tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda (LLA), cerca del 70-95% de los pacientes integran remisiones completas (RC) a las 4 semanas, siendo menor en países en desarrollo. En el Hospital General de México (HGM) desde enero del 2007 se estableció el protocolo institucional HGM-LAL07 basado en una pre-inducción con corticoesteroides semejante al protocolo GIMEMA-

ALL0288 y se asignó daunorrubicina los días +1,+8,+15, con lo cual se han obtenido RC del 60.6%. Descrito desde 1997, el esquema de quimioterapia de primera línea utilizado en el mundo hoy en día es hyper-CVAD, con incremento en el número de remisiones completas y un ligero aumento en la supervivencia global.

Objetivo: evaluar los resultados del esquema hyper-CVAD en pacientes con LLA del HGM y compararlos con los resultados del esquema HGM-LAL07.

Material y método: se presenta un ensayo clínico prospectivo longitudi-

nal en un periodo que abarcó de mayo a octubre de 2011, utilizando el esquema de quimioterapia hyper-CVAD en 18 pacientes con LLA *de novo*.

Resultados: el 61% fueron mujeres. La edad promedio fue de 27 años, el 78% fueron de riesgo alto. El transcrito BCR/ABL fue positivo en 11%. El porcentaje de RC fue de 78% con 22% de leucemias refractarias. La mortalidad a 18 meses de seguimiento fué 77% por lo que 23% de los pacientes tuvieron que cambiar de esquema de quimioterapia al HGM-LAL07, de estos últimos 4 pacientes, 1 falleció por complicaciones infecciosas, 1 esta actualmente en recaída y los 2 restantes continúan en remisión con protocolo HGM-LAL07.

Conclusiones: a pesar de referirse al esquema de quimioterapia hyper-CVAD como el de primera línea para el tratamiento de LLA en los países desarrollados y haberse comprobado en nuestros pacientes una tasa de remisión completa más alta que con el protocolo institucional HGM-LAL07, la tasa de mortalidad fue mas elevada debido a las complicaciones infecciosas secundarias a neutropenia, aún contando con más recursos para la obtención de factores estimulantes de colonias de granulocitos y a la mejor disponibilidad de antibioticoterapia respecto a otros tiempos. Por lo anterior consideramos que dicho esquema de quimioterapia no puede ser elegido, al menos en este momento, como de primera línea para nuestra población y que el esquema institucional HGM-LAL07 continúa ofreciendo mejores resultados en cuanto a supervivencia (39% vs 23% del esquema hyper-CVAD, a 18 meses de seguimiento) y calidad de vida.

A1204**Superioridad del tratamiento con ácido retinoico y antracíclico vs antracíclico solo, en la leucemia promielocítica aguda durante el tratamiento de consolidación**

Gómez-Cortés SC, Pardo-Escobedo MG, Tererros-Muñoz E, Pérez-Rocha F, Gutiérrez-Espíndola G, Delgado-López N, Medrano-Contreras J, Ramos-Blas J, Mendoza-Torres ML, Meillón-García LA

Hospital de Especialidades CMN SXXI.

Antecedentes: uno de los puntos cardinales en el tratamiento de la leucemia promielocítica aguda (LPA) es el tratamiento de consolidación ya que su éxito permite erradicar la clona leucémica y así evitar la recidiva.

Objetivo: demostrar la superioridad del tratamiento de consolidación con ácido retinoico (ATRA) y Antracíclico comparado con Antracíclico solo en el tratamiento de consolidación de pacientes con de LPA *de novo*.

Material y método: se incluyeron en el estudio pacientes con diagnóstico de LPA *de novo* de una sola institución, del primero de enero del 2001 al primero de Enero del 2010. Se asignaron a dos grupos de acuerdo al tratamiento que recibieron en sus consolidaciones: Brazo A recibió solo Antracíclico incluidos de Enero del 2001 a Enero del 2005 y el grupo B recibieron ATRA más antracíclico de Enero del 2005 a Enero del 2010, se realizó seguimiento por un promedio de 24 meses.

Resultados: se incluyeron un total de 51 pacientes, 26 al grupo A y 25 al grupo B, el promedio de edad fue 36 años. En ambos grupos predominó el sexo femenino. En ambos grupos predominaron los pacientes de riesgo intermedio y alto riesgo. En el grupo A cuatro pacientes tuvieron muerte temprana, 20 pacientes lograron remisión completa 85%, dos pacientes presentaron recaída a Sistema Nervioso Central (SNC) y un paciente recibió trasplante de médula ósea. La supervivencia global del grupo A fue de 80% y SLE de 75% a 5 años. En el

grupo B hubo 7 muertes tempranas, 17 pacientes lograron remisión completa 94%, un paciente que no alcanzó la remisión molecular presentó recaída a SNC, la supervivencia global fue de 90% y la supervivencia libre de enfermedad a 5 años de 85%.

La mortalidad temprana fue de 21.5% y la causa más frecuente fue hemorragia en un 15%, predominando en el grupo de alto riesgo.

Conclusiones: se demostró la superioridad del tratamiento de consolidación usando ATRA más antracíclico, ya que el grupo B tuvo mayor porcentaje de remisión, supervivencia global y SLE. La recaída de la enfermedad fue mayor en el grupo A y en ambos grupos predominó la recaída a SNC, siendo mayor en los grupos de alto riesgo. La mortalidad temprana asociada a hemorragia continua siendo alta, predominando en el grupo de alto riesgo. El diagnóstico oportuno y la referencia temprana de los pacientes a un tercer nivel de atención permitirán disminuir la mortalidad al iniciar en tratamiento en forma temprana.

HEMATOPOYESIS

Presentaciones orales

A1055

Programa de uso compasivo (cup) con ruxolitinib en pacientes con mielofibrosis primaria (mfp), mielofibrosis post-policitemia vera (mf-ppv) y mielofibrosis post-trombocitemia esencial (MF-PTE)

Vargas-Viveros P,¹ Ovilla-Martinez R,² Alvarado-Ibarra M,³ Hurtado-Monroy R,¹ López-Hernandez M,³ Solis-Poblano JC,⁴ Limón-Flores A,⁴ Agreda-Vázquez G,⁵ Guzmán-Urbe P,⁵ Lopez-Karpovitch JX,⁵ Silva-Lopez S,⁶ García-Vázquez M,⁶ Kassack-Ipiña JJ,⁷ Zavala-Cervantes S,⁸ Morales-Adrián J,⁹ Herrera-Aguilar A,⁹ Reynoso-Gómez E,¹⁰ Sobrevilla-Calvo P,¹ Rodríguez-Mejorada M,¹¹ Aguilar-Luna JC,¹² Morales-Aceves R,¹³ Osuna-Díaz A,¹⁴ Barrera-Chaires E¹⁵

¹ Hospital Angeles del Pedregal.

² Hospital Angeles Lomas.

³ ISSSTE Centro Médico Nacional 20 de Noviembre.

⁴ UMAE HE CMN Gral. de Div. Manuel Ávila Camacho IMSS Puebla.

⁵ Instituto Nacional de Nutrición Salvador Zubirán.

⁶ ISSSTE Hospital 1o de Octubre, México DF.

⁷ Hospital General de México O.D., México DF.

⁸ Hospital Star Medica Mérida.

⁹ Hospital Regional Mérida ISSSTE.

¹⁰ Hospital Español de México.

¹¹ Clínica de Mérida.

¹² Hospital Regional Valentín Gómez Farias.

¹³ Instituto de Investigaciones Biomédicas, PuertoVallarta, Jal.

¹⁴ Hospital General Regional 110, IMSS, Guadalajara, Jal.

¹⁵ Hospital Civil Fray Antonio Alcalde.

Antecedentes: la mielofibrosis es una neoplasia mieloproliferativa caracterizada por hematopoyesis deficiente, fibrosis medular, citopenias y esplenomegalia. La prevalencia de síntomas de mielofibrosis es uniforme en los tres subtipos de la enfermedad. El mecanismo patogénico principal involucra la desregulación de JAK mutado y no mutado. Las terapias disponibles incluyen: hidroxiurea, andrógenos, esteroides, quimioterapia, IFN, talidomida, EPO, radioterapia y esplenectomía. El tratamiento con potencial curativo es el trasplante de células hematopoyéticas; sin embargo, tiene limitaciones y morbilidad y mortalidad asociadas. Ruxolitinib es un inhibidor oral de Janus cinasa-2 (JAK-2) cuya seguridad y eficacia se han evaluado en diferentes estudios clínicos.

Objetivo: informar la experiencia en México del CUP con ruxolitinib

en pacientes con mielofibrosis a 52 semanas de tratamiento.

Material y métodos: participaron 54 pacientes (MFP, MF-PPV, MF-PTE), diagnosticados con criterios OMS 2008, independientemente del estatus mutacional JAK-2; clasificados según el IPSS (International Prognostic Score System) como riesgo alto, intermedio-2, intermedio-1 o bajo; con esplenomegalia; blastos en sangre periférica menores de 10%; función renal y hepática adecuadas; conteo plaquetario >100x10⁹/L, y años de tratamiento estándar sin otras opciones. La dosis de ruxolitinib fue 5 a 25 mg/12 h. Las características analizadas fueron: Demográficas: edad, género; Clínicas: Grupo de riesgo, grado de fibrosis, esplenomegalia, ECOG, sub-tipo de neoplasia mieloproliferativa, estatus mutacional JAK-2, biometría hemática, esplenomegalia y evolución.

Resultados: la mediana de edad es 64.2 años. Género: 46% mujeres; 54% varones. IPSS: 10% riesgo bajo, 53.3% intermedio-1, 26.7% intermedio-2, 20% riesgo alto. Distribución de grado de fibrosis: Grado I 46.15%; Grado II 23.07%; Grado III 30.76%. Tamaño del bazo por debajo del reborde costal: <10cm 80.7%; 10<20cm 11.5%; >20cm 7.7%. La media de esplenomegalia al inicio del tratamiento fue 9.58 cm. ECOG 0 15%;

ECOG 1 73%; ECOG 2, 12%. Sub-tipo de neoplasia mieloproliferativa: MFP 45%; mielofibrosis -PPV 36% y mielofibrosis-PTE 46%. La mutación JAK-2 fue positiva para 19% de los pacientes, 46% negativo y 35% sin análisis mutacional. La evaluación clínica del inicio de tratamiento a la semana 52 es: esplenomegalia: disminuyó de 9.58 cm a 1.8 cm (media); hemoglobina 13.3 g/dL basal; a 11.2 g/dL; honteo plaquetario: 453 X 10⁹/L basal; a 399.8X10⁹/L a la semana 52. Eventos adversos: 56% hematológicos (trombocitopenia, síndrome anémico); 30% infecciones; 13% progresión de la enfermedad, 1% gota aguda.

Conclusiones: el tratamiento con ruxolitinib mostró una reducción considerable de la esplenomegalia, así como una respuesta durable y una marcada disminución de los síntomas asociados a la mielofibrosis, con un perfil de seguridad favorable.

A1144

Combinación de dosis bajas de alemtuzumab y rituximab como tratamiento de primera línea en anemia aplásica. Reporte de dos casos

Saldaña-Vázquez R, Flores-Jimenez JA, Gómez-Almaguer D

Hospital Universitario José E. González, Universidad Autónoma de Nuevo León.

Antecedentes: la anemia aplásica es una enfermedad caracterizada por pancitopenia y médula ósea “vacía”. El tratamiento ideal es el trasplante de células hematopoyéticas. El alemtuzumab se ha utilizado en dosis desde 50-100 mcg, con tasas de respuesta de 54% y con un costo sustancialmente menor. Los reportes de casos muestran resultados prometedores con rituximab.

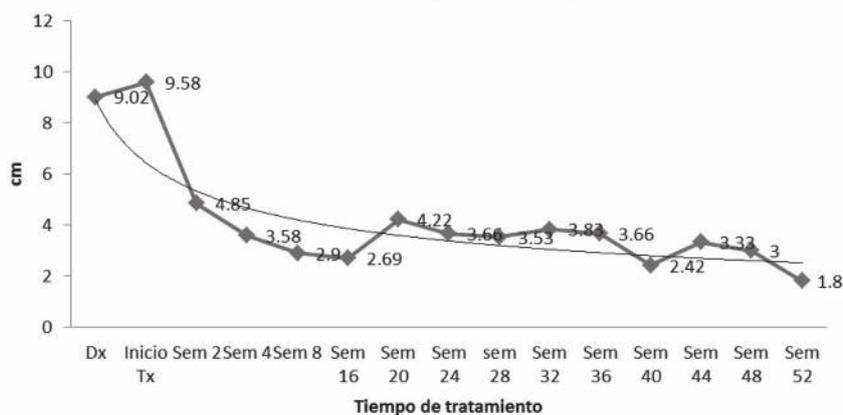
Objetivo: proponer una opción terapéutica a pacientes con anemia aplásica severa, no susceptibles de trasplante de células hematopoyéticas o globulina antitimocito.

Casos clínicos: se reportan dos casos de pacientes con diagnóstico de anemia aplásica severa tratados con dosis bajas de alemtuzumab y rituximab.

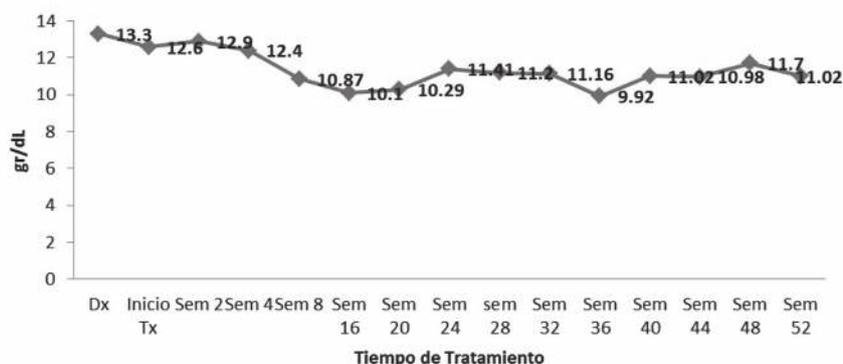
Resultados: *Caso 1.* Paciente masculino de 43 años de edad, con diagnóstico de anemia aplásica severa en noviembre 2010, BH inicial Hb 5.34 g/dL, leucocitos 0.293 K/uL, neutrófilos 0.220 K/uL, plaquetas 2.56 K/uL. Recibió apoyo trasfusional y tratamiento con danazol, eritropoyetina y ciclosporina presentado elevación de transaminasas; se suspende tratamiento, persiste con requerimientos trasfusionales cada dos semanas. Acude a esta institución en agosto 2011 y se inicia alemtuzumab 10 mg SC c/24 h durante tres días y el día 4 rituximab 100 mg IV c/semana por 4 semanas. Última transfusión de paquete globular el 21 de diciembre del 2011 y de concentrado plaquetario el 16 de febrero del 2012. BH del 29 de junio 2012 Hb 14.9 g/dL, leucocitos 2.75 kg/mcL, neutrófilos 1.2 k/uL, plaquetas 35.5 k/uL.

Caso 2. Paciente femenina de 59 años de edad, con diagnóstico de

Reducción de Esplenomegalia



Valores de Hemoglobina



anemia aplásica severa en abril 2011, biometría hemática inicial de 5.9 g/dL, leucocitos 2.0 kg/mcL, neutrófilos 1.3 kg/mcL, plaquetas 9.4 kg/mcL. Recibió apoyo trasfusional y tratamiento con danazol y ciclosporina sin mejoría requiriendo transfusiones de paquete globular y plaquetas semanales. En julio 2011 se inició el tratamiento con alemtuzumab 10 mg SC c/24 h durante tres días y el día 4 rituximab

100 mg IV c/semana por 4 semanas. La biometría hemática del 29 octubre de 2012 fue de 7.5 g/dL, leucocitos 1.69 k/mcL, neutrófilos 1.24 Kg/mcL, plaquetas 20.4 Kg/mcL. Los requerimientos de paquete globular disminuyeron a 1 PG cada dos meses y la última transfusión plaquetaria fue en septiembre del 2011.

Conclusiones: de los dos casos que recibieron la combinación de dosis

bajas de rituximab y alemtuzumab, en uno de ellos se alcanzó muy buena respuesta parcial con independencia transfusional completa, mientras en el otro caso se pudo disminuir de manera muy importante la frecuencia de transfusiones; por lo que presentamos este tratamiento como una opción alternativa para pacientes que no pueden acceder a trasplante de células hematopoyéticas.

Presentaciones en cartel

A1032

Efectividad sostenida de terapia anticitocinas e inmunomoduladora en síndrome mielodisplásico. Un caso clínico

Best-Aguilera CR, Robles-Rodríguez A, Ramírez-López AN, Martínez-Coronel J, García-Balderrama JA, Fernández-Figueroa YM

Hospital General de Occidente-Universidad de Guadalajara, Jalisco.

Antecedentes: el tratamiento inicial de los síndromes mielodisplásicos se considera con base en el subgrupo de riesgo según IPSS. Las respuestas que se obtienen son heterogéneas y de duración variable y habitualmente están basados en drogas de alto costo que son inaccesibles para los pacientes que acuden a nuestra institución y muchas otras. Por esta razón en nuestro medio los tratamientos requieren basarse en estrategias económicas, accesibles y efectivas. Aquí se ilustra un caso clínico utilizando este enfoque.

Objetivo: informar un caso clínico tratado con terapia anticitocinas.

Material y método: paciente femenina de 46 años, con cuadro

clínico caracterizado por síndrome anémico de cinco meses de evolución acompañado por síndrome purpúrico. Biometría hemática al diagnóstico con Hb: de 7.2 g/dL, VCM105 fL, HCM 37 pg, leucocitos de 2.270 kg/mcL (56 % de segmentados, 37 % de linfocitos), plaquetas: 67,800. Estudio citomorfológico de médula ósea compatible con SMD, variedad CRDM (OMS), cariotipo en médula ósea normal, biopsia de médula ósea con mielofibrosis grado III/IV, IPSS-R bajo. Tratamiento: talidomida 100 mg día continuo, aspirina 100 mg día continuo, dexametasona 16 mg día por 5 días ciclos mensuales y pentoxifilina 1200 mg al día continuo.

A seis años de seguimiento la paciente tiene hemoglobina de 11 g/dL, leucocitos de 2900 con más de 1000 neutrófilos y plaquetas de 200,000. El valor de la hemoglobina fue en ascenso paulatino; se documentó a los seis meses; 8 g/dL, al año; 9 g/dL, a los 3 años: 12 g/dL. Los leucocitos oscilaron en 2500 a 4,700 u/ml y las plaquetas normalizaron a los 18 meses y se mantuvieron. Se documentó neuropatía grado II, que se controló

con neurolépticos, sin necesidad de modificar dosis de talidomida.

Conclusiones: el tratamiento de pacientes con síndrome mielodisplásico de bajo riesgo puede ser accesible y eficaz, cuando se selecciona una combinación de drogas que permite modificar tanto la respuesta inmune como el microambiente medular de forma sostenida.

A1039

Factores pronósticos que predicen la respuesta completa y parcial a la globulina antilinfocito en pacientes con anemia aplásica idiopática grave y muy grave

Moreno-González AM, Castillo-Martínez ID, Tercero-Quintanilla G
Hospital Infantil de México Federico Gómez.

Antecedentes: la anemia aplásica es un término descriptivo que se refiere a la pancitopenia periférica resultante de una producción reducida o ausente de células en la médula ósea. La anemia aplásica idiopática es la más frecuente en pacientes menores de 20 años. Existen dos tratamientos para esta afección: trasplante de células

madre hematopoyéticas y la terapia inmunosupresora con globulina antilinfocito. En pacientes sin donador HLA-compatibile la terapia inmunosupresora es el tratamiento de elección, con tasa de respuesta de 71% con una probabilidad de supervivencia a cuatro años superior al 90%. Los factores pronósticos que predicen adecuada respuesta no han sido aceptados, en niños lo que más se ha asociado es una cuenta de leucocitos menor a 2000/ μL , cuenta de linfocitos menor a 1500/ μL , el tiempo entre el diagnóstico y la administración de tratamiento.

Objetivo: identificar al diagnóstico factores pronósticos que predicen la respuesta completa y parcial a la globulina antilinfocito. Determinar la incidencia y prevalencia de la anemia aplásica idiopática grave y muy grave en el Hospital Infantil de México Federico Gómez. Comparar la efectividad de la globulina antilinfocito obtenida de caballo y de conejo.

Material y método: estudio observacional, descriptivo, retrospectivo, transversal. Se revisaron los expedientes de pacientes con los criterios de selección de acuerdo con la hoja de recolección de datos diseñada para este estudio. Para determinar la existencia de algún factor pronóstico se utilizó la prueba estadística de la χ^2 .

Resultados: cumplieron con los criterios de inclusión 23 pacientes. La prevalencia fue de 38 casos y la incidencia de 4 casos nuevos por año. En cuanto al tipo de anemia aplásica, se encontró anemia aplásica grave en 14 pacientes (60.9%) y muy grave en 9 pacientes (39.1%). El tipo de globulina administrada: 5 pacientes recibieron Timoglobulina® (21.7%) y 18 pacientes, ATGAM® (78.3%), sin encontrar diferencia en la respues-

ta. Se identificaron cuatro factores pronósticos: anemia aplásica grave, neutrófilos totales mayores a 200, plaquetas menores a 10 000 y más de tres procesos infecciosos.

Conclusiones: en cuanto a la respuesta obtenida a la administración de globulina antilinfocito, tenemos el mismo porcentaje de respuesta que a nivel internacional. El 74% de los pacientes presentó respuesta (13% respuesta completa y 60% respuesta parcial) con 26.1% de pacientes sin respuesta al tratamiento. Los factores pronósticos al diagnóstico para una respuesta adecuada al tratamiento fueron anemia aplásica grave, cuenta de neutrófilos entre 200 y 1500/ μL y menos de 3 procesos infecciosos previos. Como factor pronóstico al diagnóstico para una respuesta inadecuada se encontró la trombocitopenia grave.

A1045

Respuesta hematológica con ciclosporina A en pacientes con síndromes mielodisplásicos

Zamora-Pérez E, López-Karpovitch JX

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán.

Antecedentes: los síndromes mielodisplásicos son un grupo heterogéneo de trastornos clonales adquiridos de las células hematopoyéticas. Se caracterizan por: displasia, hematopoyesis ineficaz y citopenias. La escala pronóstica más utilizada es el International Prognostic Scoring System (IPSS) que incluye el número y magnitud de las citopenias, el porcentaje de blastos y las alteraciones citogenéticas. El tipo de tratamiento se basa en el IPSS e incluye apoyo transfusional, terapia inmunosupresora e

inmunomoduladora, hipometilantes y trasplante de médula ósea.

Objetivo: evaluar la respuesta hematológica, supervivencia e identificar factores pronósticos en pacientes con síndrome mielodisplásico tratados con CsA.

Material y método: estudio retrospectivo, no aleatorizado y descriptivo. Se incluyeron pacientes con síndrome mielodisplásico de enero de 1997 a junio de 2012 que cumplieran los siguientes criterios: edad 18 años, ECOG 2, tener citogenética, cualquier tipo SMD, perfil vitamínico normal. Se usaron las escalas: IPSS, IPSS-R y WPSS. La dosis inicial de CSA fue de 5 mg/kg/día, ajustado a concentraciones de CSA en sangre de entre 150 y 300ng/ml. La respuesta hematológica se evaluó con los criterios definidos por la IWG-MDS 2006. Se realizó análisis de supervivencia por método de Kaplan-Meier. Las variables cuantitativas se contrastaron con prueba de U Mann Whitney, las cualitativas con χ^2 y prueba exacta de Fisher para el análisis univariado. Regresión logística binaria para el análisis multivariado. Nivel de alfa 0.05. Se usó el paquete estadístico SPSS 15.0.

Resultados: treinta y dos pacientes cumplieron los criterios. Se obtuvo una tasa de respuesta hematológica de 56.25% y una independencia de transfusiones de PG del 42.8%. La edad, la Hb y la escala WPSS al diagnóstico fueron factores independientes predictivos de respuesta para CsA. La mediana de seguimiento del grupo fue de 37.3 meses, con límites de 6 y 182 meses. La mediana de supervivencia fue de 80 meses con límites de 31.6 y 135 meses. En los pacientes con respuesta a CsA se encontró una tendencia favorable en la supervivencia.

Conclusiones: la ciclosporina A es un fármaco eficaz en los pacientes con síndrome mielodisplásico, principalmente en quienes tienen Hb < 8 g/dL y con WPSS bajo al diagnóstico.

A1071

Gran mejoría en la calidad de vida en pacientes con mielofibrosis tratados con ruxolitinib

Vargas-Viveros P,¹ Hurtado-Monroy R,¹ Candelaria-Hernández MG²

¹ Hospital Angeles del Pedregal

² Instituto Nacional de Cancerología.

Antecedentes: la mielofibrosis, la PPV y la PTE acortan la vida de los pacientes, afectan la calidad de vida por los síntomas de desgaste y la esplenomegalia característica. La medición de los síntomas (constitucionales) es fundamental porque se consideran de valor pronóstico adverso para la supervivencia (mielofibrosis IPSS y mielofibrosis DIPSS), además de ser necesaria para la evaluación

del resultado del tratamiento con ruxolitinib.

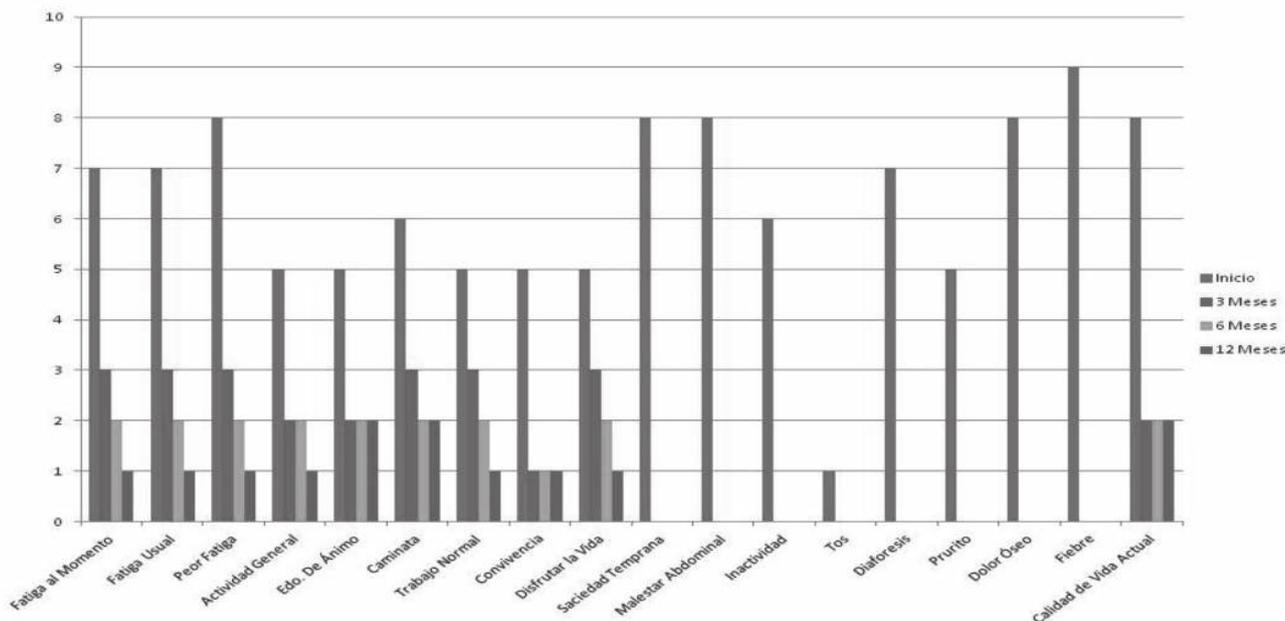
Objetivo: evaluar el impacto en la calidad de vida de los pacientes con neoplasias mieloproliferativas tratados con ruxolitinib.

Material y método: se aplicó el cuestionario Forma de Evaluación de Síntomas en Mielofibrosis (MFSAF) a 16 pacientes del Programa de Uso Compasivo de Ruxolitinib: 8 (50%) hombres y 8 (50%) mujeres con mediana de edad de 63 (34-83) años, 4 pacientes (25%) con MP, 3 (19%) mielofibrosis PPV y 9 (56%) mielofibrosis PTE. IPSS alto 3 pacientes (18.75%), Intermedio-2, 8 (50%), Intermedio-1, 5 (31.25%). Mutación JAK-2 (V617F) positiva en 12 pacientes, Negativa en 3 y desconocida en 1. Mediana de seguimiento de 9 meses (3-14 meses). Los pacientes iniciaron con dosis de Ruxolitinib de 20 mg PO cada 12 horas. El cuestionario se aplicó en cada visita y los resultados de las calificaciones se presentan

como mediana de cada respuesta del cuestionario y se grafican en el Cuadro 1 con las medianas al inicio, a los 3, 6 y 12 meses de seguimiento.

Resultados: al comparar las diferencias de cada parámetro entre el inicio y los 3, 6 y 12 meses resultan estadísticamente significativas todas las variables estudiadas (p < 0.001, IC 95%). Los cambios más evidentes se observaron al inicio y al tiempo máximo de seguimiento (mediana 9 meses); sin embargo, fueron obvios desde el primer trimestre. Nueve de 16 pacientes (56.25%) tuvieron fiebre (38.4°C 37.9°-39°C) al inicio del tratamiento. La mediana de pérdida de peso fue de 6 kg (3-12 kg) en todos los casos. Hubo ganancia de peso en 100% de los pacientes y se alcanzó una mediana de 5 kg (2-12 kg).

Conclusiones: el tratamiento de la mielofibrosis con ruxolitinib es un gran avance y logra disminución de los síntomas, esplenomegalia y mejora la percepción de calidad de vida. La me-



dición de los síntomas es fundamental porque son de valor pronóstico adverso para la supervivencia. Este es el primer trabajo mexicano que mide de manera objetiva los cambios en calidad de vida de los pacientes con mielofibrosis en tratamiento con ruxolitinib.

A1093

Efectividad de la terapia inmunosupresora en pacientes con diagnóstico de anemia aplásica en el Hospital para el Niño del Estado de México (IMIEM) 2009-2012

Reyes-Gutiérrez FDM, Tejocote-Romero I, Mejía-López MD, Morales-Peña C

Hospital para El Niño, IMIEM.

Antecedentes: la anemia aplásica es una falla en la producción de células sanguíneas en la médula ósea. Se divide en muy grave, grave y no grave según la cuenta de neutrófilos al diagnóstico. La mejor opción de tratamiento es el trasplante de células progenitoras hematopoyéticas; sin embargo, cuando no es posible o económicamente factible, como es el caso de los países en vías de desarrollo, como el nuestro, se opta por la terapia inmunosupresora con mejores resultados que con la monoterapia. Se alcanzan respuestas completas incluso de 70% con terapia inmunosupresora combinada (GAT+Ciclosporina), evaluadas a los 3, 6 y 9 meses.

Objetivo: conocer la respuesta al tratamiento inmunosupresor combinado en pacientes con anemia aplásica.

Material y métodos: se analizaron 9 pacientes entre 2009 y 2012, en el Hospital para el Niño del Estado de México, IMIEM. Se considera anemia aplásica muy grave a los pacientes con menos de 25% de celularidad en la

médula ósea, asociada al menos con dos criterios: neutrófilos <200/mcL, reticulocitos <1% y plaquetas <20,000/mcL, grave los anteriores más <500/mcL y no grave >500/mcL. En todos los pacientes se tomó AMO y biopsia. Recibieron tratamiento a base de GAT de conejo a 3.5 mg/kg/día por 5 días, ciclosporina 10 mg/kg/día, prednisona 1-2 mg/kg/día y FEC-G 10 mcg/kg/día por 5 a 10 días. Se consideró una respuesta completa a una recuperación hematológica de las tres líneas celulares, independientes de transfusiones.

Resultados: 88% de los pacientes (n=8) se clasificaron con anemia aplásica grave y 12% (n=1) con muy grave. Se alcanzó respuesta parcial a los tres meses en 44% de los pacientes (n=4); en ninguno se logró respuesta completa. A los seis meses respuesta parcial en 33% (n=3) y completa en 33% (n=3). En 33% de los pacientes no hubo respuesta a los 3 y 6 meses de seguimiento, uno de ellos falleció por sepsis, este sólo recibió GAT durante 1 día; a los 2 pacientes restantes se intentará una segunda dosis de GAT. Tres pacientes (33%) se encuentran en vigilancia sin tratamiento inmunosupresor, 3 aún con tratamiento con ciclosporina y prednisona porque han persistido con trombocitopenia. Por lo tanto, se alcanzó respuesta parcial y completa en 66% de los pacientes.

Conclusiones: se observaron resultados similares a los reportados en la bibliografía internacional con la terapia combinada, hasta el momento con supervivencia de 88% a tres años.

A1164

Extracto de frutos de *Sechium chinantlense* induce apoptosis en líneas celulares leucémicas

Aguñaga-Sánchez I,¹ Santiago-Osorio E,² Soto-Hernández RM,³ Cadena-Iñiguez J,³ Ruíz-Posadas LDM,³ Tiburcio-Félix R,¹ González-Ugarte AK,¹ Cadena-Zamudio JD,¹ Gómez-García G,¹ Rivera-Martínez AR¹

¹ Universidad Nacional Autónoma de México.

² Colegio de Postgraduados, Campus Montecillos.

³ Colegio de Postgraduados.

Antecedentes: la leucemia mieloide aguda es más frecuente en adultos mayores con una tasa de supervivencia a cinco años de menos de 20%, a pesar de las novedosas estrategias terapéuticas. En la búsqueda de nuevas alternativas de tratamiento, las plantas siguen siendo una fuente de nuevos fármacos. Extractos crudos de varios grupos de *Sechium edule* (Jacq.) Sw, comúnmente llamado chayote, tienen actividad antiproliferativa en líneas celulares de tumores sólidos y la línea leucémica P388 en dosis de 1 mg/mL-1. *Sechium chinantlense* 636-12-GISEM[®] es una especie silvestre de chayote y se desconoce su actividad antiproliferativa en líneas tumorales.

Objetivo: evaluar el potencial antiproliferativo del extracto de *Sechium chinantlense* 636-12-GISEM[®] y su posible papel en la inducción de apoptosis.

Material y método: a cultivos de líneas derivadas de leucemia mieloide aguda de ratón se agregaron diferentes concentraciones de extracto crudo del fruto de *Sechium chinantlense* 636-12-GISEM[®]; P388, J774 o WEHI-3 y se contrastaron con células de médula ósea normal de ratón. Se evaluó la proliferación celular e inducción de muerte por apoptosis.

Resultados: el extracto inhibe la proliferación en forma dosis dependiente, con una IC50 menor a 1.0 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$, mientras que las células mononucleadas de médula ósea de ratón normal tienen una IC50 mayor a 2.5 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$. El empleo de la IC50 para las líneas leucémicas reduce la viabilidad de todas las líneas leucémicas e induce muerte por apoptosis.

Conclusiones: estos datos indican que el extracto de frutos del chayote silvestre tiene fuerte actividad antiproliferativa y apoptótica sobre líneas leucémicas una característica ausente en muchos agentes antitumorales en uso clínico actual.

A1165

El extracto de *Sechium edule* induce la proliferación de células mononucleadas de médula ósea y diferenciación en sangre periférica de ratones

Santiago-Osorio E,¹ Gómez-García G,¹ Aguiñaga-Sánchez I,¹ Cadena-Iñiguez J,² Mendoza-Núñez VM,¹ Ruiz-Ramos M,¹ González-Ugarte AK,¹ Hernández-Cervantes FA,¹ Enriquez-González V¹

¹ Universidad Nacional Autónoma de México.

² Colegio de Postgraduados Campus Montecillos.

Antecedentes: *Sechium edule* (*Cucurbitaceae*), especie neotropical endémica de México, comúnmente conocido como chayote, se ha utilizado en la medicina tradicional para la cauterización de úlceras, como diurético, hipoglucemiante, antihipertensivo y en el tratamiento de hiperlipidemias. Recientemente, el Interdisciplinary Research Group of

Sechium edule en México (GISeM) caracterizó 11 grupos varietales para esta especie, entre ellas el grupo varietal VICIS[®], que *in vitro* inhibe la proliferación de líneas celulares leucémicas, una propiedad de los agentes antineoplásicos. Para evaluar su uso biomédico potencial es necesario analizar si su administración *in vivo* altera los parámetros bioquímicos y hematológicos en ratones sanos.

Objetivo: evaluar el potencial hipoglucémico y citotóxico del extracto de *Sechium edule* grupo varietal VICIS[®].

Material y método: se trató a ratones sanos por vía intraperitoneal con 790 mg/kg del extracto de frutos de VICIS[®] cada 48 h en cuatro dosis, después de 24 h de la última inoculación se sacrificaron para obtener órganos, sangre periférica y células de médula ósea para el análisis del índice hepático, tímico, esplénico, mitótico, conteo de glóbulos blancos y parámetros bioquímicos.

Resultados: la administración del extracto de *Sechium edule* reduce las concentraciones de glucosa en sangre, sin alterar colesterol, triglicéridos y ácido úrico, mientras que a la misma dosis aumenta el índice esplénico, sin encontrar alteraciones el índice hepático y tímico. Interesantemente, encontramos que aumenta el índice mitótico en células de médula ósea, así como un aumento de glóbulos blancos en sangre periférica particularmente de linfocitos, monocitos y granulocitos.

Conclusiones: estos datos indican que el extracto de frutos de *Sechium edule* grupo varietal VICIS[®] tiene un efecto hipoglucemiante y que no es tóxico para células de médula ósea.

A1168

Inducción de citocinas anti y proinflamatorias en ratones tratados con casna

Santiago-Osorio E, González-Ugarte AK, Aguiñaga-Sánchez I, Contreras-Meléndez E, Ledesma-Martínez E
Universidad Nacional Autónoma de México.

Antecedentes: el caseinato de sodio (CasNa), una sal de caseína, es la principal proteína de la leche, que desde hace más de 20 años se utiliza para producir una respuesta inflamatoria en la cavidad peritoneal del ratón 1, pero sin modificar las concentraciones de citocinas proinflamatorias como TNF alfa o IL-1 beta, e incluso induce la granulopoyesis y diferenciación de neutrófilos en banda hacia polimorfonucleares 2,3, vía inducción a la producción de G-CSF y GM-CSF pero no se conoce si induce expresión de citocinas antiinflamatorias en suero de ratones tratados con CasNa.

Objetivo: analizar el papel del CasNa en la inducción de citocinas pro y antiinflamatorias en suero de ratones.

Material y método: dos grupos de ratones hembras BALB/c de 3 meses de edad se mantuvieron en condiciones de bioterio libres de patógenos. Un grupo fue inoculado vía peritoneal cada 48 h con CasNa (1mg/mL disuelto en PBS), durante 7 días, el otro solo recibió vehículo como control. Después de dos horas de la última inoculación, se obtuvo sangre periférica y se separó el suero, se determinaron las concentraciones séricas de citocinas por medio del método de CBA's, utilizando un citómetro de flujo FACSAria II de BD. Para el análisis de los datos, se usó

el software FCAP Array versión 3.0.

Resultados: el CasNa no modificó las concentraciones de proinflamatorios como TNF alfa e IFN gama respecto al control pero MCP-1 e IL-6 incremento de 14.43 pg/mL a 105.75 pg/mL y de 0.0 pg/mL a 94.96 pg/mL respectivamente. Por otro lado, una de las principales citocinas antiinflamatorias como la IL-10 se elevó de 0 pg/mL hasta 11.56 pg/mL.

Conclusiones: este conjunto de datos indica que el CasNa induce una respuesta antiinflamatoria combinada con proinflamatoria donde el MCP-1, un proinflamatorio, parece jugar un papel relevante como quimiotáctico para las células inflamatorias, molécula que es inducida a su expresión en presencia de IL-10, otra citocina inducida a su expresión por el CasNa.

A1169

Casna incrementa el número de unidades formadoras de colonias movilizadas en sangre periférica

Santiago-Osorio E, Hernández-Cervantes FA, Ledesma-Martínez E, Aguiñaga-Sánchez I, Enriquez-González V

Universidad Nacional Autónoma de México.

Antecedentes: bajo condiciones normales las células progenitoras hematopoyéticas (HPCs) se encuentran en la médula ósea y muy pocas en la circulación; sin embargo, estas pueden mobilizarse a la sangre periférica por G-CSF o por moléculas como AMD3100. El caseinato de sodio (CasNa) induce la granulopoyesis en ratón e incrementa el porcentaje de células HPCs en la sangre, pero no se conoce si inducen la formación de colonias y si la capacidad movilizad-

ra es similar o no a la de AMD3100.

Objetivo: evaluar si las células movilizadas son funcionales y si alcanzan un nivel de movilización similar al inducido por el AMD3100.

Material y método: se trató, o no (control), a cinco grupos de ratones con AMD3100, CasNa o AMD3100+CasNa. El CasNa se inoculó durante una semana cada 48 h y el AMD3100 una hora antes de sacrificio. Las células mononucleadas aisladas de sangre periférica se cultivaron en metilcelulosa adicionado con citocinas (estuche de Methocult) y se evaluó el número y tipo de colonias.

Resultados: el promedio de tres ensayos independientes del número de células mononucleadas en sangre periférica no varió a pesar del tratamiento; sin embargo, existe tendencia de incremento en AMD3100 y AMD3100+CasNa respecto al control, pero el número de colonias totales se incrementan en CasNa respecto al control y en promedio es similar al inducido por el AMD3100, mientras que la combinación de AMD3100+CasNa alcanza el mayor incremento, en todos los casos se elevó consistentemente el número de UFC de granulocitos.

Conclusiones: el CasNa y AMD3100 inducen el mismo nivel de movilización, combinados parecen tener un efecto aditivo.

A1200

Hallazgos morfológicos en médula ósea de pacientes con infección por el virus de inmunodeficiencia humana del Hospital General de México

Balderas-Delgado C, Cabrera-García Á, Castellanos-Sinco H, Olarte-Carrillo I, Martínez-Tovar

A, Hernández-Sánchez ML, Collazo-Jaloma J, Martínez-Murillo C, Rozen-Fuller E, Ramos-Peñafoel CO
Hospital General de México.

Antecedentes: la infección por el VIH suele asociarse con anomalías hematológicas. La causa de estos cambios es multifactorial, incluidas la destrucción periférica, supresión de la médula ósea por fármacos, infecciones oportunistas o directamente por efecto del VIH en las células precursoras. Todos los linajes pueden estar involucrados; son frecuentes los cambios megaloblásticos y sideroblastos en anillo; el grado de displasia se correlaciona directamente con la progresión de la enfermedad, y se ha descrito dishemopoyesis por lo menos en un linaje celular en 69% los pacientes. En el servicio de Hematología del Hospital General de México (HGM) se reciben, en promedio, 30 aspirados de médula ósea por año de pacientes con diagnóstico de infección por VIH.

Objetivo: describir los principales hallazgos morfológicos en médula ósea de pacientes infectados por VIH en el Hospital General de México.

Material y método: se revisaron 155 frotis de médulas óseas enviadas por parte del servicio de Infectología o Medicina Interna, o ambos, al laboratorio de Estudios Especiales de Hematología, recibidas entre el 1 de enero de 2007 y el 31 de diciembre de 2012. Las muestras corresponden a pacientes adultos con infección por VIH en estadio avanzado, con anemia o alguna otra citopenia o fiebre de origen desconocido, entre otros diagnósticos. El estudio de las laminillas teñidas al momento de su recepción con tinción de Wright lo realizó el jefe de servicio de Hematología con

más de 30 años de experiencia en morfología.

Resultados: de 155 muestras, sólo un tercio (45) tuvo médula ósea suficiente para su estudio morfológico, 80% (36) fueron hombres. El diagnóstico más común fue tuberculosis diseminada (24%), seguido por síndrome anémico (22%), síndrome linfoproliferativo y pancitopenia (13%); la anemia se diagnosticó en

84% de los casos, trombocitopenia en 62%, la celularidad estuvo disminuida en 66%; megacariocitos ausentes y/o disminuidos en 63%; hubo un solo caso de leucemia mieloide aguda; incremento en el número de células plasmáticas en el 76%, todas de características no neoplásicas; granulación tóxica en 37%; displasia en 24%; solo dos casos con hemofagocitosis; y dos con blastos de aspecto linforreticular.

Conclusiones: el estudio de la médula ósea en pacientes con infección por VIH y citopenias o fiebre de origen desconocido es una herramienta práctica, útil y de bajo costo, que idealmente tendría que completarse con tinciones especiales, para hongos y micobacterias. Este procedimiento, bien justificado, puede colaborar con el diagnóstico etiológico y con la orientación de la terapéutica específica.

HEMOSTASIA Y TROMBOSIS

Presentaciones orales

A1034

Determinación de concentraciones de homocisteína y FvW en adultos mayores de 50 años

Gómez-Ávila VM,¹ González-Espinosa L,¹ Rodríguez-Villa A,¹ Hernández-Zamora E,² Zavala-Hernández C,² Rosales-Cruz E,¹ Reyes-Maldonado E¹

¹ Escuela Nacional de Ciencias Biológicas-INP.

² Instituto Nacional de Rehabilitación.

Antecedentes: la homocisteína es un agente oxidante. Su elevación en sangre produce hiperhomocisteinemia que se asocia con aterosclerosis, trombofilia, enfermedades cardiovasculares, diabetes mellitus tipo 2, enfermedad de Parkinson, entre otras. Induce disfunción endotelial por el estrés oxidativo, alterando la producción de óxido nítrico aumenta la producción de superóxido, afecta la vía de la coagulación y la oxidación de LDL. En estudios previos, se han encontrado niveles elevados de homocisteína entre el 10-15% de la población en general. En adultos mayores se esperaría que estuviesen incrementados debido a alteraciones del metabolismo, la biodisponibilidad de vitaminas del complejo B,

disminución hormonal en postmenopáusicas y disfunción renal. Por lo que es importante determinar si las concentraciones de homocisteína se encuentran elevadas en personas mayores.

Objetivo: determinar las concentraciones de homocisteína en voluntarios mayores de 50 años y su asociación con daño endotelial

Material y métodos: los sujetos voluntarios se seleccionaron por muestreo no probabilístico. En adultos de 50 años de edad en adelante, de uno y otro sexo. A cada voluntario se le tomó una muestra sanguínea venosa, en tubos de citrato de sodio 3.8% y EDTA. Se separó el plasma y realizaron alícuotas que se conservaron a -70°C. Se determinaron las concentraciones plasmáticas de homocisteína y FvW por métodos inmunoturbidimétricos. Se realizó el análisis estadístico con el programa GraphPad Prism 5.

Resultados: se cuantificaron las concentraciones de homocisteína y FvW en 149 sujetos. Se encontró elevación en las concentraciones de homocisteína y FvW en pacientes contra controles. Se obtuvo correlación entre las concentraciones de homocisteína contra edad, FvW contra edad y homocisteína contra FvW. El grupo O mostró niveles menores de FvW que los No O.

Conclusiones: las concentraciones de homocisteína y de FvW incrementan con el avance de la edad, presentándose niveles de homocisteína significativamente más elevados en el género masculino y sin asociación con el grupo sanguíneo. La homocisteína moderada se asoció con presencia de hipertensión con un riesgo relativo de 1.7 veces, mientras que el incremento en las concentraciones de FvW se asoció con enfermedad vascular cerebral con un riesgo relativo de 3.7 veces.

A1139

Prevalencia de baja respuesta a clopidogrel en pacientes con enfermedad arterial coronaria y su relación con el polimorfismo CYP2C19*2

Viveros-Sandoval ME,¹ Taboada-Cortina MA,¹ Gutiérrez-Castellanos S,¹ Vázquez-Garcidueñas MS,¹ García-Larragoiti NI,¹ Areán-Martínez CA²

¹ Universidad Michoacana de San Nicolás De Hidalgo.

² Hospital General Dr. Miguel Silva.

Antecedentes: el clopidogrel es el tratamiento antiplaquetario de elección para los pacientes con enfermedad arterial coronaria sometidos a intervención coronaria percutánea (ICP). Existe variabilidad interindividual a la respuesta al clopidogrel, la

cual puede deberse a polimorfismos genéticos, entre los que destaca el SNP CYP2C19*2, relacionado con fenotipo de baja metabolización del fármaco. La respuesta a clopidogrel se evaluó por citometría de flujo mediante ensayo VASP/P2Y12 determinando el Índice de Reactividad Plaquetaria (IRP).

Objetivo: determinar la prevalencia de baja respuesta a clopidogrel mediante citometría de flujo con ensayo VASP/P2Y12 y su relación con el polimorfismo CYP2C19*2 en pacientes sometidos con intervención coronaria percutánea.

Material y métodos: estudio prolectivo, transversal al que se incluyeron 90 pacientes con enfermedad arterial coronaria sometidos a intervención coronaria percutánea. Se determinó el índice de reactividad plaquetaria mediante ensayo PLATELET VASP/P2Y12 (Biocytex, France) por citometría de flujo, posterior a dosis de carga de 600 mg. del fármaco. La baja respuesta a clopidogrel fue definida como : IRP-VASP < 70%. El polimorfismo CYP2C19*2 se determinó mediante extracción de ADN por método fenol-cloroforno, amplificación del producto por PCR y digestión por enzima de restricción (SMAI).

Resultados: 90 pacientes: 71 H, 19 M, (63.2 ± 9.8 años). 24% presentaron baja respuesta a Clopidogrel; el CYP2C19*2 se presentó en el 4% de los pacientes, en forma homocigota y presentando estos un IRP < 50%.

Conclusiones: la determinación del IRP mediante el ensayo VASP/P2Y12 por citometría de flujo permite la identificación de pacientes con baja respuesta al clopidogrel. La mutación homocigota CYP2C19*2 sugiere fuertemente baja respuesta a clopidogrel.

A1143

Concentración de pai-1 y el polimorfismo 4g/5g en mujeres menopáusicas con síndrome metabólico

Córdova-Pérez N,¹ Basurto-Acevedo L,² Reyes-Maldonado E,¹ Saucedo-García RP,² Vega-García S,² Gálvez-Martínez A,² Vázquez-Martínez AL,² Díaz-Martínez AG,² Lara-Ayala EI,² Espinosa-Velasco MDJ,² Zárate-Treviño A,² Martínez-Murillo C³

¹ Escuela Nacional de Ciencias Biológicas.

² Unidad de Investigación Médica de Enfermedades Endocrinas, Diabetes y Metabolismo CMN siglo XXI, MSS. ³ Banco de Sangre Central, CMN siglo XXI, IMSS y Hospital General de México, SSA.

Antecedentes: el síndrome metabólico se encuentra asociado a un mayor riesgo cardiovascular y su incidencia aumenta considerablemente en la menopausia. Durante esta etapa los cambios hormonales y en la composición corporal contribuyen a alteraciones en las proteínas de la hemostasia, que incluyen al PAI-1. Los polimorfismos del gen del PAI-1 están relacionados con la concentración plasmática y la actividad de la proteína. Sin embargo, la relación del polimorfismo 4G/5G con el estado metabólico y hormonal no se ha evaluado en población mexicana

Objetivo: determinar la relación del polimorfismo 4G/5G del gen de PAI-1 con la concentración de la proteína en mujeres con síndrome metabólico.

Material y método: estudio transversal comparativo que incluyó 270 mujeres de 45 a 65 años. Se estable-

cieron dos grupos, pacientes con y sin diagnóstico de síndrome metabólico. Se les revisó clínicamente y se determinaron las concentraciones de PAI-1 mediante ELISA. Se realizó genotipificación del polimorfismo con la técnica de restricción enzimática.

Resultados: del total de participantes, 95 se encontraban en etapa premenopáusica y 175 en posmenopáusicas. Se observó un incremento significativo de PAI-1 en las mujeres premenopáusicas con diagnóstico de síndrome metabólico (25.1±19.3 vs 33.7±22.8 ng/mL, p=0.05) al igual que en las posmenopáusicas (24.6±15.6 vs 37.4±22.8 ng/mL, p=0.05). Las mujeres homocigotas a 4G presentaron mayor concentración de la proteína en comparación a las participantes con alelo 5G (44.9±33.6 vs 25.3± 20.1 ng/mL, p=0.05).

Conclusiones: las mujeres con síndrome metabólico, tanto en etapa pre- como posmenopáusicas muestran mayor concentración de PAI-1. La presencia del alelo 4G se encontró además relacionada con el incremento de PAI-1. Por ello, las mujeres en postmenopausia con síndrome metabólico y homocigotas 4G constituyen un grupo con mayor riesgo trombótico.

A1174

Relación de las concentraciones de fibrinógeno iniciales en pacientes con sepsis y su relación con la mortalidad y severidad

Aceves-Castillo G,¹ Sánchez-Hernández V,² León-González MG,² Serrano-Ostoa B,³ Ramos-Peñañiel C²

¹ Universidad Nacional Autónoma de México.

² Hospital General de México.

³ Hospital General de Tláhuac.

Antecedentes: existen marcadores séricos que ayudan a establecer la severidad, pronóstico y respuesta al tratamiento, como la pro-calcitonina, gelatinasa de neutrófilo, IL-6, entre otras; sin embargo su elevado costo hace que estas herramientas no estén disponibles en la mayor parte de los hospitales, por lo cual es necesario estudiar otras moléculas que están implicadas en el proceso inflamatorio en la sepsis y que podrían utilizarse como herramientas para establecer la severidad y pronóstico. El fibrinógeno y la fibrina intervienen en el proceso de la inflamación modulando la adhesión leucocitaria y alterando la expresión de citocinas y quimiocinas de los leucocitos y las células endoteliales. El fibrinógeno podría ser útil como herramienta pronóstica en los pacientes con sepsis.

Objetivo: evaluar la asociación entre fibrinógeno con la severidad de la sepsis (establecida mediante la escala de APACHE II) y el pronóstico en pacientes con infecciones que ingresan a urgencias del Hospital General de México

Material y métodos: estudio prospectivo, observacional, muestreo no probabilístico de casos consecutivos. Pacientes adultos que ingresaron a urgencias durante el periodo de junio - agosto con diagnóstico de sepsis, determinación única de fibrinógeno al ingreso y APACHE II. Estadística descriptiva.

Resultados: ochenta y siete pacientes, edad promedio 53 años, 38 pacientes con neumonía (fibrinógeno 664 mg/dL), 10 con pie diabético (860 mg/dL), 9 con celulitis (840 mg/dL), 8 con sepsis abdominal (644 mg/dL), 4 con infección sanguínea asociada a catéter central (507 mg/dL), 3

con pielonefritis (756 mg/dL). Por severidad en base a la puntuación de APACHE II: 0-10; 14 pacientes (796 mg/dL), 11-20; 27 pacientes (653 mg/dL), 21-30; 23 pacientes (649 mg/dL), 31-40; 5 pacientes (550 mg/dL), > 41; 1 paciente (258 mg/dL).

Conclusiones: el fibrinógeno se encontró en menor concentración en pacientes con sepsis y determinación de la calificación de APACHE-II alto, probablemente se relacione con mayor mortalidad.

A1207

Tolerancia inmune inducida con dosis bajas de factor VIII en pacientes pediátricos con hemofilia A e inhibidores de alta respuesta

Bergés-García A,¹ Estrada-Gómez EA,² Martínez-Villegas O,³ Sánchez-Jara B,¹ Hernández-Moreno A,¹ Jiménez-Hernández E,¹ López-Hernández MA,³ Lagunas Muñoz J⁴

¹ Médico adscrito al servicio de Hematología Pediátrica.

² Médico residente de cuarto año de Pediatría.

³ Médico residente de primer año de Hematología Pediátrica.

⁴ Jefe de División de Pediatría. U.M.A.E. Dr. Gaudencio González Garza Centro Médico Nacional La Raza, IMSS.

Antecedentes: desde el control de enfermedades infecciosas asociadas con transfusión, el efecto adverso más temido en el tratamiento de la hemofilia es el desarrollo de inhibidores contra factores exógenos, VIII y IX. Éstos se desarrollan en aproximadamente 25% de todos los pacientes con hemofilia A grave. La repercusión clínica es la falla al tratamiento de remplazo, sobretudo en los de alta respuesta (>5UB), incrementando la morbi-mortalidad. La inducción a la tolerancia inmune (ITI) es una opción de tratamiento a largo plazo que puede erradicar los inhibidores, sin embargo la mayoría de los protocolos usan dosis altas de factor VIII de 100 -200 U/k/día, lo que significa un alto costo en el tratamiento e incremento en el uso de catéter venoso central.

Objetivo: evaluar la respuesta a la inducción a la tolerancia inmune con dosis bajas de factor VIII, 50 U/k, en pacientes pediátricos con hemofilia A grave con inhibidores de alta respuesta.

Material y métodos: estudio prospectivo, cuasi experimental que incluyó pacientes con hemofilia A grave con inhibidores de alta respuesta. Se indujo tolerancia inmune mediante administración de Factor VIII 50 UI/kg tres veces por semana hasta por

Fibrinógeno	Número de pacientes	Defunciones	APACHE II	Mortalidad estimada por APACHE	Mortalidad real
<200	1	1	21	40	100
201 - 300	4	4	24	40	100
301 - 400	1	1	14	15	100
401 - 500	4	1	14	15	25
501 - 600	2	1	24	40	50
601 - 700	2	1	21	40	50
701 - 800	6	3	21	40	50
801 - 900	3	1	18	25	33.3
901 - 1000	7	0	15	25	0

un año, en caso de desaparición del inhibidor. Se cuantificaron inhibidores con el método de Bethesda antes del inicio de ITI, al 1, 3, 6, 9 y 12 meses.

Resultados: se incluyeron seis pacientes. A los 12 meses de tratamiento el 50% logró erradicación total del inhibidor, 17% erradicación parcial y el 33% no logró erradicación de los inhibidores. El tiempo promedio de erradicación parcial o total de los inhibidores fue de

5.5 meses. Se encontraron como factores desfavorables para una adecuada respuesta al tratamiento el mayor tiempo entre el diagnóstico de los inhibidores y el inicio de la inducción a la tolerancia inmune, así como picos históricos máximos de inhibidores altos y niveles de inhibidores al inicio del tratamiento más elevados. Ningún paciente salió del estudio por incremento de eventos hemorrágicos.

Conclusiones: la ITI con dosis bajas de factor VIII puede ser una opción de manejo en pacientes con hemofilia A con inhibidores de alta respuesta, en especial en aquellos con factores favorables a buena respuesta al tratamiento. Hasta el momento se ha logrado una erradicación parcial o total de inhibidores en 67% de los pacientes, quienes continúan en tratamiento o seguimiento, protocolo sigue abierto con la inclusión de nuevos pacientes.

Presentaciones en cartel

A1002

Experiencia en el tratamiento de trombocitopenia inmunológica resistente a esteroide en el Hospital de Especialidades del ISSSTEP

Zagoya-Martinez P,¹ Vidal-Vidal JA²

¹ Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores al Servicio de los Poderes del Estado de Puebla (ISSSTEP).

² Hospital Infantil de Tlaxcala.

Antecedentes: la trombocitopenia inmunológica (TI) se caracteriza por destrucción aumentada de plaquetas, secundaria a la presencia de autoanticuerpos y por una producción subóptima de plaquetas, que puede ser un efecto directo de dichos autoanticuerpos sobre los megacariocitos.

Objetivo: evaluar la eficacia de los diferentes tratamientos de segunda línea en paciente con TI refractarios a esteroide.

Material y métodos: en el hospital de especialidades del ISSSTEP se diagnosticaron 20 pacientes entre junio 2009 a diciembre 2012. 2 hom-

bres y 18 mujeres, se excluyeron a los pacientes con trombocitopenia secundaria. El total de pacientes recibió como terapia de primera línea prednisona calculada de 1 a 2 mg/kg/día, el primer control se tomó a los 5 días de iniciado el tratamiento. 16 pacientes tuvieron respuesta y 4 persistieron con cuenta plaquetaria menor a 10 000/mm³, por lo que se dio un segundo tratamiento, los 4 fueron mujeres. El paciente 1 de 69 años recibió rituximab a 375 mg/mt² semanal por 4 dosis, el paciente 2 de 66 años, Eltrombopag a dosis de 50 mg/día, el paciente 3 de 76 años, romiplostim 1 mcg/kg y se escaló dosis hasta 4 ug/kg semanal por 4 dosis y el paciente 4 de 34 años recibió inmunoglobulina no modificada a 400 mg/kg/día x 5 dosis. Las variantes en el tratamiento dependieron de la disponibilidad del medicamento en el hospital.

Resultados: la paciente 1 alcanzó una cuenta plaquetaria mayor a 30 000/mm³, 2 meses después de aplicado el tratamiento y mantiene cuentas de más de 70 000/mm³ a 2 años del tratamien-

to, la cuenta mayor reportada fue de 125,000 a los 18 meses de la aplicación de rituximab. La paciente 2 tuvo una cuenta plaquetaria mayor a 50 000/mm³ a la semana de iniciado el tratamiento y se mantiene una cuenta de 60 000 a la fecha, la paciente 3, alcanzó más de 50 000/mcL a la semana de iniciada la terapia, la cuenta al término del tratamiento fue de 147 000 y se mantiene en vigilancia a cinco meses de terminado el tratamiento. La paciente 4 alcanzó más de 40 000/mm³ de plaquetas al término de las 5 dosis y actualmente esta en remisión completa a tres años de administrado el tratamiento.

Conclusiones: la trombocitopenia inmunológica cuenta con varias opciones de tratamiento. En este estudio se pudo confirmar que eltrombopag y romiplostim tienen respuesta rápida en comparación a rituximab e inmunoglobulina. Sin embargo una desventaja para su uso fue el costo.

A1012

El empleo simultáneo de romiplostim y eltrombopag puede ser útil en

el tratamiento de la trombocitopenia refractaria grave del síndrome de Evans. Informe de un caso

Ruiz-Argüelles GJ,¹ Ruiz-Delgado GJ,² Velázquez-Sánchez de Cima S,³ Zamora-Ortiz G⁴

¹ Centro de Hematología y Medicina Interna, Clínica Ruiz, Laboratorios Clínicos de Puebla, Universidad Popular Autónoma del Estado de Puebla, Universidad de las Américas Puebla.

² Centro de Hematología y Medicina Interna, Clínica Ruiz, Laboratorios Clínicos de Puebla, Universidad Popular Autónoma del Estado de Puebla.

³ Centro de Hematología y Medicina Interna, Clínica Ruiz, Universidad Popular Autónoma del Estado de Puebla.

⁴ Centro de Hematología y Medicina Interna, Clínica Ruiz, Universidad de las Américas Puebla.

Antecedentes: los agentes análogos de la trombopoyetina que se han empleado en la clínica son el romiplostin y el eltrombopag. Habitualmente se emplean uno u otro, combinados o no con otros fármacos, en el tratamiento de la trombocitopenia inmune primaria o de la trombocitopenia secundaria a otras enfermedades. No hay información sobre el uso simultáneo de ambos agentes. El romiplostin se ha empleado con éxito en el tratamiento de la trombocitopenia inmune del síndrome de Evans.

Objetivo: informar un caso en el que el empleo simultáneo de romiplostin y eltrombopag, asociados a prednisona, fueron útiles en el tratamiento de una paciente con trombocitopenia grave y refractaria, por síndrome de Evans.

Material y métodos: se informa la evolución de una paciente de 58 años de edad con una historia larga de

artritis reumatoide, quien desarrollo anemia hemolítica autoinmune por anticuerpos IgG y trombocitopenia inmune. La paciente fue tratada inicialmente con romiplostin e hidrocortisona, luego se agregó rituximab, posteriormente se hizo esplenectomía y después se usó IgG endovenosa.

Resultados: a pesar de todas estas intervenciones la paciente continuó con trombocitopenia grave, por lo que se decidió agregar eltrombopag, administrándolo de manera simultánea con el romiplostin y prednisona. Con esta combinación de medicamentos la paciente logró normalizar la cuenta de plaquetas. Luego de 30 días de usar esta combinación, se inició el descenso de la prednisona.

Conclusiones: en este caso de trombocitopenia grave y refractaria, el uso simultáneo de romiplostin y eltrombopag, combinados con prednisona, lograron resolver la disminución de plaquetas. A pesar de que los dos agentes trombopoyéticos tienen mecanismos de acción similares, es probable que existan diferencias en los mismos, por lo que su uso combinado puede ser promisorio.

A1015

Síndrome de Upshaw-Schulman (púrpura trombótica trombocitopénica congénita). Informe de un caso

Ruiz-Argüelles GJ,¹ Frago-Flores J,² Galo-Hooker E,³ Ruiz-Delgado GJ⁴

¹ Centro de Hematología y Medicina Interna, Clínica Ruiz, Laboratorios Clínicos de Puebla, Universidad Popular Autónoma del Estado de Puebla, Universidad de Las Américas Puebla.

² Laboratorios Clínicos de Puebla, Clínica Ruiz, Universidad Popular Autónoma del Estado de Puebla.

³ Centro de Hematología y Medicina Interna, Clínica Ruiz, Laboratorios Clínicos de Puebla, Universidad Popular Autónoma del Estado de Puebla.

Antecedentes: la púrpura trombocitopénica trombótica (PTT) se debe a la ausencia o inhibición de la actividad de una proteasa (ADAMTS-13) encargada de cortar los multímeros del factor de von Willebrand sintetizados por el endotelio. La deficiencia congénita de esta proteasa es la causa del Síndrome de Upshaw-Schulman, descrito por primera vez en 1960. El síndrome hemolítico urémico se debe a la deficiencia adquirida de la proteasa durante una infección gastrointestinal por *Escherichia coli* O157:H7 y otras formas adquiridas son autoinmunes, por anticuerpos contra la proteasa. Se han descrito más de 100 casos de deficiencia congénita de ADAMTS 13, con más de 87 mutaciones distintas del gen que la codifica. Ninguno de estos casos procede de literatura mexicana o latinoamericana.

Objetivo: comunicar el primer caso en México de síndrome de Upshaw Schulman

Material y métodos: paciente femenina de 10 años de edad con historia de trombocitopenia de 5 años de evolución, refractaria a diversos tratamientos. La trombocitopenia, episódica, se acompañaba en ocasiones de incremento importante en DHL, hematuria y fiebre. Cuando iba a ser sometida a esplenectomía se sospechó una deficiencia de ADAMTS-13.

Resultados: la actividad de ADAMTS-13 fue del 0% y los anticuerpos IgG anti-ADAMTS-13 fueron negativos. Los niveles de actividad de ADAMTS-13 en los padres fueron normales. A la niña se le administra

plasma fresco congelado cuando desarrolla trombocitopenia, con resultados favorables inmediatos; se han documentado tres brotes de anemia hemolítica, trombocitopenia, incremento grave de DHL y cifras incommensurables de ADAMTS-13.

Conclusiones: el número de informes en la literatura de deficiencia congénita de ADAMTS-13 sigue incrementándose; sin embargo, en nuestro medio permanece como una entidad subdiagnosticada. Es necesario tener en cuenta esta entidad en el diagnóstico diferencial de las trombocitopenias crónicas refractarias en niños.

A1033

Determinación de homocisteína y perfil de lípidos en pacientes adultos mayores del Instituto Nacional de Rehabilitación

Gómez-Ávila VM,¹ Rodríguez-Villa A,¹ González-Espinosa L,¹ Zavala-Hernández C,² Hernández-Zamora E,² Andrade-Cabrera J,² Robles-Salas JD,² Rosales-Cruz E,¹ Reyes-Maldonado E¹

¹ Escuela Nacional de Ciencias Biológicas-IPN.

² Instituto Nacional de Rehabilitación.

Antecedentes: el aminoácido homocisteína (homocisteína) se sintetiza de la metionina (dieta) y, se considera agente oxidante que altera proteínas del sistema de coagulación. Su elevación en sangre: hiperhomocisteinemia (HHC) se asocia con aterosclerosis y trombofilia, Diabetes Mellitus-II, síndrome metabólico, enfermedad de Parkinson, problemas osteomioarticulares, entre otras. La HHC se clasifica en: moderado, intermedio y severo: 15-30; >30-100 y >100 µM/L

respectivamente. Estudios publicados, establecen la prevalencia de HHC, en población general de 5-10%. En adultos mayores se desconoce, y este porcentaje podría aumentar por los padecimientos crónico-degenerativos, en que la HHC es el resultado de la interacción de múltiples factores: metabólicos, genéticos, nutricionales, edad, sexo, entre otros.

Objetivo: determinar homocisteína y perfil de lípidos en pacientes adultos mayores (mayores de 65 años), y su asociación con diferentes patologías.

Material y métodos: se obtuvieron muestras de sangre de adultos mayores que acudieron al Laboratorio Central de Patología Clínica del INR, se separó el plasma (EDTA) para la determinación de homocisteína por el método de HPLC y se clasificaron de acuerdo a la concentración de la homocisteína y suero para la determinación de lípidos por el método enzimático colorimétrico en equipo automatizado. Las muestras se conservaron a -70°C.

Resultados: de un total de 181 pacientes >65 años de ambos sexos, se seleccionaron 82 pacientes: 52 mujeres (64%) y 30 hombres (36%). Los pacientes tuvieron diferentes enfermedades: diabetes, osteoporosis, cáncer, fracturas, insuficiencia venosa periférica, presión alta, enfermedad vascular cerebral y dislipidemias. En la determinación de la homocisteína, 68 pacientes tuvieron HHC (85.0%), 40 mujeres y 28 hombres. 12 pacientes tuvieron concentraciones normales, 54 moderadas, 14 intermedias y ninguno severas. El 8.5% de los pacientes tuvieron hipercolesterolemia, el 30% tuvieron hipertrigliceridemia.

Conclusiones: con este trabajo se concluyó que las concentraciones

normales de homocisteína en esta población estudiada (adultos mayores) están por encima de las concentraciones de la población general. Las concentraciones de lípidos van de normales en 68% a concentraciones elevadas de colesterol y triglicéridos en 32%.

A1042

Evaluación de anticuerpos anti-plaquetas y anti-endothelium humano en el suero de pacientes con fiebre hemorrágica por dengue

Núñez-Avellaneda D,¹ Castro-Mussot ME¹, Salazar-Sánchez MI¹, Corona-De La Peña NA,² Machain-Williams C,³ Loroño-Pino MA³

¹ Laboratorio de Inmunología Celular e Inmunopatología. Departamento De Inmunología ENCB-IPN.

² Unidad de Investigación en Trombosis. Hospital Gabriel Mancera, Instituto Mexicano del Seguro Social.

³ Laboratorio de Arbovirología. Centro de investigaciones Regionales Dr. Hideyo Noguchi. Universidad Autónoma de Yucatán.

Antecedentes: estudios *in vitro* o en modelos animales indican que los anticuerpos generados en el humano contra las proteínas tanto estructurales como no estructurales del virus dengue (DENV), pueden exhibir reactividad cruzada contra componentes del hospedero. Estos anticuerpos autorreactivos reconocen proteínas tanto en el plasminógeno humano, como en la superficie de las plaquetas y de las células endoteliales. Los anticuerpos anti-NS1 se unen en las plaquetas específicamente a la proteína disulfuro isomerasa (PDI), y a numerosas proteínas en las células endoteliales (Cheng et al., 2009).

También, los anticuerpos anti-NS1 al unirse al plasminógeno favorecen su conversión a plasmina y conllevan a la fibrinólisis (Chuang et al., 2011). En los casos severos de dengue, una de las características patológicas más sobresalientes es el profundo daño al sistema endotelial y de coagulación. El mimetismo molecular documentado entre las proteínas virales y proteínas relacionadas con el sistema endotelial y de coagulación, sugieren que los anticuerpos autorreactivos pudieran ser críticos en la fisiopatología observada en los casos graves de la enfermedad.

Objetivo: por lo anterior, planteamos como objetivo de este trabajo establecer la frecuencia con la que los anticuerpos autorreactivos se presentan en los casos de fiebre hemorrágica por dengue. Examinamos la presencia de anticuerpos contra dos blancos celulares importantes: plaquetas (de sangre periférica) y endotelio (HMEC-1).

Material y métodos: este es un estudio retrospectivo observacional, en el que se utilizan sueros de pacientes de la Península de Yucatán infectados por dengue durante brotes ocurridos entre el 2006 y 2011, y que presentaron algún cuadro hemorrágico.

Resultados: mediante inmunofluorescencia indirecta se confirmó la presencia de anticuerpos en el suero de algunos de los pacientes, los cuales se unen a células endoteliales de humano (Figura 1). Respecto a las plaquetas, la interacción con los sueros provocó una ligera inhibición de la coagulación (Figura 2); sin embargo, al realizar el análisis global concluimos que difícilmente este sería mecanismo operante en la patogénesis del dengue bajo condiciones fisiológicas.

Conclusiones: de ser altamente frecuente la generación de anticuerpos de reacción cruzada durante las infecciones con dengue en la población humana, la respuesta inmune mediada por anticuerpos sería un mecanismo más de daño que se sumaría a la inmunopatogénesis observada en los casos graves de dengue.

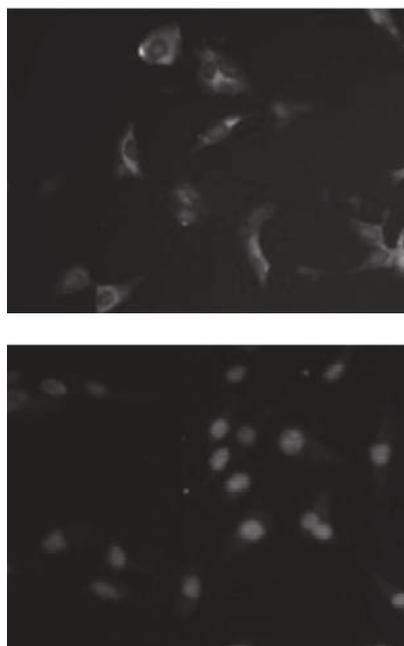


Figura 1. Reconocimiento (FITC) de células endoteliales por anticuerpos presentes en sueros de pacientes con fiebre hemorrágica.

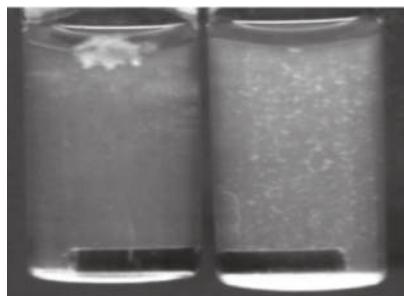


Figura 2. Discreta inhibición de la agregación plaquetaria, (derecha) mediada por anticuerpos presentes en sueros de pacientes con dengue hemorrágico, (izquierda control positivo de agregación)

A1054

Prevalencia de mutaciones en el factor V Leiden y factor II G20210A de protrombina en pacientes con sospecha de trombosis en Monterrey NL

López-Silva LJ, Mendoza-Ibarra SI, Cancela-Murrieta CO, Gómez-Almaguer D, Salazar-Riojas R
Universidad Autónoma de Nuevo León.

Antecedentes: las mutaciones en el factor V Leiden y factor II G20210A de protrombina son dos polimorfismos asociados a un incremento en el riesgo de trombosis. En la población latinoamericana la prevalencia de estas mutaciones varía de 1 a 13.5%.

Objetivo: determinar la prevalencia de las mutaciones en el factor V Leiden y factor II G20210A de protrombina en pacientes con sospecha de trombosis.

Material y métodos: se incluyeron 183 pacientes para factor V y 196 para factor II de 0 a 92 años con sospecha de trombosis y que fueron referidos al Laboratorio de Diagnóstico Molecular del servicio de Hematología de la UANL. Se extrajo ADN de sangre utilizando el sistema Maxwell (Promega), se amplificó con el kit Factor V Leiden y Factor II G20210A utilizando el Lightcycler 2.0 (Roche).

Resultados: la prevalencia para la mutación del factor V Leiden fue de 7.1% y para factor II G20210A de protrombina fue de 5.6%.

Conclusiones: este estudio de prevalencia de mutaciones en el factor V Leiden y factor II G20210A de protrombina muestra un porcentaje de 7.1 y 5.6 respectivamente en una población de Monterrey, México.

A1062**Identificación de las proteínas causantes de coagulopatías en el veneno de la serpiente *Crotalus basiliscus***

Alvarez-Lee LAI,¹ Ortega CR,¹ Álvarez-Trillo A,² Luna-Herrera J¹

¹ IPN, Escuela Nacional de Ciencias Biológicas.

² Herpetario Reptilium, Zoológico de Zacango.

Antecedentes: el accidente ofídico afecta a 2.6 millones de personas en el mundo con un índice de mortalidad de 20,000 -125,000 muertes al año aproximadamente. El sistema hemostático humano se ve afectado de diferente forma dependiendo de la especie de serpiente causante del accidente ofídico causando anemia, hipofibrinogenemia, trombocitopenia, coagulación intravascular e incoagulabilidad sanguínea. En América los responsables de más de 90% de los accidentes ofídicos son los miembros de la familia *Viperidae* y dentro de esta, las serpientes de género *Crotalus*, conocidas comúnmente como serpientes de cascabel, son las responsables del 56% de los incidentes totales acontecidos en México. Las proteínas responsables del rompimiento de la hemostasia son de manera general metaloproteasas, disintegrinas y fosfolipasas, que pueden ser activadoras o inhibidoras de la cascada de coagulación.

Objetivo: las serpientes tienen variaciones en la composición del veneno según su edad, sexo, temporada del año, región geográfica, etc., y son pocos los trabajos realizados en serpientes endémicas de México, como la cascabel del Pacífico (*Crotalus basiliscus*) por lo que en este trabajo se buscó la identificación de las pro-

teínas causantes de coagulopatías y hemorragias.

Material y métodos: se utilizó una mezcla de venenos de varios ejemplares *C. basiliscus* mantenidos en cautiverio. La composición del veneno se caracterizó por SDS-PAGE en 1 y 2 dimensiones, se cortaron spots de los geles 2D y se analizaron por HPLC acoplado a masas.

Resultados: se encontró que 49% de los componentes corresponden a metaloproteasas, 2% proteínas tipo trombina y 3% a disintegrinas. Posteriormente se hizo un reconocimiento inmunológico con plasma equino hiperinmune polivalente, por la técnica de Western Blot (WB), encontrando un pobre reconocimiento de estos componentes lo que señala su baja capacidad neutralizante de este tipo de actividades. Mediante separaciones por afinidad se obtuvieron subfracciones del veneno a las que se determinó su capacidad coagulante, encontrándose un enriquecimiento en las proteínas antes mencionadas y aumento en su capacidad coagulante.

Conclusiones: la variación de contenido de proteínas de un veneno está directamente relacionado con la potencia de veneno, por lo que el reconocimiento de las proteínas responsables de los principales efectos letales deben de ser reconocidas y neutralizadas.

A1064**Anormalidades en la biometría hemática en pacientes con diagnóstico de púrpura trombocitopénica inmunológica en un Hospital Universitario en la zona noreste de México**

López-Razo ON, Jaime-Pérez JC, Herrera-Garza JL, Marfil-Rivera J, Gómez-Almaguer D

Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Nuevo León.

Antecedentes: la púrpura trombocitopénica inmunológica (PTI) es un trastorno autoinmune caracterizado por la formación de autoanticuerpos dirigidos contra antígenos del sistema de antígenos plaquetarios humanos causando destrucción de las plaquetas. Aunque la trombocitopenia es el hallazgo principal en la biometría hemática de estos pacientes se han encontrado otras alteraciones.

Objetivo: documentar anomalías en los parámetros de la biometría hemática, fuera de los plaquetarios, de los pacientes con diagnóstico de PTI.

Material y método: se obtuvieron las biometrías hemáticas al ingreso de los pacientes con diagnóstico de PTI en los últimos cinco años. Se revisaron los parámetros eritrocitarios y leucocitarios de cada paciente y se comparó con los valores normales para la edad.

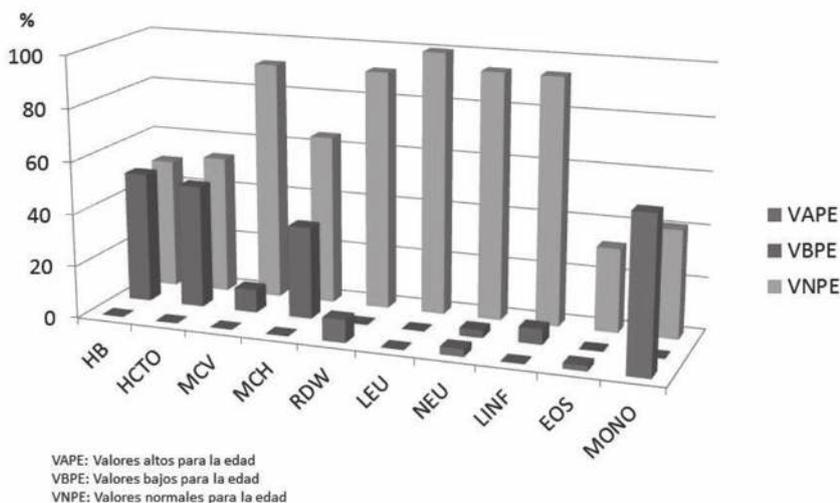
Resultados: se revisaron las biometrías hemáticas de 68 pacientes. En los parámetros eritrocitarios, el 53.6% de los pacientes presentó anemia con una media de 8.25g/dL (DE 2.37), el resto (44%) presentó valores normales de hemoglobina con una media de 12.83g/dL (DE 1.51); El 56.1% presentó valores de hematocrito por debajo de los normales con una media de 24.66% (DE 7.21), el resto (43.9%) presentó valores normales con una media de 37.91% (DE 4.62), 28.8% de los pacientes presentó un RDW elevado con una media de 20.23% (DE 4.98), el resto (72.2%) presentó un RDW normal con una media de 14.46% (DE 0.94). En los parámetros leucocitarios, 17.9% presentó neutrofilia con una media de 11.25x10E9/L (DE

3.61), el 1.5% neutropenia con una media de $0.52 \times 10^9/L$ (DE 0.00) y el resto (80.6%) presentó cifras normales de neutrófilos con una media de $3.83 \times 10^9/L$ (DE 1.96); 3% tuvo linfopenia con una media de $0.72 \times 10^9/L$ (DE 0.70), el resto (97%) tuvo cifras normales de linfocitos con una media de $3.08 \times 10^9/L$ (DE 1.98); 4.5% con eosinofilia con una media

de $0.52 \times 10^9/L$ (DE 0.54) y el resto (95.5%) cifras normales de eosinófilos con una media de $0.11 \times 10^9/L$ (DE 0.12). El 37.5% tuvo monocitosis con una media de $1.08 \times 10^9/L$ (0.51), el resto (65.2%) resultó con cifras normales de monocitos con una media de $0.47 \times 10^9/L$ (0.26). Se dividieron dos grupos de edad y se observó lo representado en los gráficos.

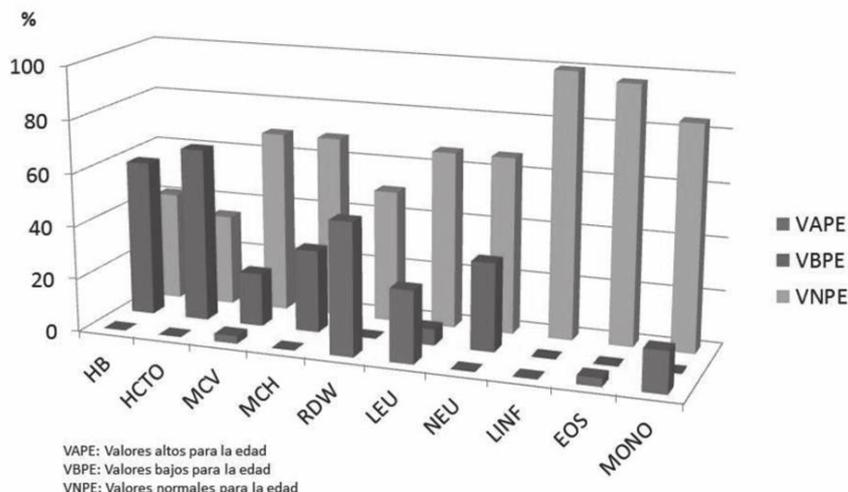
Conclusiones: en la mayoría de los pacientes adultos y en casi la mitad de los pacientes menores de 16 años se encontró anemia y concentraciones disminuidas de hematocrito. Existe asociación lineal con la cuenta plaquetaria $p=0.009$ y $p=0.045$. Otro dato relevante fue la monocitosis en 58.8% de los pacientes menores de 16 años.

Parámetros de la biomtería hemática en pacientes menores de 16 años con diagnóstico de PTI.



VAPE: Valores altos para la edad
VBPE: Valores bajos para la edad
VNPE: Valores normales para la edad

Parámetros de la biomtería hemática en pacientes mayores de 16 años con diagnóstico de PTI.



VAPE: Valores altos para la edad
VBPE: Valores bajos para la edad
VNPE: Valores normales para la edad

A1075

Síndrome de Budd-Chiari en una mujer con mutaciones JAK2 V617F y factor VG1691A

González-Valdés JA,¹ Velarde-Félix JS,² Gallardo-Angulo E,² Carvajal-Moreno G,¹ Salcido-Gómez B,² Rochín-Terán JL,¹ Caballero-Rodríguez B¹

¹ Universidad Autónoma de Sinaloa, Hospital Civil de Culiacán, CIDOCS.

² Hospital General de Culiacán, SS, Culiacán, Sinaloa, México

Antecedentes: el síndrome de Budd-Chiari (SBC) se debe a una obstrucción en la salida del flujo venoso hepático desde las venas hepáticas pequeñas hasta la vena cava inferior. Esto se debe, por lo general, a trombosis y en más de 80% de los casos se identifica al menos un factor de riesgo trombofílico.

Objetivo: determinar los factores de riesgo trombofílico en pacientes con síndrome de Budd-Chiari.

Caso clínico: paciente femenina de 47 años de edad, mestiza mexicana de profesión enfermera. Anovulatorios y cirugía reciente negados. Sin antecedentes familiares de trombosis. En Septiembre 2009 episodio de ICT con tratamiento clopidogrel 1 x 1.

Ingresa a urgencias en agosto de 2010 por dolor abdominal, hepatalgia, hepatomegalia y ascitis.

BH – 15.3 Hb, leucos 11,320 y 429,000 pts. QS normal. PFH: BT 2.0, resto normal. VHC, VHB, HIV negativos. Ultrasonido Doppler hepático 08/03/2010 cavidad abdominal con ascitis, hipertrofia del lóbulo caudado, con venas hepáticas obliteradas, con ausencia de flujo; VCI a nivel hepático estrecha, vena porta con flujo disminuido y colaterales venosas, arteria hepática con índice de resistencia discretamente aumentado. Angiotomografía hepática 08/03/2010 hipertrofia de lóbulo caudado, VCI nivel hepático y venas hepáticas con estenosis, líquido de ascitis en cavidad abdominal. Biopsia hepática: Congestión sinusoidal y leve fibrosis portal. Envío a Hematología en 01/2011 para estudio de trombofilia: BH – 13.8 Hb, 8,100 leucos, 596,000 pts. Plaquetas abundantes dismórficas. Mutación JAK2 V617F – Positiva. Mutación FV Leiden G1691A – Positiva heterocigoto. Resistencia proteína C activada: 0.62 (0.86 - 1.10), AT III, Proteína S, Proteína C, homocisteína y mutación G20210 A gen protrombina negativos. Anticuerpos anticardiolipina y anticoagulante lúpico negativos.

Resultados: neoplasia mieloproliferativa (NMP) JAK2+ tipo trombocitemia primaria. Trombofilia primaria con mutación FV Leiden. Tratamiento: anticoagulante (03/2011) con rivaroxaban 10 mg v.o./día. **Evolución:** No ha habido progresión de su hepatopatía ni nuevos eventos trombóticos a dos años de manejo anticoagulante.

Conclusion: en el SBC primario casi 50% de casos tienen más de un factor de riesgo trombofílico. El más frecuente, en la mitad de los casos son los NMP. (Grupo EN-Vie Europeo. Ann Intern Med 2009, 151:167-175).

Nuestro caso concuerda con dicho estudio y es quizá el primer reporte en nuestro país de esta asociación de SBC + mutación JAK-2 y FV Leiden. En todo caso de SBC se debe hacer tamizaje para NMP y estudio profundo de trombofilia, sin limitarse a la identificación de una sola causa. El uso de anticoagulantes orales obtiene excelentes tasas de supervivencia.

A1082

Determinación de los rangos de referencia de los tiempos de coagulación en un grupo de pacientes pediátricos del Instituto Nacional de Rehabilitación

Zavala-Hernández C,¹ Hernández-Zamora E,¹ Gómez-Muñoz MDL,¹ Gutiérrez-Márquez ML,¹ Angeles-Martínez E,¹ Valencia-Elizarraras NM,¹ Téllez-Gastélum RM,¹ Reyes-Maldonado E²

¹Instituto Nacional de Rehabilitación.

²Escuela Nacional de Ciencias Biológicas, IPN.

Antecedentes: las pruebas de coagulación de rutina efectuadas en el laboratorio clínico son indicadores de la función vascular o de mecanismos de coagulación, función importante para eventos quirúrgicos. Las pruebas que se incluyen son: TP (tiempo de protrombina), TTPa (Tiempo de tromboplastina parcial activada) y TT (tiempo de trombina) y la determinación de fibrinógeno. Existen en el mercado diversas marcas comerciales que realizan estas determinaciones, y cada una de ellas cuenta con reactivos, calibradores, controles y rangos de referencia procedentes de otras poblaciones de edad adulta del mundo que difieren de nuestra población pediátrica mestiza mexicana evaluada.

Es por eso que nosotros proponemos establecer nuestros propios valores de referencia para la edad pediátrica en los tres tiempos de coagulación de rutina y el fibrinógeno.

Objetivo: determinar los rangos de referencia para TP, TTPa, TT y fibrinógeno en un grupo de niños de 0 a 15 años de edad del Instituto Nacional de Rehabilitación por género y grupos de edad.

Material y métodos: en un grupo de 600 niños del Instituto Nacional de Rehabilitación, agrupados por rangos de edad de 0 a 5 años, 6 a 10 años y 11 a 15 años, y por género se realizaron las pruebas de TP, TTPa, TT y fibrinógeno con kits comerciales y equipo BCS xp de la marca SIEMENS. Se determinó la media, desviación estándar para establecer los rangos de referencia y la prueba T de Student para comparar las medias de los grupos y con el promedio de adultos.

Resultados: se realizó por cada grupo de edad y género el rango de referencia y se compararon entre ellos. Hubo diferencias estadísticamente significativas en las siguientes pruebas: TP entre los 3 grupos de edad; TT entre los 3 grupos de edad; y fibrinógeno entre el género masculino y femenino. Se compararon los promedios de cada una de las pruebas y de cada uno de los grupos con los promedios de los adultos y si hubo diferencia significativa ($p=0.001$).

Conclusiones: se deben realizar los valores de referencia para TP para los 3 grupos de edad; para TT para los 3 grupos de edad; fibrinógeno para género masculino y femenino. También se deben establecer valores de referencia para la población pediátrica.

Tabla 1. Rangos de referencia para tiempos de coagulación y fibrinógeno en niños por grupos de edad y género

Prueba	Sexo	0-5 años	6-10 años	11-15 años	p
TP	F	*12.5 +9.98-15.02	*12.4 +10.78-14.02	*12.8 +9.98-15.62	0.374
	M	*12.2 +10.8-13.6	*12.7 +11.16-14.24	*12.9 +10.12-15.68	
	P	0.82	0.463	0.51	0.001
	TOTAL	*12.3 +10.04-14.6	*12.5 +10.83-14.2	*12.6 +10.14-15	
TTPA	F	*36.5 +25.08-47.92	*37.3 +28.04-46.56	*34.9 +25.74-44.06	0.859
	M	*35.4 +26.54-44.26	*37.5 +27.04-47.96	*35.4 +28.72-42.08	
	P	0.066	0.769	0.107	0.909
	TOTAL	*36.4 +26.14-46.6	*35.9 +26.93-44.8	*35.5 +26.35-44.6	
TT	F	*18.8 +15.08-22.52	*18.6 +16.54-20.66	*17.5 +12.06-22.94	0.205
	M	*18.4 +15.34-21.46	*18.6 +16.44-20.76	*18.5 +13.54-22.36	
	P	0.975	0.381	0.153	0.012
	TOTAL	*18.7 +14.63-22.8	*18.5 +15.21-21.8	*17.9 +13.17-22.6	
FIB	F	*309 +138.54-479.46	*278 +170.1-353.9	*291 +169.88-412.12	0.034
	M	*285 +133.34-436.6	*262 +170.1-353.9	*266 +168.48-353.52	
	P	0.451	0.643	0.011	0.718
	TOTAL	*290.8 +144.62-436.9	*290.4 +146.45-434.3	*295.2 +153.07-437.4	

* Promedio + Rango

A1084**Presentación de dos casos de deficiencia congénita de proteína C**Luna-Silva NC,¹ Castillo ID,¹ Moreno M,¹ Velázquez L¹¹Hospital Infantil de México Federico Gómez.

Antecedentes: el primer reporte de deficiencia de proteína C heredado fue descrito por Griffin en 1981. Posteriormente, Branson reportó el primer caso asociado a púrpura fulminans neonatal.

Objetivo: presentación de caso.

Caso 1: paciente femenina de nueve años, de edad que durante el periodo neonatal tuvo áreas extensas de necrosis que requirieron amputación de falanges de la mano derecha y tercera de la mano izquierda. Genotipificación de protrombina: alelo normal G20210 y A20210, mutación factor V Leiden no detectado. Alelo normal para antitrombina III 90.4%, proteína C 5.2%. Homocigoto mutado MTHFR. Se inicia plasma fresco congelado y enoxaparina. Se coloca catéter venoso central permanente. Ultrasonido oftálmico con catarata

bilateral, retinopatía proliferativa de ojo derecho, desprendimiento de retina ojo izquierdo. Cursa con celulitis preseptal con trombosis ojo izquierdo. Se diagnostica ceguera bilateral, ptosis bulbar ojo derecho, glaucoma absoluto y hemorragia vítrea ojo izquierdo. Al año de edad trombosis de ambas venas femorales, probable trombosis de vena cava inferior. Abordaje transhepático para retiro de catéter, exposición de reservorio de catéter permanente, trombectomía axilar derecha, colocación de catéter vena ácigos. A los 3 años ruptura de catéter permanente con colocación de catéter en aurícula derecha y decorticación pleural. Actualmente tratamiento con enoxaparina y plasma fresco cada 72 horas.

Caso 2: paciente femenina de 12 años de edad que en el periodo neonatal cursó con sepsis neonatal y celulitis en fosa ilíaca derecha. Se realiza debridación de lesión con necrosis extensa, estudio histopatológico: trombosis de vasos pequeños y medianos. Estudio de trombofilia con cuantificación de proteína C en 50.2%, se continúa seguimiento. A los 2 meses de edad se realiza cuantificación de proteína C 12.6%, inicia manejo con enoxaparina y plasma fresco congelado. Cursa con fenómenos tromboembólicos en abdomen y extremidades inferiores. Gammagrama renal con hipoplasia renal derecha, severamente hipoperfundido e hipofuncional. Al año cursa con desprendimiento bilateral total de la retina, fibrosis y efecto de masa. Celulitis periorbitaria a los 3 años, se realiza enucleación ojo izquierdo. Evento trombótico en región sural derecha. Se coloca catéter venoso central permanente, presenta fuga transhepática. A los 6 años intentos fallidos de

recambio de catéter, se coloca catéter permanente intraatrial. Angiotomografía: múltiples trombosis, datos sugestivos de hipertensión porta. Actualmente tratamiento permanente con enoxaparina, plasma fresco congelado cada 72 horas, seguimiento nefrológico.

Conclusiones: dada la baja incidencia de deficiencia de proteína C hereditaria, es necesaria la sospecha ante un paciente con cuadro clínico sugestivo de trombosis para prevenir las secuelas discapacitantes o incluso la muerte, el diagnóstico temprano y tratamiento oportuno están relacionados directamente con la evolución.

A1099

Características clínico-patológicas y supervivencia de pacientes adultos con trombocitemia esencial. Experiencia de un centro de referencia en México

Terrazas-Marín RA, Guzmán-Uribe P, Crespo-Solis É, Vargas-Ruiz ÁG
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán.

Antecedentes: la trombocitemia esencial es una neoplasia mieloproliferativa crónica, Filadelfia negativa, caracterizada por trombocitosis sostenida ($\geq 450 \times 10^9/\text{mL}$), síntomas vasomotores y complicaciones trombóticas/hemorrágicas. El tratamiento y pronóstico se basan en la clasificación de riesgo de acuerdo a la edad y el antecedente de trombosis. La supervivencia es similar a la población general, sin embargo existe un riesgo bajo de transformación a mielofibrosis (MF) y leucemia mieloide aguda (LMA).

Objetivo: describir las características demográficas, clínicas, histopatológicas, tratamiento em-

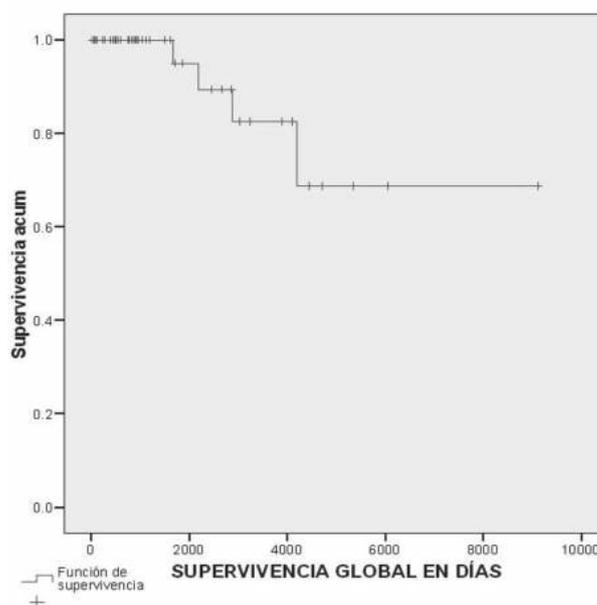
pleado y respuesta alcanzada de los pacientes con diagnóstico de trombocitemia esencial en el INCMNSZ.

Material y métodos: estudio descriptivo, retrospectivo de pacientes con trombocitemia esencial, diagnosticados de 01/2000 a 12/2012, y reclasificados de acuerdo a criterios de la OMS 2008. Se calcularon medianas, frecuencias y supervivencia global (SG) utilizando SPSS v17.0.

Resultados: se incluyeron 49 pacientes con diagnóstico de trombocitemia esencial, con edad media de 56 años, 65.3% fueron mujeres. Al diagnóstico, 98% presentaba un ECOG de 0-1 y 42.9% tenía 3 o más comorbilidades. En la tabla se muestran los parámetros de laboratorio al diagnóstico. De acuerdo a Tefferi el 49% se clasificó como riesgo alto y por IPSET el 16.3% se catalogó como tal. La citogenética fue normal en 53.1% y solamente en 16.4% fue posible determinar la mutación de JAK2 V617F, siendo positiva en 8.2%. La incidencia de trombosis fue de 16.3%

(50% venosas) y en 10.2% se documentó VW secundario. La hidroxiurea y la aspirina fueron los fármacos más utilizados (91.8% y 89.8% respectivamente). De los pacientes que recibieron tratamiento, 42.9% tuvo respuesta parcial y 38.8% respuesta completa. Se documentó transformación histológica en 14.3% (8.17% MF y 6.12% LMA) con mediana de 7.8 años a partir del diagnóstico. Al último seguimiento, 79.6% estaban vivos, con mediana de SG no alcanzada, 8.2% habían muerto (principalmente por progresión).

Conclusiones: aunque la incidencia de trombosis es similar a lo reportado mundialmente (11-25%), en esta cohorte se observan diferencias relevantes: alta tasa de transformación a MF y LAM, asociado probablemente al tratamiento citorreductor empleado en el pasado en la mayoría de los pacientes, así como baja frecuencia de la mutación JAK2, explicado por la falta de acceso a dicha prueba. Los datos presentados subrayan la importancia de una adecuada estratificación de



los pacientes que permita identificar a aquellos que no requieren tratamiento citorreductor, con el objeto de disminuir el riesgo de complicaciones a largo plazo que conduzcan a una mortalidad más elevada.

Tabla 1. Parámetros de laboratorio al diagnóstico (media).

Hemoglobina	14.1 g/dL
Leucocitos	8,600/uL
Plaquetas	1,043,000 (535,000 - 2,580,000)/uL
Ferritina	57.35 ng/mL
Vitamina B12	713 pg/mL
VSG	5 mm/h
PCR	0.15 mg/L
TP/INR	11.2" / 1.1
TTP	33.4"

A1124

Reporte de dos casos de satelitismo plaquetario en el laboratorio de Hematología

Saldaña-López RV,¹ Vargas-Ruiz AG,¹ Rojas-Maya S,¹ León-Moreno E,¹ Torres-Jiménez MD,¹ Barrales-Benítez OV,¹ Valencia-Martínez A,¹ Terrazas-Marín R,¹ Jaimes-Hernández VM²

¹ Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán.

² Hospital Juárez de México.

Antecedentes: el satelitismo es un fenómeno in vitro donde las plaquetas rodean a los neutrófilos formando estructuras en roseta. descrito en 1963 por Field y Macleod y se han reportado menos de 100 casos a nivel mundial. esta mediado por anticuerpos igg que en presencia del quelante de calcio edta (ácido etilendiaminotetracetato) se unen a la GP IIB/IIIA plaquetaria y al receptor fc(y)III de los neutrófilos (fcYRIII).

Objetivo: presentar dos casos clínicos de satelitismo y su relevancia

en el reporte de la biometría hemática en cuanto al número de plaquetas y leucocitos.

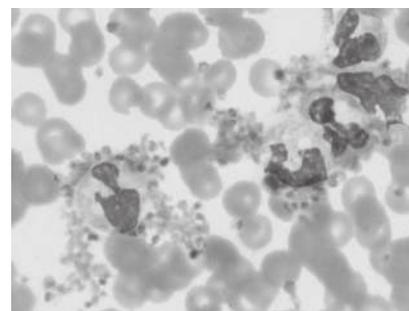
Material y métodos: primer caso: mujer de 26 años, con una vasculitis linfocítica, factor reumatoide y anticoagulante lúpico +. su bh mostro leucopenia (3.5×10 a la $3/uL$) y trombocitopenia leves (140×10 a la $3/uL$), con hb normal (13.8 g/dL). El histograma de plaquetas se observó normal con alarmas de agregados plaquetarios y el de leucocitos mostró anormalidad en los ejes "x" y "y", no inició en la base, por lo que el equipo nos alerta con una señal de interferencia celular. En el frotis se observó el fenómeno de satelitismo (Figura).

Segundo caso: paciente femenina de 30 años de edad, que ingresó al servicio de urgencias por una bicitopenia, dolor articular y petequias en miembros inferiores. En el servicio de hematología se valora el frotis de sangre periférica, observándose el fenómeno de satelitismo+++ . Su biometría hemática mostró: leucopenia de 2.5×10 a la $3/mcL$ y las plaquetas de $50,000 \times 10$ a la $3/mcL$ con falsa leucopenia y trombocitopenia.

Resultados: se realizó cuenta manual de leucocitos y plaquetas en ambos casos. Primer caso. Leucocitos $7,000 \times 10$ a la $3/mcL$, un diferencial de linfocitos 40%, monocitos 8%, segmentados 52%, eosinófilos 0% y basófilos 0%; cuenta plaquetaria de $400,000/mcL$. En el frotis de sangre periférica se observó el fenómeno de satelitismo plaquetario. Segundo caso. leucocitos $8,000 \times 10$ a la $3/mcL$, un diferencial de linfocitos 49%, monocitos 6%, segmentados 43%, eosinófilos 1%, basófilos 1%. Cuenta plaquetaria de $500\ 000/mcL$. En el frotis de sangre periférica se observó el fenómeno

de satelitismo plaquetario con más intensidad.

Conclusiones: el satelitismo plaquetario es un trastorno que ocurre solamente in vitro en muestras de sangre anticoaguladas con EDTA. Aunque el fenómeno está mediado por anticuerpos, es más común en mujeres. En los reportes que se tienen de la bibliografía se han asociado a enfermedades autoinmunes como son los dos casos que aquí describimos.



A1142

Rivaroxaban en niños. Alternativa eficaz y segura. Experiencia clínica en un hospital universitario

Ríos-Solis JE, Villarreal-Martínez L, Nuño-Vazquez LM, Ramírez-Cazares AC, Lopez-Miranda A, Mancías-Guerra MDC, Marfil-Rivera LJ, Gómez-Almaguer D, González-Llano O

Hospital Universitario Dr. José Eleuterio González-Universidad Autónoma de Nuevo León.

Antecedentes: la terapia de anticoagulación (AC) en niños ha permanecido por mucho tiempo a la sombra de los hallazgos y nuevas terapias probadas en adultos. Los cambios y la adopción de nuevas terapias en los niños no ocurren con la velocidad deseada. El tratamiento actual con AC en niños no es el ideal, requiere de ajustes de

dosis y monitorización constante que afectan la calidad de vida del paciente y su familia. Si bien es cierto que los fenómenos trombóticos tanto arteriales como venosos son muy raros en niños, conviene evaluar la eficacia de las nuevas drogas anticoagulantes, entre estas, el rivaroxaban, que es un inhibidor directo del factor Xa, cumple con el perfil ideal al tener una administración oral, una excelente absorción y sobre todo un perfil farmacocinético predecible, lo que permite un monitoreo menos estricto. No existe todavía evidencia suficiente del uso del rivaroxaban en niños, pero se sabe que no hay diferencias en el efecto anticoagulante en los diferentes grupos de edades en ensayos in vitro.

Objetivo: describir el uso del rivaroxaban en una serie de casos pediátricos con fenómenos trombóticos arteriales y venosos que requerían AC por largo plazo.

Material y métodos: se incluyeron 10 pacientes, 5 con trombosis venosa y 5 con trombosis arterial, de diferentes edades y con diversos factores de riesgo, en todos los casos los padres firmaron el consentimiento informado. Se realizó evaluación por imagen de acuerdo al sitio de la trombosis en el evento agudo y se administró una dosis de 0.15 mg/kilo de rivaroxaban, con seguimiento por la consulta para realizar estudios de imagen de control y valorar el retiro o ajustes de la dosis.

Resultados: los pacientes evaluados hasta este momento presentaron mejoría de la trombosis entre la primera y segunda semana de tratamiento, con recanalización del vaso y recuperación del flujo, no se presentaron eventos adversos o sangrados anormales.

Conclusiones: se trata de un estudio piloto de un grupo pequeño de

pacientes, donde se observó una buena respuesta clínica sin que se presentaran efectos colaterales significativos, es claro que se requiere incluir un mayor número de pacientes y con un mayor seguimiento para definir claramente la utilidad del rivaroxaban en niños.

A1145

Eltrombopag y dosis altas de dexametasona en el tratamiento inicial de la trombocitopenia inmune primaria aguda

Herrera-Rojas M, Gómez-Almaguer D, Pequeño-Luévano M, Gómez-De León D

Hospital Universitario Dr. José Eleuterio González-Universidad Autónoma de Nuevo León.

Antecedentes: el tratamiento inicial de la trombocitopenia inmune primaria (TIP) en adultos se basa en corticoesteroides, en ocasiones se utiliza inmunoglobulina humana. El rituximab, esplenectomía, eltrombopag y romiplostim se reservan usualmente para pacientes con TIP crónica. Existe evidencia de que eltrombopag puede influir en la regulación de los linfocitos T y por ello tener un mecanismo extra a la estimulación de la producción de plaquetas para influir en el resultado de pacientes con TIP.

Objetivo: evaluar la eficacia de la combinación dexametasona/eltrombopag en pacientes con TIP aguda.

Material y métodos: se realizó un estudio prospectivo, fase 2, incluyendo pacientes mayores de 18 años, con diagnóstico TIP aguda con menos de 30 mil plaquetas al inicio del protocolo y sin tratamiento previo. Se trataron con 40 mg de dexametasona vía oral/día por 4 días consecutivos (días 1 al

4), al día 5 se agregó eltrombopag 50 mg vía oral diarios por 28 días consecutivos y se suspendió el tratamiento al día 32. Los pacientes se evaluaron semanalmente. La respuesta completa se definió como plaquetas mayores a 100 000/ul y parcial plaquetas mayores a 30, 000/mcL.

Resultados: hasta el momento se han incluido 7 pacientes, 5 mujeres y 2 hombres, con mediana de edad de 49 años, la mediana de plaquetas al inicio del tratamiento fue de 11 000 plaquetas/?l. Al término del eltrombopag de 339 000/?l. El 28 % (2) de los pacientes presentaron remisión completa posterior al tratamiento con dexametasona y el 72% (5) presentaron remisión parcial. El 86% (6) presentaron remisión completa al término del tratamiento con eltrombopag y el 14% (1) presentaron remisión parcial. Al mes pos-eltrombopag la mediana de plaquetas fue de 91 000/?l, 3 pacientes seguían en remisión parcial, 2 completa y dos recayeron (28%). Cuatro de los 5 que respondieron llevan seguimiento mayor a dos meses, 2 continúan con remisión parcial y dos con remisión completa. El protocolo sigue abierto y reclutando. Dos pacientes que recayeron se encuentran en remisión completa y fueron tratados con dexametasona y rituximab semanal 100 mg por 4 dosis. Nadie se ha hospitalizado ni transfundido. No se observaron complicaciones.

Conclusiones: el tratamiento con dexametasona y eltrombopag, ofrece una alternativa eficiente en el tratamiento de primera línea de la TIP. Hasta ahora 100 % de los pacientes presentaron remisión durante el primer mes. Ningún paciente recibió, durante los primeros 32 días, dosis "extras" de dexametasona.

A1156

Correlación de JAK2 V617F con parámetros hematológicos en pacientes con síndromes mieloproliferativos

López-Silva LJ,¹ Mendoza-Ibarra SI,¹ Cancela-Murrieta CO, Ortiz-López R,¹ Marfil-Rivera LJ,¹ Galindo-Ruvalcaba C², Gómez-Almaguer D,¹ Salazar-Riojas R¹

¹Universidad Autónoma de Nuevo León.

²Clínica Hospital Magisterio Sección 38 SNT.

Antecedentes: la mutación V617F que afecta el gen JAK2 se ha asociado a pacientes con síndromes mieloproliferativos como: policitemia vera, trombocitemia y mielofibrosis. El incremento en algunos parámetros hematológicos se ha asociado con estos desórdenes.

Objetivo: correlacionar la mutación JAK2 V617F y la cuenta elevada de parámetros hematológicos en pacientes con síndromes mieloproliferativos.

Material y métodos: se estudiaron 152 casos para determinar la presencia de JAK2 V617F en muestras de pacientes referidos al Laboratorio de Medicina Molecular del Servicio de Hematología de la U.A.N.L. con diagnóstico de síndrome mieloproliferativo. Del total de las muestras se obtuvieron los datos de biometría hemática de 14 pacientes con JAK2 V617F positivo y 14 con JAK2 V617F negativo. Para la extracción de ADN se utilizó el sistema Maxwell Promega®, la mutación fue detectada por medio de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) empleando Seplex JAK2 Genotyping Seegene®. Para evaluar la correlación significativa se empleó la prueba exacta de Fisher.

Resultados: de las 152 muestras analizadas, 40 (26.3%) resultaron positivas y 112 (73.7%) fueron negativas para JAK2 V617F. Del grupo de JAK2 V617F positivos, 10 presentaron leucocitosis y 9 presentaron trombocitosis. Del grupo de JAK2 negativos 10 mostraron valores normales de leucocitos y 9 de plaquetas. Los resultados completos de los 2 grupos se muestran en la tabla 1.

Conclusiones: en este estudio se encontró un 26.3% (40/152) de la mutación V617F de JAK2, valores menores a lo publicado por otros autores en pacientes con síndrome mieloproliferativo. Sin embargo se confirmó la correlación de leucocitosis (p = 0.025) y trombocitosis (p = 0.049) en pacientes con JAK2 V617F positivo. El monitoreo de JAK2 V617F en pacientes con leucocitosis y trombosis puede ayudar al diagnóstico y tratamiento de síndrome mieloproliferativo.

A1160

Púrpura trombocitopénica trombótica: reporte de cuatro casos

Tabla 1. Resultados de parámetros hematológicos de acuerdo a la presencia de mutación JAK2 V617F

		JAK2 V617F		Valor de P
		Positivo	Negativo	
Leucocitos (K/ μ L)	> 11,000	10	4	0,025
	<11, 000	4	10	
Hemoglobina (g/dL)	H > 17.4	7	10	0,16
	M > 14	7	4	
	H < 17.4	7	4	
	M < 14	5	4	
Hematocrito (%)	H > 50.4	5	4	0,2772
	M > 44	7	9	
	H < 50.4	7	9	
Plaquetas (K/ μ L)	M < 44	9	4	0,049
	> 450	9	4	
	< 450	4	9	

H: Hombres, M: Mujeres

en el Centro Médico Nacional de Occidente

Palacios-Ramos A,¹ Aguilar-López L,¹ Sosa-Quintero L,¹ Garcés-Ruiz OM,¹ Vega-Ruiz A,¹ Rubio-Jurado B,¹ Diaz-Ruiz R¹

¹IMSS.

²CMNO, IMSS. Guadalajara, Jalisco. México.

Antecedentes: la púrpura trombocitopénica trombótica (PTT) es un síndrome caracterizado principalmente por trombocitopenia, anemia hemolítica microangiopática, pueden desarrollar afectación neurológica, fiebre y disfunción renal. El diagnóstico temprano es fundamental, se realiza con base en las características clínicas y de laboratorio, ante la alta sospecha se debe iniciar tratamiento con recambio plasmático. Previo al empleo de plasmaféresis la mortalidad era de 90%, actualmente con este manejo se ha reducido a 10-20%.

Objetivo: describir las características clínicas y desenlace de 4 casos de púrpura trombocitopénica trombótica

en Centro Médico Nacional de Occidente durante el 2012.

Material y métodos: se incluyeron los pacientes de púrpura trombocitopénica trombótica diagnosticados de marzo a diciembre 2012, en el servicio de Hematología del Hospital de Especialidades de CMNO IMSS.

Resultados: durante 2012, se documentaron 4 casos de pacientes con púrpura trombocitopénica trombótica, 2 femeninos y 2 masculinos. Edad media 29 años. De los 4 pacientes uno tenía antecedente de ingesta de anticonceptivos orales y otro con ingesta de proteínas para ganado. Todos los pacientes presentaron manifestaciones hemorrágicas en piel (petequias, purpura y equimosis), alteraciones neurológicas (cefalea, parestesias, somnolencia, confusión), anemia hemolítica microangiopática y trombocitopenia al diagnóstico. El 50% presentó falla renal sin necesidad de diálisis. Un paciente presentó la pentada clásica. El tiempo promedio de diagnóstico fue de menos de 24 horas de su ingreso hospitalario. El tratamiento instaurado a todos los pacientes consistió en esteroides y plasmaféresis, en los pacientes 2 y 3 se administró rituximab. La paciente 2 presentó deterioro neurológico

secundario a isquemia de la arteria cerebral media, documentado por tomografía, requirió soporte con ventilación mecánica durante 6 días. El paciente 4, presentó rash e hipotensión durante primera plasmaféresis con PFC, por lo que no se realizó completa; la siguiente plasmaféresis se realizó con recambio de albúmina. Posterior a esta, presentó deterioro neurológico, requiriendo apoyo con ventilación mecánica. Ocurre su defunción horas posteriores; a los 5 días del diagnóstico. Actualmente los 3 (75%) pacientes se encuentran en remisión sostenida.

Conclusiones: la púrpura trombocitopénica trombótica es una urgencia hematológica que requiere atención inmediata con plasmaféresis con plasma fresco congelado. En nuestro corto seguimiento, 3 (75%) de los pacientes se encuentra en remisión y 1(25%) finado. La mortalidad esta relacionada con la presentación de todos los síntomas de la pentada de Moschowitz y la falta de uso de plasma fresco congelado para las plasmaféresis.

A1172

Las células formadoras de colonias endoteliales de médula ósea, son

diferentes a las células formadoras de colonias endoteliales de sangre periférica adulta humanas

Hernández-López JR,¹ Chávez-González A,² Cardoso-Solís P,³ Majluf-Cruz A,³ Alvarado-Moreno JA³

¹ Universidad Autónoma Metropolitana.

² UIMEO, Hospital de Oncología, CMN Siglo XXI. IMSS, México, DF.

³ UIMTHA, HGR No. 1, Dr. Carlos Macgregor. IMSS, México, DF.

Antecedentes: las células formadoras de colonias endoteliales (CFCE), representan una población numéricamente pequeña, que se han involucrado en el mantenimiento y regeneración de vasos sanguíneos dañados. Las CFCE se han detectado en sangre periférica (SP) de adultos sanos; así como en sangre de cordón umbilical (SCU). Sin embargo, la presencia en la médula ósea (MO) es controversial, ya que no han sido completamente caracterizadas debido a la complejidad en su purificación y condiciones de cultivo.

Objetivo: por lo que el objetivo del presente trabajo fue determinar la presencia de las CFCE en médula ósea normal humana y compararlas con las CFCE, derivada de SP provenientes de sujetos sanos.

Tabla 1. Características demográficas, clínicas y biológicas de presentación y resultados a tratamiento de pacientes con PTT

Paciente	Edad y Sexo	Antecedentes	Hb (gr/dL)	Cuenta plaquetaria (10 ⁹ /l)	Fiebre	Alteraciones neurológicas	Falla renal	DHL	Número de plasmaféresis	Día de recuperación plaquetaria*	Resultados
1	F 20	Ninguno	11.2	4	-	+	-	4390	7	7	Respuesta**
2	F 26	Uso AO	6.9	9	+	+	-	5252	13	15	Respuesta
3	M 31	Uso herbolaria	10.5	7	-	+	+	4732	12	14	Respuesta
4	F 40	Uso proteínas para ganado	9.8	17	+	+	+	3039	2	NA	Defunción

* Días desde la primera plasmaféresis, hasta cuenta plaquetaria mayor de $50 \times 10^9/l$

** Respuesta= Cuenta plaquetaria mayor de $150 \times 10^9/l$

Hb= Hemoglobina, AO= Anticonceptivos orales, NA= No aplica

Material y métodos: las células mononucleares procedentes de raspados de médula ósea y sangre periférica de sujetos clínicamente sanos, fueron cultivadas en un sustrato de matriz extracelular y medio de cultivo enriquecido con factores de crecimiento específicos para células endoteliales, posteriormente se evaluó su morfología, fenotipo y capacidad de proliferación.

Resultados: en cultivos de médula ósea la presencia de colonias endoteliales se observó aproximadamente en el día 10, mientras que en SP se detectaron al día 21, siendo las primeras de menor tamaño al detectado en últimas. Aunado a lo anterior, el número de colonias observadas en médula ósea supera a las 160, y en el caso de SP sólo se detectaron 2 colonias. En cuanto a la proliferación las CFCE de SP tienen una mayor capacidad proliferativa al inicio de los cultivos, disminuyendo con el tiempo, hecho que es totalmente contrario al detectado en médula ósea.

Conclusiones: los resultados obtenidos demuestran que aunque la frecuencia de CFCE es mayor en médula ósea, estas parecen ser más inmaduras que las de SP, debido al tamaño y a las altas tasas de proliferación observadas. Este trabajo demuestra por primera vez, la presencia de la CFCE en médula ósea (que sólo habían sido reportadas en SCU y SP de adultos) y sugiere que tal y como sucede con las otras fuentes, dichas células podrían ser utilizadas para terapia celular en la regeneración vascular.

A1175

Biomarcadores protrombóticos y de disfunción endotelial en enfermedades crónico-inflamatorias

Viveros-Sandoval ME,¹ Soto-Bahena JJ,¹ Gutiérrez-Castellanos S,¹ García-Larragoiti NI,¹ Cardiel-Ríos MH²

¹ Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo.

² Unidad de Investigación Mario Alvizouri Muñoz, Hospital General Dr. Miguel Silva.

Antecedentes: la disfunción endotelial se ha identificado como una de las etapas iniciales del proceso ateroscleroso. La diabetes mellitus tipo 2 es el prototipo de enfermedad con un alto grado de disfunción endotelial, aterosclerosis y alto riesgo cardiovascular. La Artritis Reumatoide (AR), por su parte, se considera un estado que favorece la aterosclerosis acelerada y se caracteriza por aumento de la morbilidad y mortalidad del riesgo cardiovascular. En ambas entidades se ha propuesto que el estado inflamatorio coexiste con un estado pro-trombótico, lo cual incrementa el riesgo cardiovascular.

Objetivo: determinar el estado protrombótico y el grado de disfunción endotelial en pacientes con DM2 tanto descontrolada como en control glucémico, pacientes obesos, pacientes con AR y un grupo control.

Material y métodos: estudio descriptivo, prolectivo, transversal,

observacional de comparación entre 5 grupos: 1)AR, 2) diabetes mellitus tipo 2 descontrolada DMD, 3) diabetes mellitus tipo 2 controlada DMC, 4)Obesidad y 5)Grupo control. Pareados por género, edad (± 2 años) y tiempo de evolución (± 2 años). Historia clínica, ultrasonido doppler de íntima media carotídea (IMT), pruebas de laboratorio convencionales, determinación (ELISA) de biomarcadores protrombóticos y de disfunción endotelial: PCR, TNF-a, IL-6, vWF, PAI-1 y CD40L.

Resultados: se incluyeron 190 pacientes. Los resultados más relevantes se presentan en la tabla (Figura 1) y fueron analizados por la prueba de Kruskal-Wallis.

Conclusiones: los pacientes con enfermedades inflamatorias: diabetes mellitus tipo 2 y artritis reumatoide comparten factores tradicionales de riesgo cardiovascular (obesidad, hipertensión arterial, niveles bajos de C-HDL), presentan factores de riesgo no tradicionales característicos de su estado proinflamatorio (VSG, PCR, TNF-a, IL-6) que les confieren un riesgo aumentado de aterosclerosis acelerada, el cual coexiste con un estado protrombótico (FvW, CD40L, PAI-1). Los sujetos con obesidad sanos hasta el momento del estudio también

VARIABLES	AR n=30	DMD n=45	DMC n=36	OB n=40	GC n=39
Glucosa ayuno mg/dl (\bar{X} /DE)	96.8 \pm 11.1	*221.8 \pm 70.5	*133.2 \pm 40.4	95.5 \pm 6.5	*87.7 \pm 8.5
HOMA-IR (\bar{X} /DE)	2.7 \pm 1.4	*6.8 \pm 7.1	*4.5 \pm 4.9	2.9 \pm 1.6	*1.05 \pm 0.56
Triglicéridos mg/dl (\bar{X} /DE)	137.1 \pm 54.7	*285.8 \pm 162.1	*231 \pm 139.5	163.7 \pm 89.1	128.9 \pm 67.9
Colesterol-HDL mg/dl (\bar{X} /DE)	44.5 \pm 12.5	45.7 \pm 12	44.7 \pm 10.6	45.5 \pm 12	*54.7 \pm 12.4
VSG mm/hr (\bar{X} /DE)	29.9 \pm 11.7	*24.3 \pm 12.4	*22.1 \pm 11.7	*22.1 \pm 11.4	*17.6 \pm 12.7
PCR mg/L (\bar{X} /DE)	5.35 \pm 0.92	*0.53 \pm 0.72	*0.50 \pm 0.81	*0.40 \pm 0.74	*0.06 \pm 0.23
TNF- α pg/ml (\bar{X} /DE)	11.83 \pm 9.0	*16.40 \pm 7.84	13.67 \pm 7.91	12.40 \pm 2.51	8.84 \pm 3.53
IL-6 pg/ml (\bar{X} /DE)	10.96 \pm 13.9	*3.61 \pm 2.92	5.29 \pm 4.40	5.48 \pm 11.81	3.81 \pm 2.28
vWF % (\bar{X} /DE)	133.3 \pm 26.2	111.6 \pm 46.6	*100 \pm 46.2	108.9 \pm 30.2	*105.3 \pm 37.4
PAI-1 pg/ml (\bar{X} /DE)	47.9 \pm 23.1	*35.3 \pm 37.3	61.3 \pm 40.1	*31.2 \pm 4.6	*28.3 \pm 6.3

*p<0.05 al compararlo con AR.

tuvieron alteraciones en las concentraciones séricas de biomarcadores inflamatorios y protrombóticos. Es imperativo el tratamiento integral de estos pacientes por parte del clínico.

A1188

Púrpura trombótica trombocitopénica: experiencia en el INCMNSZ y factores pronóstico

Demichelis-Gómez MR, Pérez-Jacobo LF, Gullías-Herrero A, Aguayo-González A

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán.

Antecedentes: la púrpura trombótica trombocitopénica (PTT) se caracteriza por anemia hemolítica microangiopática, trombocitopenia y grados variables de fiebre, falla renal y alteraciones neurológicas. El uso de recambio plasmático mejoró la mortalidad, aunque continúa siendo elevada. El uso de otros tipos de tratamiento no está estandarizado y se desconoce por qué la respuesta al tratamiento es tan variable.

Objetivo: el objetivo general fue describir la experiencia en microangiopatías trombóticas en el INNSZ. Objetivos específicos: describir las características de la población con PTT en el INNSZ, la forma de presentación clínica, el tratamiento otorgado, la evolución clínica y encontrar factores pronóstico para mortalidad, estancia hospitalaria y recaída.

Material y métodos: se realizó un estudio retrospectivo, descriptivo y de factores pronóstico. Se analizaron las características en cuanto a presentación, tratamiento y evolución. Se analizaron factores asociados a mortalidad durante hospitalización, días de estancia hospitalaria y recaída. Se ana-

lizaron diferencias entre 1995 y 2002 y entre 2003 y 2010. El análisis se realizó con el programa SPSS versión 16.0. Las variables continuas se analizaron con t de Student y las categóricas con Chi-cuadrada o prueba exacta de Fisher

Resultados: se analizaron 50 casos entre 1994 y 2010. La mayoría fueron PTT idiopática (38%) y asociada de Lupus Eritematoso Generalizado (LEG) (28%). Los tratamientos que se dieron fueron: plasmaféresis (96%), corticoesteroides (80%), inmunosupresores (42%) y esplenectomía (10%). La mortalidad fue de 24%. Factores asociados a mayor mortalidad: edad mayor a 40 años, focalización neurológica, ventilación mecánica invasiva, retraso en inicio del tratamiento y desarrollo de infecciones intrahospitalarias. Factores asociados a menor mortalidad: edad menor a 40 años, elevación de bilirrubina indirecta (BI), asociación con embarazo o enfermedades autoinmunes. Factores asociados a recaídas: elevación de DHL, menor BI y enfermedades autoinmunes. El porcentaje de recaída fue menor en quienes recibieron inmunosupresores.

Conclusiones: la población que tratamos en el INNSZ es particular por mayor frecuencia de enfermedades autoinmunes. En los últimos años se han visto más casos por año, tendencia a mayor uso de inmunosupresores y menor mortalidad. Existe la necesidad de más estudios para tener evidencia clara del beneficio de distintos tratamientos, estandarizar el manejo de acuerdo a grupos de riesgo y mejorar la mortalidad.

A1194

Síndrome antifosfolípido primario en niños: se presentan 9 casos en el Instituto Nacional de Pediatría

Tavera-Rodríguez MG, Paredes-Aguilera R, López-Santiago N, Taboada-Meza C, Monsivais-Orozco A, González-Pedroza L, Romero-Guzmán L

Instituto Nacional de Pediatría.

Antecedentes: el síndrome antifosfolípido es un trastorno multisistémico autoinmune que se describió por primera vez en adultos. Se caracteriza por trombosis venosa y arterial, trombocitopenia, abortos recurrentes y la presencia de anticuerpos antifosfolípidos (AAF) como el anticoagulante lúpico (AL) y las anticardiolipinas (AC). Los niveles séricos elevados de AAF se reportaron inicialmente en paciente con LES pero pronto se hizo aparente que también se encontraban en otras enfermedades de tejido conectivo, en procesos neoplásicos mielo y linfoproliferativos y durante el curso de ciertas infecciones principalmente por virus. Posteriormente se hizo evidente que también podían documentarse niveles elevados de AAF en pacientes que no tenían una enfermedad subyacente bien definida, pero que presentaban síntomas y signos asociados con las concentraciones elevadas de estos anticuerpos (SAF primario).

Objetivo: presentar las características clínicas, hematológicas y serológicas de 9 niños con síndrome antifosfolípido primario. (Tabla) En todos los casos se descartó según criterios clínicos y serológicos enfermedades del tejido conectivo y trombofilias hereditarias.

Resultados: de los 9 casos, 5 niños presentaron EVC; uno de ellos con secuelas neurológicas manifestadas como epilepsia parcial compleja y retraso en el aprendizaje. Los 4 restantes sin secuelas aparentes con un seguimiento promedio de 34 meses

(6 – 96 meses). Uno de ellos presentó recurrencia a los 6 meses con un segundo evento de EVC por falta de apego al tratamiento anticoagulante. Tres niños presentaron trombosis profunda en extremidades inferiores; 2 fueron TVP y en ambos casos hubo recidiva, en uno de ellos en 2 ocasiones a los 4 meses y 7 años después del primer evento, tenía mal apego al tratamiento farmacológico y el segundo paciente presentó por segunda ocasión TVP a los 2 años a pesar del tratamiento con acenocumarina con dosis terapéutica. El tercer caso se presentó como trombosis arterial, sin recurrencia con un seguimiento de 14 meses. El último caso es un niño con Trisomía 21, CIV, PCA que presentó trombosis en el septum interventricular al inicio secundaria a catéter y recurrió a los 12 meses.

Conclusiones: en niños se ha demostrado que el SAF primario es más frecuente que el secundario y que las

manifestaciones clínicas están relacionadas al sitio y localización de la trombosis siendo las más frecuentes las trombosis venosas profundas y los eventos vasculares cerebrales. Reportamos 9 casos pediátricos de SAF primario en donde 4/9 presentaron recurrencia asociado con la persistencia de AAF.

A1197

Actividad de factor tisular asociado con micropartículas en adenocarcinoma de pulmón y supervivencia

Arrieta O,¹ Kleinjan A,² Villa R,² Oñate-Ocaña L,¹ Cesarman-Maus G¹

¹INCAN.

²Academic Medical Center Amsterdam.

Antecedentes: el tromboembolismo venoso (TEV) es un marcador de agresividad tumoral y de mal pronóstico en individuos con cáncer. Levitan y cols demostraron que los pacientes hospitalizados con TEV y

neoplasias epiteliales tienen un riesgo más de 3 veces mayor de morir que los pacientes con TEV que no tienen cáncer. Tanto el cáncer como su tratamiento predisponen al desarrollo de trombosis. Además de los factores de riesgo protrombóticos hereditarios y adquiridos reconocidos como cirugía, inmovilidad, trombosis previa o edad avanzada, existen conexiones moleculares entre activación de la coagulación y angiogénesis, proliferación tumoral y metástasis. Estas últimas incluyen expresión del factor tisular (FT) en las células neoplásicas, la sobre-expresión de ciclo-oxigenasa-2 (COX-2) y de inhibidor del activador del plasminógeno 1 (PAI-1).

Objetivo: la expresión de FT, una glicoproteína de membrana que unida a factor VII inicia la coagulación, también induce proliferación y metástasis al asociarse a los receptores activados por proteasas (PAR). En estudios preclínicos la inhibición de FT inhibe la actividad tumoral de cáncer pulmonar. Se desconoce si en pacientes la actividad de FT circulante, previa al inicio de tratamiento, correlaciona con supervivencia.

Material y métodos: en este estudio determinamos la actividad de FT asociado a micropartículas en el plasma de 43 pacientes con adenocarcinoma pulmonar estadio III/IV y estudiamos su impacto en supervivencia. Mediante análisis coagulométrico con anticuerpos contra FVII reportado por Kleinjan y cols, estudiamos la actividad de FT en el plasma de pacientes con adenocarcinoma de pulmón de reciente diagnóstico sin evidencia de trombosis y sin tratamiento con ASA, o anticoagulantes.

Resultados: la diferencia en supervivencia entre individuos con

Sexo	Edad	Dx clínico	TP (seg)	TTP (seg)	Anticuerpos Antifosfolípidos			Recurrencia
					AC IgG / IgM	Anti B2 IgG / IgM	AL	
F	14	EVC isquémico/Cráneo hipertensivo, paresia PC III, IV, VI	15	98	++/+++	-/+++	+++	No
M	17	EVC isquémico/sx cerebeloso	13	29	-/-	-/+++	-	Si/EVC
F	10	EVC isquémico/hemiparesia corporal derecha y mono-plejía superior derecha	11	30	-/+++	-/-	-	No
M	5	EVC isquémico/hemiparesia fasciocorporal	11	28	-/-	-/-	+++	No/secuelas
M	5	TVP/(safena tibial posterior y porción distal de la vena femoral profunda)	14	42	++/++	-/-	++	Si/TVP
M	12	TVP/trombosis en la bifurcación de la vena femoral	12	34	-/++	-/-	++	Si/2TVP
F	9	Trombosis arterial	14	144	++/-	-/+++	+++	No
F	14	EVC hemorrágico/Hemorragia subaracnoidea	12	80	-/-	-/+++	++	No
M	2	Trombosis intracardiaca	14	40	+/++	-/+++	-	Si

actividad de FT menor o mayor a 13 (> 669.7 días; > 522.8 días) no fue significativa (P por logrank, método de Kaplan-Meier: 0.829)

Conclusiones: la actividad procoagulante de FT en plasma no parece afectar la supervivencia de individuos con adenocarcinoma pulmonar. Esto podría deberse a que el FT provenga de células vasculares, estromales e inflamatorias. La actividad procoagulante de FT expresado en la membrana de células neoplásicas podría diferir en actividad del proveniente de células no-malignas.

A1198

Volumen plaquetario medio y trombosis asociada con catéteres venosos centrales en pacientes con cáncer de mama

Maldonado-López CDJ, Villa R, Oñate-Ocaña L, Baz P, Césarman-Maus G
Instituto Nacional de Cancerología-Universidad Nacional Autónoma de México.

Antecedentes: la asociación entre cáncer y tromboembolismo venoso (TEV) está bien establecida. La trombosis relacionada con el uso de catéteres venosos centrales (CVC) en pacientes con cáncer ocurre en 12-74% de individuos, la mayor parte de ellos asintomáticos. La anticoagulación profiláctica no ha demostrado ser eficaz, probablemente porque no se ha utilizado en individuos con alto riesgo de trombosis. El volumen plaquetario medio (VPM) es un marcador de la función plaquetaria, su incremento se asocia con hiperreactividad plaquetaria y acortamiento del tiempo de sangrado. Estudios en pacientes con enfermedad coronaria arterial muestran que el VPM elevado es un

factor de riesgo independiente para infarto del miocardio. Un VPM mayor a 9.5 incrementa 1.5 veces el riesgo de tromboembolismo venoso.

Objetivo: estudiar el VPM como factor de riesgo de TEV asociado a CVC y como marcador de trombosis.

Material y métodos: se incluyeron 276 pacientes con cáncer de mama y CVC, de las cuales 168 estaban libres de trombosis en cualquier sitio y 106 tenían TEV asociado a CVC. El VPM fue tomado de los expedientes electrónicos del INCan. Se recopilaron los resultados de VPM al ingreso, al momento de instalación del CVC y en los primeros 30 días del diagnóstico de TEV, éste último se comparó con el VPM tomado entre 60 y 90 días post-colocación del CVC.

Resultados: al comparar el VPM basal y post colocación de catéter por curva de ROC en pacientes con o sin trombosis no se observó diferencia ($p=0.29$). Interesantemente, el VPM tomado post TEV fue significativamente menor en individuos con trombosis (VPM 8.55, DE 1.13 y VPM 8.22, DE 1.1. con $p=0.019$ por T de Student, respectivamente).

Conclusiones: el VPM no es útil para predecir mayor riesgo de trombosis asociada a catéter. A pesar de que se ha reportado VPM aumentado en pacientes con enfermedad vascular arterial, encontramos que un VPM bajo se asocia a trombosis venosa. La diferencia a pesar de ser estadísticamente significativa, es pequeña y no es útil para distinguir pacientes que cursan con trombosis.

A1205

Marcadores de la coagulación en pacientes diabéticos con descontrol agudo

Martínez Murillo C,¹ Basurto-Acevedo DMDL,² García-Alba J,³ Domínguez C,⁴ Reyes-Maldonado E,⁴ Gómez R,² Rosales E,⁴ Cordova N²

¹Servicio Hematología Del Hosp. Gral. México/Banco Central De Sangre Del CMN, Siglo XXI.

²Unidad de Investigaciones Endócrinas del Hosp. Especialidades del CMN, Siglo XXI.

³Hospital General Regional del IMSS 25.

⁴Escuela Nacional de Ciencias Biológicas del Instituto Politécnico Nacional.

Antecedentes: la diabetes mellitus representa un estado crónico-inflamatorio y uno de los efectos de la hiperglucemia es inducir la activación del sistema de coagulación. Los factores de riesgo cardiovascular y los de coagulación se han investigado en pacientes diabéticos con descontrol crónico; sin embargo, poco se conoce durante el descontrol agudo.

Objetivo: evaluar la modificación de las concentraciones de las proteínas de la coagulación en pacientes diabéticos durante un evento agudo de descompensación (estado hiperosmolar hiperglucémico o cetoacidosis).

Material y métodos: se estudiaron de manera prospectiva 49 pacientes con diagnóstico de crisis hiperglucémica. En la etapa basal y después del control del episodio agudo se tomaron muestras sanguíneas para la determinación de factores y proteínas de la coagulación: fibrinógeno, factor VII (FVII), proteína C (PC), proteína S (PS) antitrombina (AT), resistencia a la proteína C activada (RPCa) e inhibidor del activador del plasminógeno (PAI-1). El fibrinógeno se determinó por el método de Clauss, el FVII, AT,

PC y PS se midieron por métodos coagulométricos-cromogénicos.

Resultados: la edad promedio de los participantes fue 61.8+12.3 años, el IMC fue de 29.0+5.7. En la etapa inicial de estudio, las proteínas de la coagulación presentaron valores alterados. Posterior al control PAI-1 mostró una reducción (296+115 vs 224+118 ng/mL, p<0.05), por el contrario, FVII, AT, RPCa, PC y PS no tuvieron cambios significativos.

Conclusiones: a excepción del PAI-1, no se observaron modificaciones significativas en las proteínas de la coagulación con el control de la crisis hiperglucémica. La alteración observada de los factores hemostáticos en este grupo de pacientes, sugiere disfunción endotelial, la cual puede favorecer el estado de hipercoagulabilidad.

A1206

Enfermedad de von Willebrand adquirida en un paciente con lupus eritematoso sistémico

Sánchez-Jara B,¹ Torres Jiménez A,² Solís-Vallejo E,³ Zeferino-Cruz M,² Céspedes-Cruz A,² Bergés García A¹

¹ Médico adscrito servicio Hematología Pediátrica.

² Médico adscrito a servicio Reumatología Pediátrica.

³ Jefe de servicio Reumatología Pediátrica. UMAE Hospital General Dr. Gaudencio González Garza, Centro Médico Nacional La Raza., IMSS.

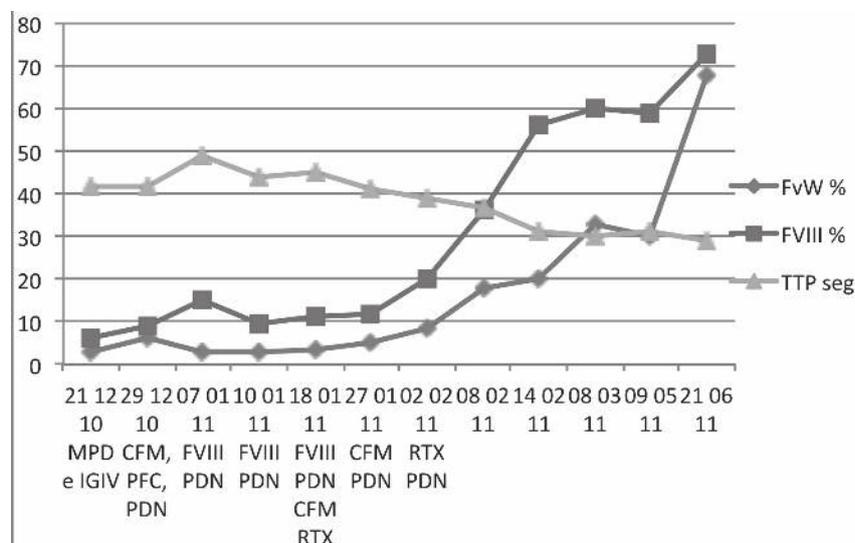
Antecedentes: la enfermedad de von Willebrand adquirida (EvWa) es un desorden hemorrágico raro. Los pacientes presentan hemorragias mucocutáneas, sin historial previo de sangrados. Primer reporte por Simone en 1968, en una paciente con LES, se

han reportado alrededor de 300 casos. Mas rara en niños, se asocia con cardiopatías congénitas, tumores renales, glucogenosis, LES, hipotiroidismo y ácido valproico. El 2% de los casos reportados de enfermedad de von Willebrand adquirida han sido con LES

Caso clínico: paciente femenina de 10 años de edad, que inició su padecimiento en noviembre-09 con artralgias y petequias palmoplantares, se maneja con prednisona, mejoría parcial. Octubre-10, hay consumo de complemento, ANA y antiDNA positivos, diagnóstico Lupus Eritematoso Sistémico (LES) con afección hematológica, articular y cutánea. Tratamiento: pulsos de metilprednisolona y azatioprina. Abandona tratamiento. Pierde seguimiento. En diciembre-10 regresa con fiebre, gingivorragia y petequias. Tratamiento: pulsos de metilprednisolona. Laboratorios linfopenia, anemia y trombocitopenia, TP 12.6", TTPa 59", ANA 1:320, anti-DNA positivo. Presenta hemorragia digestiva baja (HDB), manejo Concentrado Eritrocitario (CE), inicia

inmunoglobulina G IV. Reportes TP 11.2", TTPa 42", anticoagulante lúpico negativo, FVIII 6%, FvW 2.9%, no corrige con plasma y se acorta con solución salina.

Resultados: diagnóstico enfermedad de von Willebrand adquirida. Manejo con PFC, CE, crioprecipitados. Endoscopia digestiva alta esofagitis GII y gastropatía erosiva del fondo. 24/12/10: evacuaciones melénicas abundantes, choque hipovolémico, requiere ventilación asistida continua PFC y CE. Persiste HDB. Tratamiento: Ciclofosfamida sin mejoría. 04/01/11: inicia factor VIII al 200% mejoría de hemorragias, FvW EN 4.6%. 18/01/11 rituximab 500mg/m2/dosis. 27/01/11, FVIII 12%, FvW 4.9, sin datos de hemorragia, 31/01/11 2ª dosis de rituximab. 08/02/11 FVIII 36%, sin transfusiones, FvW 18%, TTPa 37". Egresa. 15/03/11 hb 13 g/dL, leucocitos 5490, linfocitos T 2470, plaquetas 213,000, TTPa 30", F VIII 60%, FvW 33%. Continúa manejo con esteroide oral, ciclofosfamida IV mensual. Junio-11 TTPa 29", FVIII 73% FvW 68%.



LEUCEMIAS CRÓNICAS

Presentaciones orales

A1094

Neoplasias mieloproliferativas (NMPS): prevalencia en la expresión de JAK2V617F y BCR/ABL y una alta frecuencia de su coexistencia, en una cohorte al diagnóstico

Arana-Trejo RM,¹ Ignacio-Ibarra G,³ Saldivar I,¹ Sánchez-Lavariaga B,¹ Lugo Y,⁴ Castellanos-Galán J,⁴ Solís-Anaya L,⁴ Rivas-Llamas R,⁵ García M,⁶ Valdés-Cerda C,⁵ Cruz-Rico J,⁵ Rodríguez-Carrillo J,⁷ Hernández MP,⁷ Hernández N⁴

¹Laboratorio de Análisis de Oncohematología.

² Hospital Oncología, CMN SXXI, IMSS.

³ LAOH, S.C. y Hospital Oncología, CMN SXXI, IMSS.

⁴ IMSS.

⁵ SSA.

⁶ ISSSTE.

⁷ Práctica Privada.

Antecedentes: la mutación JAK2V617F esta presente en 95% de pacientes con policitemia vera (PV), 40-50% en mielofibrosis primaria (PMF) y trombocitemia esencial (TE); los factores biológicos y clínicos de estas tres enfermedades pueden superlaparse cuando presentan la mutación. El gen de fusión BCR/ABL es el mar-

cadador de Leucemia Mieloide Crónica (LMC) y su identificación es criterio diagnóstico y auxiliar en el monitoreo.

Objetivo: evaluar la incidencia de la expresión de JAK2V617F y BCR/ABL y su coexistencia en una cohorte al diagnóstico de neoplasia mieloproliferativa.

Material y método: en LAOH, S.C. se procesaron 3305 pruebas diagnósticas entre marzo/2010 a diciembre/2012; 1400 para LMC de novo, o LMC vs neoplasia mieloproliferativa. La mutación de JAK2V617F se realizó en 250 casos por los ensayos de PCR específico de alelo; PCR-RFLP y secuenciación. En 227/250 se realizó el estudio de BCR/ABL por RT-PCR múltiple y anidado, en 46/227 se evaluaron por PCR-tiempo real (RQ-PCR). En 155/250 casos con cariotipo convencional en médula ósea.

Resultados: la edad promedio fue 51.8 años, 118 femeninos y 124 masculinos. Los diagnósticos de referencia fueron: LMC 120, neoplasias mieloproliferativas 65, TE 31, TE vs LMC 24, otro 3 y 2 sin diagnóstico. La mutación JAK2V617F fue positiva en 68(27.2%) y negativa en 182(72.8%). De los positivos 22(8%) coexpresaron BCR/ABL+ (dobles positivos), 6 con transcrito tipo b2a2, 15 b3a2 y 1 con doblete b3a2/b2a2. En 15/22 el promedio del cociente BCR/ABL por

RQ-PCR fue 7.6%, no hubo diferencia entre los rearrreglos de BCR/ABL ni comparados con los diagnósticos de esta cohorte. El cariotipo fue valorable en 12/22 y no se puede establecer una correlación. El BCR/ABL positivo en 87 (34.8%), negativo en 140 y en 23 no se realizó. EL total de pacientes con cualquiera de las dos pruebas positivas [JAK2V617F y/o BCR-ABL] fue de 133 (53.2%).

Conclusiones: en esta cohorte, realizar las dos pruebas [JAK2V617F y BCR-ABL] a pacientes con sospecha de neoplasia mieloproliferativa ayudó a definir el diagnóstico en 53.2%, esto es 18.4 a 26% más que si solo se hubiera realizado una prueba. Se identificaron pacientes con las dos pruebas positivas en 8%. En este pequeño grupo no encontramos diferencia de expresión cuantitativa de BCR/ABL y habrá que seguir a estos pacientes para determinar su implicación clínica.

En el 46.8% de los pacientes que no se catalogaron en una entidad nosológica por estas dos pruebas; la clínica, el aspirado de médula ósea, la biopsia de hueso y el laboratorio son fundamentales para definir su diagnóstico.

A1157

Determinación de CD38, Zap70 y p53 y su asociación con la respuesta al tratamiento en pacientes con leucemia linfocítica crónica

Distribución de la expresión de JAK2V617F y BCR/ABL en el diagnóstico de NMPs

		BCR/ABL			Total
		Positivo	Negativo	No se realizó	
JAK2V617F	Positivo	22	36	10	68
	Negativo	65	104	13	182
Total		87	140	23	250

87 casos positivos para BCR/ABL y 68 para JAK2V617F; 22 casos dobles positivos. 133 (53.2%) casos fueron positivos para alguna prueba

Montiel-Cervantes LA,¹ Ortiz-Ramírez QM,^{1,2} Vela-Ojeda DJ,² Reyes-Maldonado DE.²

¹ Instituto Mexicano Del Seguro Social.

² Escuela Nacional de Ciencias Biológicas del Instituto Politécnico Nacional.

lauritaencb@hotmail.com

Antecedentes: la leucemia linfocítica crónica (LLC), es una enfermedad que se caracteriza por la proliferación y acumulación de linfocitos malignos de tamaño pequeño, aspecto maduro, B CD5 positivo. Su curso clínico es altamente variable, caracterizado por enfermedad progresiva y pronóstico no favorable en aproximadamente la mitad de los casos. La expresión incrementada de CD38, ZAP-70 y P53 permite identificar pacientes con un curso clínico más agresivo, además, tienen el potencial de ser marcadores moleculares clínicamente útiles en el pronóstico de LLC, sin embargo no hay estudios de estos marcadores en la población mexicana.

Objetivo: determinar los niveles de expresión de CD38, Zap70 y p53 en pacientes con LLC y su relación con la respuesta al tratamiento.

Material y método: se realizó un estudio transversal comparativo, en

pacientes adultos con LLC de 30 a 89 años, de ambos géneros. También se incluyó un grupo de donadores sanos como control. Se obtuvo muestra sanguínea y se determinó cuenta de leucocitos, linfocitos y plaquetas y por citometría de flujo se determinaron los valores de referencia en donadores sanos y la expresión de los marcadores CD38, Zap70 y P53 en pacientes de novo, con falla al tratamiento y en remisión.

Resultados: se incluyeron 82 pacientes adultos, 35 mujeres y 47 hombres. La cuenta de leucocitos, linfocitos, así como la expresión de CD38, Zap70 y P53 fueron elevadas en pacientes tanto de novo, como con falla al tratamiento y niveles casi normales en pacientes en remisión, respecto a DS. Se encontró asociación entre la expresión incrementada de CD38, Zap70 y P53 con pobre respuesta a tratamiento ($p < 0.001$, $p < 0.001$ y $p < 0.05$ respectivamente). Así como correlación significativa entre la expresión de Zap70 con parámetros hematológicos en el grupo de novo ($p < 0.001$), mientras que para los pacientes tratados se encontró correlación entre los tres marcadores con parámetros hematológicos ($p < 0.05$). Al hacer correlación cruzada entre los marcadores en los distintos grupos

estudiados, esta se obtuvo solamente entre CD38 y Zap70 ($p = 0.048$) para el grupo de novo, y correlación muy significativa solo entre Zap70 y p53 en los grupos tratados.

Conclusiones: la expresión de los marcadores CD38, Zap70 y P53 correlacionaron con la evolución de la enfermedad, por lo tanto, pueden ser propuestos como marcadores de seguimiento y para clasificar a los pacientes por riesgo.

Clasificación de los pacientes por respuesta a tratamiento y expresión de CD38, Zap70 y p5

Marcador	Falla de tratamiento (N)	Remisión (N)	Valor P (EF)
CD38			
Alto	35	1	$P < 0.001$
Normal	12	8	
Zap70			
Alto	42	4	$P < 0.001$
Normal	5	5	
p53			
Alto	41	5	$P = 0.044$
Normal	6	4	

A1183

Papel del componente mesenquimal en la biología de las células troncales hematopoyéticas de leucemia mieloide crónica

Carrasco-Colin KL,¹ Flores-Figueroa E,² Aguilar-Núñez R,³ Ayala-Sánchez M,⁴ Chávez-González A¹

¹ Centro Médico Nacional XXI Hospital De Oncología.

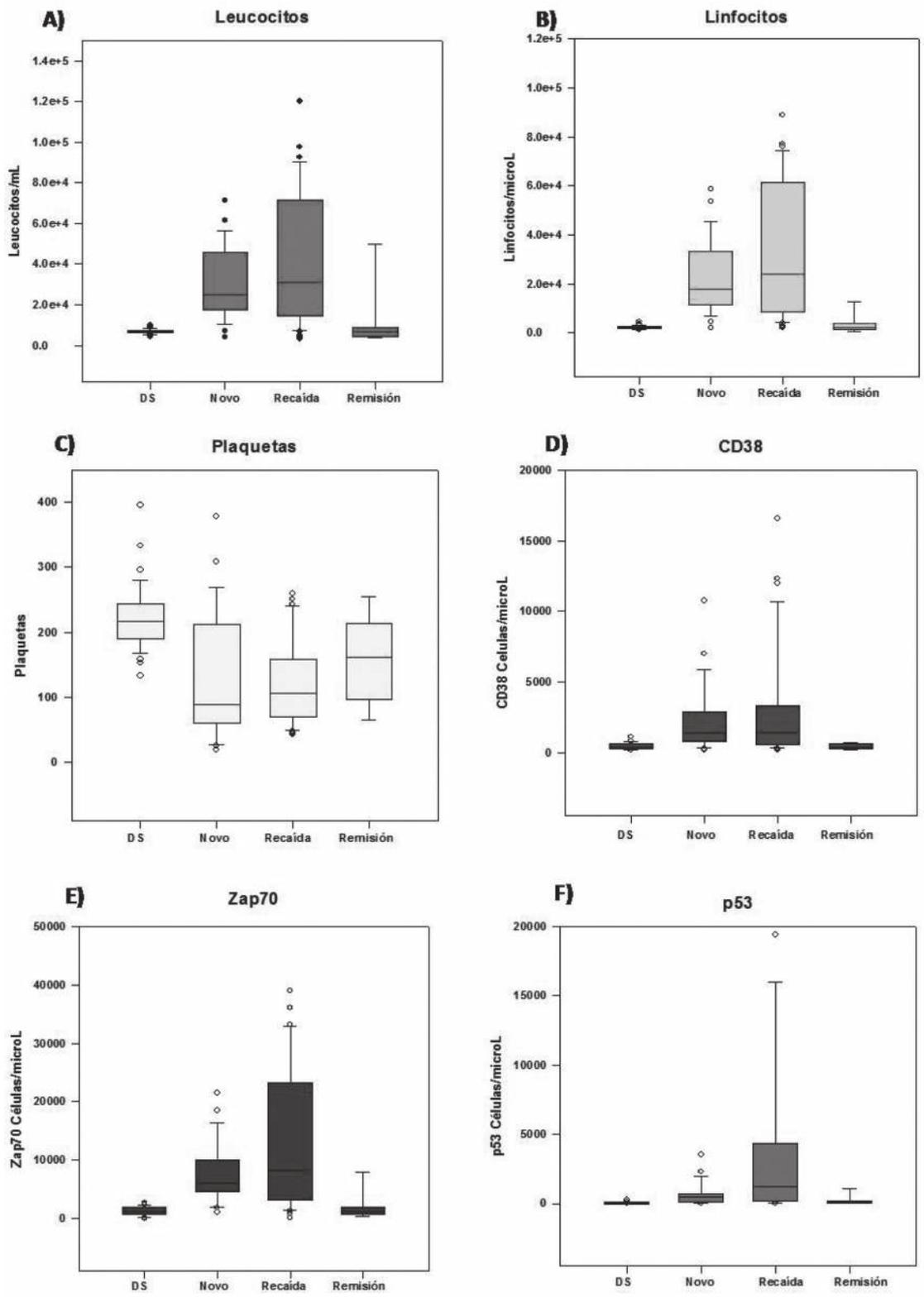
² Hospital General Villa Coapa.

³ Hospital General Villa Coapa.

⁴ Hospital General La Raza, México DF.

⁵ Centro Médico Nacional XXI, Hospital de Oncología.

Antecedentes: la Leucemia Mieloide Crónica (LMC) es una enfermedad



Comparación de parámetros hematológicos, CD38, Zap70 y P53 entre los diferentes grupos de estudio

mieloproliferativa caracterizada por la presencia del Cromosoma Philadelphia (Ph) y su producto p210 Bcr-Abl. La enfermedad se origina en una población de Células Troncales Leucémicas (CTL) y parece compartir varias características con las Células Troncales Hematopoyéticas Normales (CTH). (Chávez, et.al. 2004).

Evidencia reciente, demuestra que muchos de los mecanismos involucrados en la hematopoyesis normal, son influenciados por componentes del Microambiente Hematopoyético y los nichos que lo conforman (Fig 1). Sin embargo, los nichos equivalentes en LMC no han sido definidos.

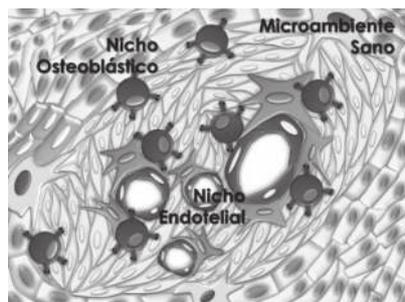
Objetivo: se evaluó, el efecto del componente mesenquimal sobre la biología de CTL de LMC

Material y método: células troncales hematopoyéticas tanto normales como Leucémicas se co-cultivaron sobre poblaciones purificadas de células troncales mesenquimales de Médula Ósea (MO) de sujetos sanos (CTMN) y/o leucémicos (CTML). A lo largo de los diferentes co-cultivos se analizó la proliferación (mediante conteo celular), expansión (a través de la capacidad de formar colonias), diferenciación (mediante marcadores de maduración) y presencia mediante (Hibridación *in situ* Fluorescente - FISH) del Cromosoma Ph.

Resultados: las CTL presentan disminuida su capacidad de proliferación y expansión en relación a CTH en ausencia del componente mesenquimal. Sin embargo ambas capacidades se restablecieron cuando las Células Troncales (normales y/o leucémicas), se co-cultivaron sobre Células Mesenquimales, siendo el efecto aún más significativo en presencia de CTML en donde además la gran mayoría de

las células generadas son del linaje mieloide. Interesantemente, cuando las CTL se cultivaron sobre CTMN la presencia de células positivas al cromosoma Ph tienden a extinguirse.

Conclusiones: los resultados demuestran que el componente mesenquimal tiene un importante impacto sobre la permanencia y mantenimiento de las CTL y que estas se ven favorecidas por microambientes provenientes de la misma patología, lo que sugiere una estrecha comunicación celular que podría incluso plantear la posibilidad de establecer sistemas y/o condiciones de cultivo que permitan seleccionar de manera selectiva células troncales normales *in vitro*.



A1203

Respuesta molecular con terapia triple en pacientes con leucemia mieloide crónica

López-Arroyo JL,¹ Rico-Ramos HJ,¹ Portillo-García ML¹

¹ IMSS.

Antecedentes: la dosis recomendada de Imatinib para pacientes con LMC en fase crónica (FC) es de 400 mg/día. El estudio IRIS reporta una tasa de respuesta hematológica completa (RHC) y respuesta molecular mayor (RMM) de 95 y 39% respectivamente a los 12 meses de tratamiento. Dosis

de 800 mg/día reportan una RMM del 56% en pacientes con LMC FC temprana de grado intermedio.

Objetivo: específico: evaluar la respuesta hematológica y molecular mayor a 12 meses con triple esquema de tratamiento. Secundarios: Analizar la evolución de los pacientes con RMM. Evaluar toxicidad general y hematológica.

Material y método: estudio ambispectivo cuasiexperimental de pacientes con LMC y tratados con triple esquema: interferón pegilado alfa 2a 90 ug SC/semana x 4 + Imatinib 800 mg VO/ día por 30 días + citarabina 20 mg/m² día 1-10. Se analizó respuesta hematológica y molecular a los 12 meses de tratamiento. Se definió RMM con lectura de < 0.10% y respuesta molecular completa (RMC) con transcritos indetectables. Análisis estadístico con el programa SPSS versión 20.

Resultados: 38 pacientes: 50% sexo masculino, media de edad 43.4 años (rango 17-71) mediana de hemoglobina 10.0, leucocitos 208,000/μL³ y plaquetas 573,500/μL³ Riesgo de Sokal: 68.4% bajo, 26.3% intermedio y 5.3% alto. 97.4% obtuvieron RHC y RMM en 26 pacientes (68.4%). Figura 1. De los 26 pacientes con RMM a los 12 meses 46.2%(n=12) obtuvieron RMC en un seguimiento de 59.5 meses (18-108) y 10 pacientes continúan en RMM (38.4%) con una media de seguimiento de 40.8 meses (12-84). Cuatro pacientes perdieron la RMM en una media de 41.2 meses (24-96). De los pacientes en RMC se ha suspendido el tratamiento en 4 casos, continúan con transcritos indetectables con una media y mediana de seguimiento de 24.7 y 6 meses. Figura 2. 44.7% presentaron toxicidad

hematológica III/IV, 87% con algún tipo de eventos adverso con 50% de tipo gastrointestinales, dolor óseo y transaminasemia en un 39 y 26% respectivamente.

Conclusiones: la combinación de Interferón alfa 2a, citarabina e imatinib

a dosis altas induce una de RMM del 68.4% a los 12 meses de tratamiento, sin diferencia por grupos de riesgo Sokal, persistencia de la RMM en un 84.6% de los pacientes y una RMC del 46.2% a 5 años de seguimiento, suspensión en 4 casos (3 electivas) sin

evidencia de recaída molecular en una mediana de seguimiento de 6 meses. Pérdida de respuesta molecular en 15.4% (n=4) La toxicidad hematológica 3-4 de 44.7% y eventos adversos generales del 87% principalmente de tipo gastrointestinal.

Presentaciones en cartel

A1011

El ruxolitinib puede disminuir la esplenomegalia de los pacientes con mielofibrosis secundaria a leucemia mielomonocítica crónica: informe de un caso

Ruiz-Argüelles GJ,¹ Ruiz-Delgado GJ,² Galo-Hooker E,² Sánchez-Sosa S,³ Velázquez-Sánchez De Cima S,² Zamora-Ortiz G¹

¹ Centro de Hematología y Medicina Interna. Clínica Ruiz. Laboratorios Clínicos de Puebla., Universidad Popular Autónoma del Estado de Puebla. Universidad de las Américas Puebla.

² Centro de Hematología y Medicina Interna. Clínica Ruiz. Laboratorios Clínicos de Puebla. Universidad Popular Autónoma del Estado de Puebla.

³ Hospital Ángeles de Puebla.

Antecedentes: el ruxolitinib es un inhibidor de JAK-2 que ha mostrado ser útil en el tratamiento de pacientes con neoplasias mieloproliferativas. Su efecto principal es la disminución de la esplenomegalia y el abatimiento de los síntomas generales. No hay información suficiente sobre la utilidad del ruxolitinib en el tratamiento de pacientes con mielofibrosis (MF) secundaria a otras enfermedades.

Objetivo: comunicar un caso en que el ruxolitinib disminuyó la esplenomegalia de una paciente con MF secundaria a leucemia mielomonocítica crónica (LMMC)

Material y método: se presenta el caso de una mujer de 54 años de edad con esplenomegalia, pancitopenia, pérdida ponderal y síntomas generales. El polo inferior del bazo rebasaba 8 cm. el borde costal. En el estudio de la médula ósea se encontró hiperplasia granulocítica grave, mielofibrosis grado 2 y 8% blastos con CD2, CD7, CD33, CD34, CD45, CD117, HLA-DR y MPO. Los marcadores moleculares BCR/ABL, JAK2 V617F, KIT D816V, MPL W515 L/K e inv 3 fueron negativos.

Resultados: la paciente fue tratada con ruxolitinib a razón de 30 mg/día, con lo que la esplenomegalia disminuyó hasta rebasar el bazo 4 cm. el borde costal. Sin embargo, la leucocitosis progresó, por lo que hubo que administrar a la paciente quimioterapia combinada.

Conclusiones: el ruxolitinib causó disminución del tamaño del bazo en esta paciente con MF secundaria a LMMC. Es posible que este fármaco sea útil como paliativo de síntomas y de la esplenomegalia en otras con-

diciones de mielofibrosis asociada a otras enfermedades hematológicas.

A1025

Evaluación del apego al tratamiento y su impacto en la evolución de los pacientes con leucemia mieloide crónica en un centro de referencia en México

Cantú-Rodríguez OG¹, Sánchez-Cárdenas M¹, Gutiérrez-Aguirre CH¹, Jaime-Pérez JC¹, Mancías-Guerra MDC¹, González-Llano O¹, Hawing-Zárate JA*, Pequeño-Luévano MP, Gómez-Almaguer D¹

¹Hospital Universitario Universidad Autónoma de Nuevo León.

Antecedentes: la llegada del imatinib como opción terapéutica, convirtió a la LMC en un padecimiento susceptible de un manejo crónico sencillo, con obtención de sobrevida elevada a largo plazo, por esto el alcanzar adherencia adecuada tomó particular importancia, sin haberse determinado hasta hoy las características del apego a la medicación en la población mexicana

Objetivo: evaluar apego terapéutico en LMC

Material y método: estudio observacional, prospectivo y de encuesta

que incluyó pacientes bajo tratamiento con imatinib del programa GIPAP. Se determinó la adherencia por conteo directo de tabletas, se obtuvo la tasa de adherencia a la medicación en el periodo de seguimiento Tasa de Adherencia Media (TAM), con base en la dosis prescrita y considerando los ajustes de medicación, así como la cantidad de medicamento entregada al paciente en cada una de sus citas de control y por otro lado, bimestralmente fue aplicado el cuestionario SMAQ, validado para la determinación de la adherencia a la medicación en diferentes patologías

Resultados: tras una mediana de seguimiento de 241 días (59-301) fueron evaluados 38 pacientes con LMC bajo tratamiento con imatinib; con mediana de edad de 42 años (21-79). Se obtuvo una TAM del 85.9%. Se determinó el grado de correlación entre ambas metodologías, obteniendo un índice de kappa de 0.728 ($p < .001$). Utilizando como punto de corte una TAM del 85%, quince pacientes fueron considerados no adherentes (39.5%, TAM = 85%). El grupo de pacientes foráneos registró TA mayores en relación a la población local ($p=0.021$), mientras que los pacientes con más de 24 meses de prescripción, presentaron adherencias menores (80.8%) en relación a aquellos con prescripciones más cortas (96.9%), $p=0.008$. En los pacientes con falla al imatinib, la TA media fue del 75.8% y del 95.5% en el grupo con respuesta óptima ($p=0.008$). Durante el seguimiento, 4 pacientes perdieron el grado de respuesta alcanzada hasta entonces (TAM de 81.72%). Tras 7 años de evolución, la probabilidad de alcanzar respuesta citogenética completa o molecular mayor, fue de

93% en el grupo adherente vs. 58% en el grupo con TAM = 85% ($p=.008$) obteniendo un HR de 3.1 (IC 1.2-7.5), $p=0.01$

Conclusiones: en los pacientes con LMC, la falta de adherencia al tratamiento constituye un factor importante al presentarse falla en el cumplimiento de los objetivos terapéuticos o pérdida de los grados de respuesta esperados y/o alcanzados. La información y vigilancia por el médico respecto a la relevancia de esto es parte importante para mejorar esta conducta.

A1029

La combinación de nilotinib más interferón alfa pegilado es eficaz en el tratamiento de mantenimiento de la crisis blástica linfoide de la leucemia mieloide crónica: informe de un caso
Best-Aguilera CR,¹ Robles-Rodríguez A,¹ García-Balderrama JA,¹ Martínez-Coronel J,¹ Ramírez-López AN,¹ Fernández-Figueroa

¹ Hospital General de Occident-Universidad de Guadalajara.

Antecedentes: en la crisis blástica linfoide (CBL) de la Leucemia Mieloide Crónica (LMC), el trasplante de medula ósea (TMO) constituye la única opción que provee de una limitada posibilidad de remontarla. Desafortunadamente, el número de pacientes que son elegibles y tienen acceso a este recurso es mínimo. El interferón alfa fue la primera droga capaz de modificar la historia natural de la LMC, posteriormente los inhibidores de tirosina cinasa (ITC's) marcaron un hito en el tratamiento de esta enfermedad debido a su alta efectividad y buena tolerancia. Combinar dos drogas altamente efectivas

en LMC con mecanismos de acción diferentes y sin resistencia cruzada parece atractivo, como mantenimiento post quimioterapia de la CBL.

Objetivo: informar un caso clínico de CBL tratado con Nilotinib mas INF alfa pegilado

Material y método: paciente masculino de 43 años de edad, con diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda Ph +. Recibió inducción a la remisión con HIPERCVAD logrando remisión hematológica completa (citometría de flujo y citomorfología). Posteriormente iniciamos HYPERCVAD más Imatinib. Recibió 8 ciclos. El mantenimiento ha consistido de Ciclofosfamida mensual (250 mg/m²), dexametasona 10mg/m²/día por cuatro días y Mercaptopurina 25 mg/día, asociado a Imatinib 400 mg/día. En cuatro estudios de medula ósea durante su seguimiento, se mantiene con de 0% de blastos; sin embargo la cuantificación de bcr-abl se había mantenido alta: 21.9%. El cariotipo al final del HYPERCVAD resultó con 50 % de metafases positivas para el cromosoma Filadelfia y datos de progresión clonal. El análisis de mutaciones fue negativo. En virtud de los altos valores del bcr-abl cambiamos Imatinib por Nilotinib, no obstante continuó mostrando valores altos de bcr-abl por lo que hace 9 meses se decidió agregar Interferón alfa pegilado semanal a dosis de 60 ug/semana, observando una marcada declinación sostenida del bcr-abl siendo el último de 0.061% . El cariotipo actual es normal y la citometría de flujo es negativa a blastos.

Resultados: véase descripción del caso.

Conclusiones: obtener una respuesta molecular mayor lo más pronto

posible es probable que pueda tener un efecto de protección contra la progresión de la enfermedad. Por ello utilizar ITC's de segunda generación, cuyo valor en la inducción de respuestas moleculares más rápida y profunda ha sido comprobado, parece una opción lógica. El Interferón alfa es una droga con acciones múltiples sobre las células leucémicas Ph positivas, su formulación pegilado lo hace atractivo desde el punto de vista de adherencia.

A1035

Respuesta citogenética en leucemia mielocítica crónica tratada con imatinib medida en cualquier momento del tratamiento y su relación con la supervivencia libre de progresión

Best-Aguilera CR,¹ Moreno-Hernández MC,¹ Robles-Rodríguez A,¹ Martínez-Coronel J,¹ Ramírez-López AN,¹ García-Balderrama JA,¹ Fernández-Figueroa YM¹

¹ Hospital General de Occidente-Universidad de Guadalajara.

Antecedentes: desde la época del uso del interferón alfa se ha reconocido la

importancia pronóstica de la respuesta citogenética en LMC. Este fenómeno ha sido validado también con el uso de los inhibidores de tirosina cinasa.

Objetivo: establecer la profundidad y frecuencia de la respuesta citogenética en pacientes con LMC tratados con Imatinib, en cualquier momento del tratamiento.

Material y método: estudio descriptivo y retrospectivo realizado de Marzo 2003 a Julio 2011, Se incluyeron 70 pacientes con LMC en fase crónica tratados con Imatinib 400, a quienes se realizó estudio citogenética en cualquier momento del tratamiento. Se midió la profundidad de la respuesta citogenética, adherencia al tratamiento, comorbilidad, escala de Sokal y supervivencia libre de progresión. Para el análisis se compararon medias entre diferentes grupos con t de Student, además las variables independientes fueron comparadas mediante análisis de varianza con ANOVA.

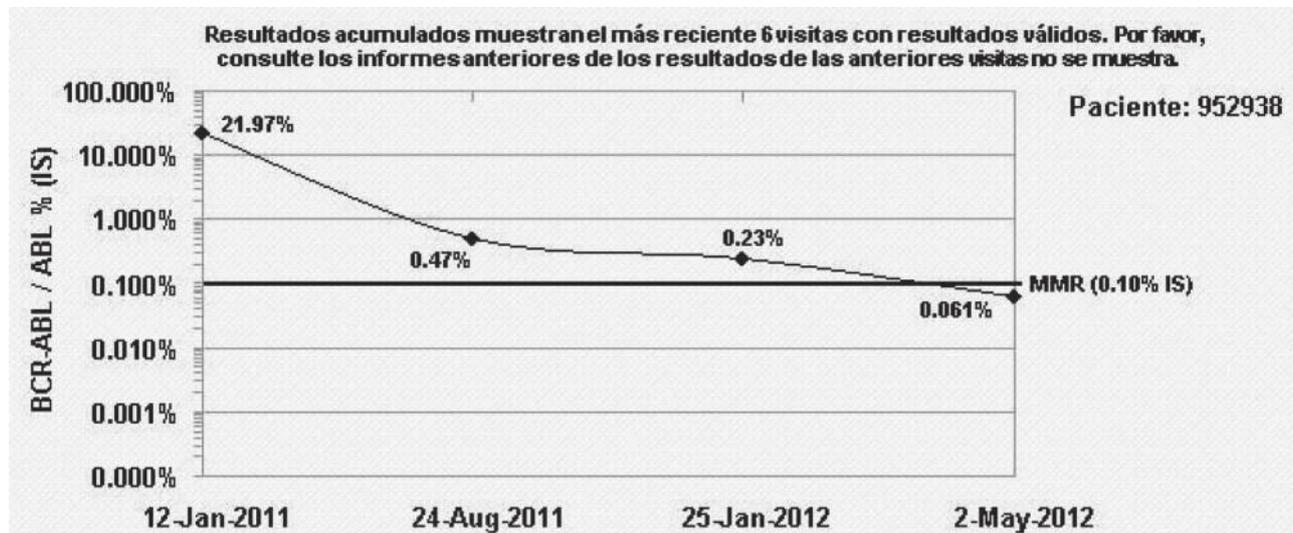
Resultados: los estudios citogenéticas se midieron en un rango de 3 a 95 meses con una mediana

de 11 meses, 84% de los pacientes alcanzaron RCC, 10% RCP (RCM 95%) y 6% no alcanzó ningún tipo de respuesta citogenética. El análisis de varianza por ANOVA es positivo para el tiempo de tratamiento. La progresión de la enfermedad de observo en 24%. La supervivencia libre de progresión tuvo una mediana de 33 meses (15 a 97). La supervivencia global fue del 98% hasta el término del estudio.

Conclusiones: la respuesta citogenética es similar a la reportada en series internacionales; a mayor tiempo de tratamiento mayor posibilidad de alcanzar RCC. Esto es notable por tratarse de un estudio realizado en un contexto clínico no controlado e indicativo del valor de obtener respuesta citogenética completa en cualquier momento del tratamiento.

A1038

Respuesta citogenética temprana y su correlación con la respuesta molecular en pacientes con leucemia mieloide crónica tratados con inhibidores de tirosina cinasa



Arana-Trejo RM,¹ Ignacio-Ibarra G,² Saldivar I,¹ Sánchez-Lavariaga B,¹ Lugo Y,³ García M,⁴ Rivas-Llamas R,⁵ Cruz-Rico J,⁵ Solís-Anaya L³

¹ Laboratorio de análisis de oncohematología.

² LAOH S.C. y Hematología Integral.

³ IMSS.

⁴ ISSSTE.

⁵ SSA.

Antecedentes: la t(9;22)(q34;q11) y los genes BCR/ABL son marcadores para el monitoreo de la LMC; el cariotipo es el estándar de oro para evaluar la respuesta inicial del tratamiento con ITC, hasta la desaparición de la t(9;22) (respuesta citogenética completa [RCgC]). Hay respuestas citogenéticas tempranas desde los 3 meses de iniciado el tratamiento; su valor pronóstico en remisiones prolongadas y estables es controversial. La respuesta molecular completa [RMC] es la no detección de transcritos BCR/ABL, comprobada en dos determinaciones consecutivas y la respuesta mayor [RMM] con 0.1% de BCR/ABL. En los pacientes con RCgC la respuesta molecular puede ser estable [RMM persistente], inestable [menos de RMM fluctuante] y nula [sin RMM]; hay una asociación directa de estos tres grupos con la duración de la RCgC y la sobrevida libre de progresión.

Objetivo: evaluar la respuesta citogenética temprana y su correlación con la respuesta molecular en 50 pacientes con LMC en fase crónica tratados con ITC.

Material y método: los 50 pacientes incluidos presentaron t(9;22) y BCR/ABL+ en los estudios báseles, solo 2 tuvieron alteraciones citogenéticas adicionales, el ITC fue Imatinib

en 38 y dasatinib en 12 casos, algunos con citorreducción. La edad media fue 48 años (rango 19-72), 22 masculinos y 28 femeninos; el tiempo de seguimiento de 6 a 48 meses.

Resultados: en el monitoreo de los 6 a 12 meses de evolución: 35 pacientes (70%) presentaron RCgC, 10 (20%) respuesta parcial (RCgP) y 5 (10%) sin respuesta. En los 35 casos con RCgC; el BCR/ABL no se detectó en 22 (63%) con RMC, estos adquirieron la RCgC entre los 3-8 meses de tratamiento. En los 13 (37%) restantes con RCgC lograron RMM; la mayoría de estos casos están en el grupo de RMM inestable y su RCgC se adquirió entre los 8 y 12 meses de tratamiento. Los 15 pacientes restantes continúan con la t(9;22) y BCR/ABL+; cuatro tienen recaída, dos evolución a fase blástica y los 9 restantes están siendo evaluados para el cambio de ITC.

Conclusiones: los casos con RCgC tempranas se asociaron con un mayor

porcentaje de RMC confirmada y estable a los 48 meses de seguimiento. Los casos con RCgC adquirida después de 8 meses de tratamiento, logran RMM subóptimas e inestables con una gran probabilidad de perder la RCgC. En este grupo se recomienda un monitoreo con PCR en tiempo real, más estrecho para identificar la recaída o progresión de manera temprana y/o evaluar el cambio de ITC.

A1073

Eficacia clínica de dasatinib en pacientes con leucemia mieloide crónica en fase avanzada resistente a imatinib

Báez-de la Fuente E,¹ Baltazar-Arellano S,¹ Hernández-Valdés R¹

¹ Unidad Médica de Alta Especialidad 25, IMSS.

Antecedentes: la resistencia a Imatinib coloca a los pacientes con Leucemia Mieloide Crónica en una situación de riesgo. Dasatinib es una molécula activa en todas las fases del

Tabla 2. Características de los pacientes.

N	50 pacientes
Edad media (rango/años)	48 años (19-72)
Distribución sexo (M/F)	22/28
Cariotipo Basal t(9;22) sola	48
Alteraciones adicionales a la t(9;22)	2
Rearreglo BCR/ABL b3a2/b2a2	30/20
Terapia previa INFa/HDX	30
Tipo de ITC Imatinib/dasatinib	38/12
Tiempo de seguimiento (rango/meses)	6-48
Respuesta citogenética	
RCgC	35 (70%)
RCgP	10 (20%)
SR	5 (10%)
Respuesta molecular completa (rango seguimiento)	22 (18-33 meses)
RCgC/respuesta molecular mayor (rango seguimiento)	13 (15-30 meses)
Pacientes t(9;22)/BCR/ABL+(rango seguimiento)	15 (12-24 meses)
Recaída	4
Evolución a fase blástica	2

INFa/HDX: interferon/hidroxiurea

padecimiento; inclusive en circunstancias de resistencia a Imatinib y en la mayoría de las mutaciones puntuales de BCR-ABL.

Objetivo: divulgar el resultado clínico de un grupo de pacientes con leucemia mieloide crónica resistente a Imatinib; quienes recibieron dasatinib como terapia de segunda línea.

Material y método: doce pacientes con leucemia mieloide crónica en fase avanzada y resistente a Imatinib recibieron dasatinib como alternativa de tratamiento. Nueve con pérdida de la respuesta hematológica y 3 en fase blástica de la leucemia. Uno de éstos últimos fue diagnosticado en esa etapa de la enfermedad. El tiempo de evolución de la leucemia al momento de iniciar el dasatinib fue entre 6 meses y 12 años. El paciente más longevo incluso recibió previamente un trasplante de progenitores hematopoyéticos.

Resultados: siete mujeres y cinco hombres, con edades entre 31 a 59 años recibieron dasatinib como segunda línea de tratamiento. Diez pacientes lograron al menos una respuesta hematológica satisfactoria. En los que no obtuvieron dicha respuesta; uno se debió a toxicidad hematológica grave y muerte por sepsis. Otro paciente falleció por progresión de la leucemia; el estudio de mutaciones de BCR/ABL reveló la presencia de T315I. En dos pacientes el monitoreo molecular muestra niveles no detectables de los transcritos de BCR/ABL, otro paciente reúne criterios de una respuesta molecular mayor. Una paciente es portadora de un transcrito atípico y de la mutación M244V; persiste con un IS elevado. El único evento adverso grave se presentó en el paciente que falleció por mielodepresión y sepsis,

quien también desarrolló un derrame pleural grado 1. En dos pacientes la dosis del medicamento se ha reducido a 50 mg/día por neutropenia grado 2. La mediana de supervivencia global después del inicio de dasatinib es de 11 meses.

Conclusiones: el dasatinib es una opción eficaz para pacientes con leucemia crónica resistente a Imatinib. El perfil de seguridad del fármaco permite atender a los pacientes en forma ambulatoria. El desarrollo de mutaciones puntuales es un evento frecuente en esta etapa de la enfermedad.

A1092

Datos epidemiológicos y evaluación de la respuesta al tratamiento en pacientes con leucemia mieloide crónica con inhibidores de tirosina cinasa en el Centro Médico Nacional de Occidente

Ibarra-Hernández A,¹ Sosa-Quintero LS,² Garcés-Ruiz OM,² Aguilar-López LB,² Rubio-Jurado B,² Vega-Ruiz A²

¹ IMSS CMNO-Universidad de Guadalajara.

² IMSS.

Antecedentes: la leucemia mieloide crónica (LMC), representa el 15% de las leucemias del adulto. La mediana de edad de presentación es de 67 años en países industrializados y 10 años menos en países en desarrollo. El diagnóstico consiste en confirmar la presencia del cromosoma Philadelphia (Ph) por citogenética convencional o la detección de BCR-ABL por PCR o FISH. Con la introducción de los inhibidores de tirosina cinasa la supervivencia global a 10 años es del 80-90%. En el estudio IRIS, el tratamiento con imatinib demostró respuesta citogenética mayor a 18

meses en 87% de los pacientes con diagnóstico de novo en fase crónica. Se ha descrito resistencia a imatinib, los inhibidores de tirosina cinasa de segunda generación son efectivos hasta en 50% de los pacientes que la presentan.

Objetivo: describir las características epidemiológicas, respuesta citogenética completa (RCC) y molecular mayor (RMM) con los inhibidores de tirosina cinasa en pacientes con LMC tratados en el CMNO del IMSS.

Material y método: estudio transversal, descriptivo. Se revisaron expedientes clínicos de pacientes con LMC cromosoma Ph positivos, en tratamiento hasta el 31/diciembre/2012.

Resultados: se incluyeron 54 pacientes, la media de edad fue de 39 años, en la Tabla 1 se describen las características generales de la población. El 78% de los pacientes están en fase crónica. En 8% se detectaron cariotipos complejos al diagnóstico. Todos los pacientes recibieron imatinib como tratamiento de primera línea. En el curso del tratamiento se identificaron mutaciones en 8% de los pacientes. El 30 % recibieron inhibidores de tirosina cinasa de segunda generación como tratamiento de segunda línea, por resistencia primaria o secundaria al tratamiento.

Conclusiones: aproximadamente 70 % de los pacientes que reciben imatinib como tratamiento de primera línea alcanzan RCC y el 40% RMM a los 12 meses. En nuestra población el 52% de los pacientes alcanzó una RCC y el 42% mantienen RMM. El 30% de los pacientes presentó resistencia a imatinib, la cual se ha descrito

hasta en el 25% de los pacientes en tratamiento con imatinib. En nuestro hospital, por costo-beneficio se reservan los inhibidores de tirosina cinasa de segunda generación para pacientes con resistencia primaria o secundaria a imatinib, se ha demostrado además que los inhibidores de tirosina cinasa de segunda generación permite alcanzar en menor tiempo RCC y RMM, mejorando la supervivencia libre de enfermedad. El seguimiento citogenético y molecular no es óptimo debido a la disponibilidad variable a los mismos. El acceso limitado a estudios y medicamentos afecta la forma de tratar a los pacientes.

Tabla 1. Características demográficas en 54 pacientes con LMC

Características	Pacientes n (%)
Edad (mediana)	
Masculino (años)	46
Femenino (años)	41
Género	
Masculino	24 (44)
Femenino	30 (56)
Sokal	
Bajo	10 (18)
Medio	9 (16)
Alto	11 (20)
ND	24 (46)
Fase de la enfermedad	
Crónica	42 (78)
Acelerada	10 (22)
Blástica	0
Esplenomegalia	21 (40)
Cariotipos complejos	4 (8)*
Mutaciones	4 (8) 2 ABL, inserción nucleótido 35 ABL, M244V ABL, E255V07
Tratamiento	
ITC's Primera generación	35 (65)
ITC's Segunda Generación	16 (30)
Trasplante	3 (5)
ND, no disponible	
* 46 XX t(3;9:22), 46 XY der(2) inv (2) t(2;9:22) t(3;21), 46 XY t(9:22)/ 46XY t(X:10)/ 46 XY t(3del)(der 9)t(9:22), 46 XY +8	

Tabla 2. Respuesta al tratamiento con ITC's de primera y segunda generación				
Tratamiento	Pacientes n (%)	RCC n (%)	RMM n (%)	Pérdida de respuesta n (%)
Imatinib	35 (68)	23 (66)	23 (66)	16 (31)
Nilotinib	9 (18)	2 (22%)	2 (22%)	5 (55)
Dasatinib	7 (14)	2 (28)	2 (28%)	4 (57)
RCC: Respuesta Citogenética Completa RMM: Respuesta Molecular Mayor				

A1097

Asociación entre la cantidad de células T reguladoras naturales y la remisión en leucemia mieloide crónica tratada con imatinib: resultados preliminares del Instituto Nacional de Cancerología

Sánchez-Guerrero SA,¹ Hernández-Alcántara AE,¹ Césarman-Maus NG,¹ Herrera-González N,¹ Espinosa-Bautista K,¹ Cruz-Velázquez J,¹ Cervera-Ceballos E¹

¹ Instituto Nacional de Cancerología.

Antecedentes: las células T reguladoras naturales (T-nRegs) constituyen del 5 al 10% de la subpoblación de células CD4+, y se caracterizan por la expresión de CD25^{high} y del factor de transcripción intracelular forkhead fox (Foxp3). Regulan la activación de otras células inmunes para mantener la homeostasis pues su disminución se asocia a trastornos autoinmunes, mientras que su aumento y/o mayor actividad se ve en pacientes con tumores sólidos y hematológicos sugiriendo que las células T-nRegs regulan la respuesta inmune anti-tumoral en pacientes con cáncer. Se piensa que las células T-nRegs juegan un papel en la limitación de la inmunidad de la LMC.

Objetivo: determinar la cantidad de células T-nRegs encontradas en pacientes con LMC y su respuesta al tratamiento con imatinib

Material y método: estudio transversal analítico, observacional y

comparativo. Incluye a pacientes con LMC bajo tratamiento con imatinib como primera línea. Se consideran dos puntos de corte de evaluación: la respuesta citogenética se evalúa a 6 meses y la molecular a 12 meses de tratamiento. Se determinó el número de T-nregs de los pacientes de ambos grupos mediante una muestra de sangre analizada por citometría de flujo (Facs Canto II, Becton-Dickinson) con los marcadores CD4/CD25/FOXP3/CD127LOW. Incluimos un grupo control sin tratamiento con imatinib.

Resultados: incluimos 26 pacientes con LMC de la siguiente forma: 5 pacientes vírgenes al tratamiento con Imatinib; 12 pacientes con 6 meses de tratamiento; 9 pacientes con 12 meses de tratamiento y 10 personas sanas como grupo control.

No hemos encontrado diferencias estadísticamente significativas con respecto a la concentración de células Tregs en ninguno de los 3 grupos de estudio. Sin embargo, sí hay una disminución en la cantidad de linfocitos CD4+ de un 50% en el grupo de pacientes que aún no inician tratamiento con Imatinib y que va recuperando dicha cantidad de células CD4+ cuando alcanzan la remisión citogenética y molecular (p=0.001)

Conclusiones: no podemos precisar aún el comportamiento de las células nTreg en los diferentes grupos de pacientes debido al tamaño

de la muestra. Sin embargo, nuestros resultados muestran que no hay un incremento de células nTreg en los pacientes con LMC durante el tratamiento con imatinib. Creemos que al obtener la “n” establecida podamos concluir si existe o no una asociación entre el número de células nTreg y el tipo de respuesta. Sin embargo, observamos una diferencia significativa en cuanto a las células CD4+ en el grupo basal sin tratamiento en comparación con los grupos tratados con imatinib.

A1135

Monitoreo cardiológico en pacientes con leucemia mieloide crónica resistentes a imatinib tratados con inhibidores de cinasa de tirosina de segunda generación

Ayala-Sánchez M,¹ González K,¹ Ávila E,¹ Barón C,¹ Aquino X,¹ Domínguez J,² Vela J¹

¹ Instituto Mexicano del Seguro Social.

² GCM.

Antecedentes: el pronóstico a largo plazo de los pacientes con leucemia mieloide crónica en la “Era de los inhibidores de cinasa de tirosina” ha mejorado dramáticamente, sin embargo los eventos adversos a largo plazo se pueden presentar en pacientes con comorbilidades crónicas especialmente cardiopulmonares, aunque el perfil de seguridad cardiaco se ha evaluado prospectivamente, en diversos ensayos clínicos, reportamos nuestra experiencia en el monitoreo cardiológico de pacientes con leucemia mieloide crónica tratados con inhibidores de cinasa de tirosina de segunda generación (nilotinib y dasatinib), en la segunda línea de tratamiento.

Objetivo: identificar alteraciones clínicas, electrocardiográficas y ecocardiográficas en pacientes con leucemia mieloide crónica tratados con inhibidores de segunda generación basales y durante el tratamiento.

Material y método: se evaluaron clínica, electrocardiográfica y ecocardiográficamente los pacientes con leucemia mieloide crónica tratados con inhibidores de cinasa de tirosina de segunda generación, en un periodo comprendido entre octubre 2010 y enero 2013, al inicio del tratamiento y cada 6 a 12 meses de acuerdo a la presencia o no de alteraciones basales. Los criterios de exclusión fueron; enfermedad cardiaca significativa (insuficiencia cardiaca congestiva), fracción de eyección ventricular izquierda (FEVI) menor de 45% , historia de infarto de miocardio o angina inestable (durante los últimos 12 meses), bradicardia en reposo (menos de 50 latidos por minuto), bloqueo de la rama izquierda del haz de His, marcapasos ventricular, síndrome de QT prolongado (incluyendo historia familiar), intervalo QTcF mayor de 450 mseg, pacientes tomando medicamentos que prolongan el intervalo QT y quienes no podrían discontinuar su medicamento antes de iniciar el ICT. Las dosis de inhibidores de cinasa de tirosina fueron: nilotinib 400 mg cada 12 h y dasatinib 100 mg cada 24 h por vía oral.

Resultados: se presentan en tabla 1, los cambios identificados de los reportes electro y eco cardiográficos basales, una actualización del seguimiento se presentará durante el congreso.

Conclusiones: los eventos adversos cardiacos en pacientes con leucemia mieloide crónica en tratamiento con inhibidores de cinasa de tirosina de segunda generación son poco comunes y pueden estar relacionados con factores independientes del tratamiento como: la edad, comorbilidades crónicas cardiopulmonares e interacciones farmacológicas, por lo que en nuestra experiencia los resultados no difieren de manera significativa con lo publicado en el ámbito internacional.

A1136

Leucemia prolinfocítica crónica: reporte de un caso

Scherling-Ocampo AA,¹ Morales-Leyte AL,¹ Demichelis-Gómez R,¹ Lome-Maldonado C¹

¹ Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán-UNAM.

Antecedentes: la leucemia prolinfocítica de células T (LPCT) es una enfermedad hematológica poco frecuente (2% de todas las leucemias crónicas). Además, las características clínicas, los hallazgos de laboratorio,

<i>Alteraciones basales</i>	<i>Nilotinib 37(100%)</i>	<i>Dasatinib 28 (100%)</i>
QTc mayor 480 ms	0 (0%)	0 (0%)
QTc mayor 500 ms	0 (0%)	0 (0%)
Disfuncion VI	12(32.43%)	10 (35.71%)
FEVI mayor 55%	37 (100%)	27 (96%)
Insuficiencia cardiaca congestiva	0 (0%)	0 (0%)
Enfermedad cardiaca isquémica	0 (0%)	0 (0%)
Comorbilidades cardiopulmonares	2 (5.40%)	2 (7.14)

la morfología, inmunofenotipo e inmunohistoquímica son, en su conjunto, definitorias de la enfermedad.

Objetivo: describimos a continuación un caso diagnosticado en nuestro Instituto en enero del presente año.

Material y método: se ingresó el servicio de Urgencias el 8/01/13 a un paciente del género masculino, de 80 años de edad, por presentar cuadro de eritema maculopapular en el tórax y el abdomen, de dos semanas de evolución. Además de lo comentado, el paciente refería astenia y adinamia, del mismo tiempo de evolución.

Resultados: el paciente contaba con los antecedentes de importancia de hipertensión arterial sistémica de largo tiempo de evolución, vejiga neurogénica e hipertrofia prostática benigna; todo lo anterior provocó en el paciente enfermedad renal crónica DOQI IV. A la exploración física a su ingreso presentó el eritema mencionado, adenopatías cervicales y edema de miembros inferiores. Asimismo, lo encontrado en sus resultados de laboratorio fue leucocitosis de $76 \times 10^3/L$, a expensas de linfocitosis de $57 \times 10^3/L$, plaquetopenia de $57 \times 10^3/L$, además de falla renal (BUN 82, creatinina sérica 9 mg/dL). Dentro de los estudios de gabinete, se reportó derrame pleural bilateral por tomografía, además de quistes renales simples. Debido a la leucocitosis, se realizó inmunofenotipo por citometría de flujo en sangre periférica, con positividad para los marcadores CD3, CD4, CD5, CD7, CD45, HLA-DR, CD45, siendo la totalidad de ellos TCR-ab, negativo a TdT. Asimismo, se realizó biopsia de ganglio cervical y piel. Se repitieron mismos marcadores por citometría de flujo, además de que en la piel el infiltrado fue perianexial, perivascular, sin

epidermotropismo. Con lo anterior, se integró el diagnóstico de Leucemia Prolifocítica de Células T. Se inició tratamiento con dexametasona para disminuir la carga tumoral ante paciente con múltiples comorbilidades, cediendo de manera parcial el eritema cutáneo así como las adenopatías. Sin embargo, debido a la falla renal exacerbada, el paciente era candidato a tratamiento sustitutivo de la función renal, siendo rechazado por él y sus familiares. Con lo anterior, el paciente falleció el 19 de enero de este año.

Conclusiones: el tratamiento ideal para la LPCT es alemtuzumab \pm pentostatina y posterior TPH; los primeros, fármacos que no se encuentran fácilmente en nuestro medio. Sin embargo, es importante tener en mente el diagnóstico de LPCT en quienes, por las características comentadas, pueda sospecharse la misma y dar el tratamiento adecuado.

A1185

Desatinib para el tratamiento de crisis blástica con presentación en sistema nervioso central, en el caso de leucemia mielocítica crónica resistente a imatinib. Reporte de un caso pediátrico

López-Hernández G,¹ Garrido-Hernández MA,¹ López-Facio KL¹

¹Hospital para el Niño Poblano.

Antecedentes: la leucemia mielocítica crónica constituye el 2-5% de las leucemias en pediatría. El mesilato de imatinib es un inhibidor selectivo de la tirocincinasa Bcr-Abl, surge como el tratamiento de elección en los pacientes con LMC en fase crónica, sin embargo, la penetración de sus metabolitos activos hacia sistema nervioso central resulta pobre, por lo

que este sitio puede actuar como santuario de la enfermedad.

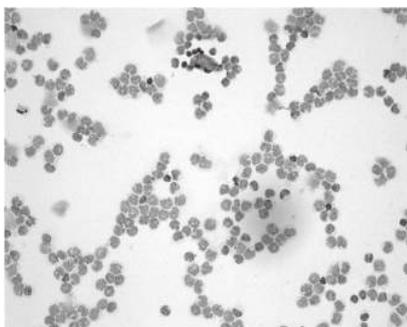
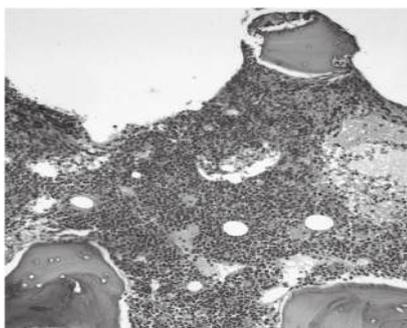
Objetivo: presentar el caso de una paciente con LMC y resistencia a Imatinib, con progresión de la enfermedad y crisis blástica en sistema nervioso central

Material y método: paciente femenina de cuatro años de edad, diagnóstico de leucemia mielocítica Crónica, en fase crónica, inició tratamiento con imatinib 200 mg/día. Tres meses después de iniciado, se realizó RT-PCR para cromosoma Ph que resultó positivo, por lo que se incrementó dosis a 400 mg/día. Dos meses después, crisis convulsivas. A la revisión de la biopsia de médula ósea, en las celdillas hiperclulares, se encontraron blastos en disposición multifocal (Fig 1). La RT-PCR para cromosoma Ph resultó positiva. La tomografía computada de cráneo reveló un hematoma subdural parietal izquierdo y la revisión del citológico de LCR demostró 245 células, con blastos del 95% (Fig 2). Se concluyó la evolución a crisis blástica de presentación en SNC, por lo que se incrementó dosis de imatinib a 600 mg/día así como aplicación de quimioterapia intratecal. Dos meses después, inicio desatinib 50 mg/m². A tres meses del cambio, la paciente se encuentra asintomática, con una escala de rendimiento general de Lansky de 100%, en remisión hematológica, molecular y sin datos de actividad en SNC.

Resultados: el mesilato de imatinib, fármaco de terapia molecular dirigida utilizado en el tratamiento de la LMC, actúa a través de la inhibición selectiva de la tirosin cinasa Bcr/Abl, siendo la terapia de elección en la fase crónica. Sin embargo, diversos estu-

dios demuestran que su penetración al SNC resulta pobre, reportándose recaídas a SNC después una exitosa remisión de la enfermedad. El desatinib (BMS-354825) es un inhibidor Bcr/Abl, con acción inhibitoria 325 veces más potente en comparación con el imatinib y que si penetra la barrera hemato-encefálica, teniendo efectos terapéuticos en pacientes con actividad en SNC.

Conclusiones: el médico debe estar atento de la posible actividad tumoral en SNC, se encuentre o no el paciente en remisión y en medida de lo posible, echar mano de la terapia de segunda generación así como del trasplante de células progenitoras hematopoyéticas.



A1186

Efecto *in vitro* de casiopeína III-EA en células primitivas hematopoyéticas de leucemia mieloide crónica

Sandoval-Esquivel MA,¹ Moreno-Lorenzana D,³ Centeno-Llanos S,³ Ruiz-Azuara L,² Bravo-Gómez M,² Aguilar-Núñez R,⁴ Ayala-Sánchez M,⁵ Mayani H,³ Chávez-González A³

¹ IMSS.

² Departamento de Química Inorgánica, UNAM.

³ UIMEO. Hospital de Oncología. Centro Médico Nacional Siglo XXI.

⁴ Hospital General Regional No. 2 Villa Coapa IMSS.

⁵ Hospital General Centro Médico Nacional La Raza, IMSS.

Antecedentes: la leucemia mieloide crónica es una enfermedad clonal caracterizada por la presencia de Bcr-Abl y originada en población de células troncales leucémicas (CTL), que comparte características con células troncales normales. Dicha patología es actualmente tratada con Inhibidores de la actividad de Bcr-Abl. Sin embargo, estos fármacos no eliminan a las CTL quiescentes y responsables de mantener la enfermedad.

Objetivo: evaluar el efecto de un complejo de coordinación de cobre (casiopeína III-EA) que ha demostrado tener efecto citotóxico, apoptótico y antitumoral en células provenientes de diferentes tumores sólidos.

Material y método: las muestras fueron obtenidas de sujetos hematoló-

gicamente sanos y pacientes con LMC de los cuales la fracción de células mononucleares fue enriquecida por columnas inmunomagnéticas en células troncales y progenitoras. Dichas células se cultivaron en presencia de citocinas que favorecen la hematopoyesis mieloide con ó sin estímulo con casiopeína III-Ea en diferentes concentraciones, para posteriormente analizar: proliferación, utilizando CFSE; expansión a través de cultivos semisólidos; apoptosis usando tinciones con 7AAD/Anexina V; presencia y actividad de Bcr-Abl mediante PCR anidada y expresión de fosfoCRkl.

Resultados: la casiopeína III-Ea fue capaz de reducir la proliferación y expansión de las poblaciones troncales y progenitoras de LMC de manera dosis dependientes y con un efecto superior al detectado en su contraparte normal. Dicho efecto parece no estar relacionado directamente con la disminución en la expresión y actividad de Bcr-Abl, pero si se asocia con muerte por apoptosis, misma que es altamente significativa en células troncales que se encuentran en estado no proliferante.

Conclusiones: la casiopeína III-EA es capaz de reducir la población de células troncales coexistentes en pacientes con leucemia mieloide crónica, con mínimo efecto en su contraparte normal, lo que sugiere que este compuesto podría representar una nueva opción para la eliminación selectiva de células troncales leucémicas *in vitro*.

LEUCOCITOS INFLAMACIÓN E INMUNOLOGIA

Presentaciones orales

A1155

Baja tasa de cumplimiento del lavado de manos en una Unidad de Hematología de un hospital general de Arequipa-Perú

Malaga-Zenteno J,^{1,2} Estefanero-Meza,³ Suclla-Velásquez,³ Chaucayanqui-Gil,³ Herrera-González A,³ Leguía-Ramirez ML,³ Sanca-Valeriano SN,³ Valencia-Mercado³

¹ Hospital Carlos Seguin.

² Facultad de Medicina Humana, Universidad Católica de Santa María, Arequipa.

³ Centro de Investigación y Estudios Médicos (CIEM). UCSM.

Antecedentes: una causa importante de la diseminación de infecciones intrahospitalarias es el incumplimiento de la higiene de manos según la Organización Mundial de la Salud (OMS). Los pacientes oncohematológicos se encuentran con inmunodepresión multifactorial.

Objetivo: evaluar el cumplimiento y la técnica de lavado de manos del personal de salud que atendió pacientes en la unidad de Hematología del Hospital Carlos Seguin de la ciudad de Arequipa-Perú en el mes de octubre del 2012

Material y método: estudio descriptivo transversal. Se atendieron pacientes con leucemias, linfomas, mieloma. Se evaluó a 5 médicos, 10 enfermeras y 6 técnicos de enfermería. Se evaluaron en total 169 oportunidades de lavado de manos, de las cuales 64 fueron en médicos, 55 en enfermeras y 50 en técnicos. Para evaluar el cumplimiento de lavado de manos se usó la ficha de recolección de datos extraída del Manual Técnico de Referencia de la Higiene de Manos de la OMS que considera cinco indicaciones para dicho lavado. La evaluación de la técnica de lavado clínico con agua y clorhexidina se realizó según la metodología de Larson

y la evaluación de la técnica sando con solución a base de alcohol se hizo con una adaptación del instrumento de Larson. Hubo concordancia entre los dos evaluadores de la técnica de el lavado con agua y clorhexidina (Tau de Kendall=0,59; p=0,024) y para el lavado con solución de alcohol (Tau de Kendall=0,91; p=0,001).

Resultados: se encontró una tasa global de cumplimiento de lavado de manos del 2,4% y una tasa de no cumplimiento del 97.6%. No hubo diferencia de la tasa de cumplimiento según ocupación ($\chi^2=0,828$, p =0,661). En la evaluación de la técnica de lavado con agua y clorhexidina los puntajes fluctuaron entre 9 y 18 puntos sobre 20 y para la solución con alcohol 8 puntos sobre 9.

Conclusiones: el cumplimiento del lavado de manos por parte del personal de salud evaluado en Hematología fue bajo. Se sugiere implementar un programa educacional sobre el tema en dicho personal.

Presentaciones en cartel

A1021

Estudio en voluntarios sanos para determinar la bioequivalencia de dos formulaciones orales con me-

totrexato, Trixilem® (Lemery) vs Ledertrexate® (Wyeth)

Tomey-Méndez O,¹ Verdiz D¹

¹ Teva Pharmaceuticals.

Antecedentes: estudio realizado para evaluar la bioequivalencia de Meto-

trexato después de la administración de 3 tabletas de Metotrexato de 2.5 mg en voluntarios sanos.

Objetivo: comparar la bioequivalencia entre dos formulaciones orales de metotrexato. Fármaco A (Trixilem®, tabletas de 2.5 mg, (Lemery,

México), fármaco B (Ledertrexate[®], tabletas de 2.5 mg Wyeth) con la finalidad de cumplir con los criterios regulatorios para su correcta comercialización en México.

Material y métodos: estudio experimental de diseño prospectivo, abierto, aleatorizado, comparativo, simple ciego, bajo un diseño cruzado 2X2. En 28 voluntarios sanos, que recibieron ambas formulaciones de metotrexato después de un ayuno de al menos 10 horas en dos sesiones por separado, se realizó la transformación logarítmica de los datos y se analizaron por medio del software WinNonlin TM. Siendo los intervalos de confianza propuestos por la FDA para los datos semilogarítmicos en la determinación de la bioequivalencia de dos productos del 80 al 125%.

Resultados: las medias aritméticas para los parámetros de los medicamentos de prueba y de referencia fueron los siguientes respectivamente: Tmax: 1.089 + 0.487 vs 0.955 + 0.264 (h); Cmax: 0.433 + 0.073 vs 0.458 + 0.110 ($\mu\text{mol/L}$); ABC 0-t: 1.259 + 0.270 vs 1.272 + 0.298 ($\text{h}^* \mu\text{mol/L}$); ABC 0-inf: 1.466 + 0.254 vs 1.509 + 0.300 ($\text{h}^* \mu\text{mol/L}$); $V_{1/2}$ de eliminación: 2.567 + 0.836 vs 2.716 + 0.676 (h). Con la finalidad de visualizar las posibles diferencias entre las dos formulaciones, se graficaron los perfiles de concentración plasmática con respecto al tiempo, obtenidos en los voluntarios participantes (Figura 1) en donde se puede observar que los valores de concentración plasmática mostrados por el medicamento de prueba y referencia se superponen.

Conclusiones: los resultados de este estudio de bioequivalencia entre dos formulaciones orales de metotrexato tabletas de 2.5 mg, no

mostraron diferencias estadísticamente significativas en cada una de las pruebas aplicadas sobre los parámetros farmacocinéticos, lo que indica que la velocidad y grado de absorción del medicamento A de prueba y el medicamento B de referencia son semejantes, por lo que se concluye que las dos formulaciones, (Trixiem[®], tabletas de 2.5 mg, Lemery México) y (Ledertrexate[®], tabletas de 2.5 mg Wyeth) se consideran bioequivalentes de acuerdo a lo establecido en la NOM-177-SSA1-1998.

A1051

Implicación de la infección por parvovirus B-19 en la patogénesis de las púrpuras vasculares y trombocitopénicas inmunes en Yucatán, México

González-Martínez P,¹ Valadez-González N,¹ Alonzo-Salomón G,¹ Rosado-Paredes P,¹ Quintal-Ortiz I,¹ Moguel-Rodríguez W,¹ Vera-Gamboa L,¹ Pavía-Ruz N,¹ Góngora-Biachi R²

¹Centro de Investigaciones Regionales Dr. Hideyo Noguchi. Universidad Autónoma de Yucatán.

²Centro Médico de las Américas.

Antecedentes: las manifestaciones clínicas de la infección por el Parvovirus B19 (PVB19) incluyen una amplia gama y dependen del estado inmunológico y hematológico de la persona. Se ha reportado la asociación de la infección por PVB19 con diversas hemopatías como púrpura vascular y trombocitopénicas inmunes. Para conocer la relación etiopatogénica del PVB19 con estas hemopatías en nuestro medio, efectuamos este estudio.

Objetivo: detectar la evidencia serológica y/o molecular de la infección aguda o reciente por Parvovirus B-19

en pacientes con púrpuras vasculares y trombocitopénicas inmunes de Yucatán, México.

Material y métodos: se incluyeron 53 pacientes (35 con púrpura trombocitopénica y 18 con púrpura vascular) y 53 controles pareados en edad y género. A todos se les determinaron IgG e IgM contra PVB19 (ELISA-DRG Diagnostics) para el diagnóstico serológico y PCR para el diagnóstico molecular del DNA viral.

Resultados: la evidencia serológica de infección aguda o reciente (IgM positiva) se encontró en 4 pacientes con púrpura vascular y 4 personas del grupo control. La evidencia molecular se detectó en 3 pacientes con púrpura vascular (2 con IgM positiva) y en una mujer del grupo control con serología negativa.

Conclusiones: se demuestra la relación etiológica entre el PVB19 y la púrpura vascular en Yucatán, México. El papel patogénico del parvovirus B19 en los casos de púrpura trombocitopénica inmune requiere mayores estudios para definir si existe esta relación causal en nuestro medio.

A1152

Respuesta al rituximab en pacientes adultos con trombocitopenia inmune

Gutiérrez-Espindola G,¹ Rodríguez-González OV,¹ Guerrero-Rivera S,¹ Gómez-Cortés SC,¹ Pérez-Rocha F,¹ Delgado-López N,¹ Medrano-Contreras J,¹ Ramos-Blas GJ,¹ Terreros-Muñoz E,¹ Hernández-Pérez C,¹ Mendoza-Torres M,¹ Meillón-García LA¹

¹ Instituto Mexicano del Seguro Social.

Antecedentes: el tratamiento de la trombocitopenia inmune primaria

con Rituximab, produce respuestas en 60% de pacientes adultos. El objetivo de este estudio es reportar la respuesta en pacientes con trombocitopenia inmunitaria.

Objetivo: determinar la respuesta y duración de la misma con el uso de Rituximab en pacientes con Trombocitopenia Inmune tratados en el servicio de Hematología de la UMAE Centro Médico Nacional Siglo XXI en el periodo comprendido entre enero 2008 y julio 2011.

Material y método: estudio observacional. Se revisaron los expedientes de pacientes con diagnóstico de TI primaria o secundaria de nuestro Servicio, que recibieron Rituximab de enero 2008 a julio 2011. Se aplicó rituximab (375mg/m²) como segunda línea de tratamiento, una vez por semana, total 4 dosis. Los pacientes fueron seguidos al menos 12 meses. Se consideró respuesta completa (RC): >100 x 10⁹/L, parcial (RP): >50 y <100 x 10⁹/L y no respuesta (NR): < 50 x 10⁹ / L plaquetas. Los datos se analizaron con el programa estadístico SPSS 19.0 con estadística descriptiva y prueba de la χ^2 y curvas de Kaplan-Meier.

Resultados: se evaluaron 26 pacientes (21 mujeres y 5 hombres), 19 tenían esplenectomía. Se encontraron las siguientes medianas: edad 48 años (29-70); tiempo de evolución de la TI, 71 meses (1-229); plaquetas pre-tratamiento 29 x 10⁹ /L (1-78). La respuesta global se observó en 17 pacientes (65.4%), 14 RC y 3 RP, todos estos pacientes alcanzaron la respuesta al primer mes pos-tratamiento. El menor tiempo de evolución y el género masculino correlacionaron con la respuesta global: p 0.03 y p 0.02 respectivamente. No hubo correla-

ción con la edad, cifra de plaquetas y esplenectomía. A 12 meses del tratamiento con Rituximab, 12 pacientes (70.6%) mantenían la respuesta, 10 (71.4%) con RC y 2 (66.7%) con RP. Se observaron odinofagia y/o prurito en 9 aplicaciones (34%) de intensidad leve, la mayoría de ellos durante la primera infusión y no fue necesaria la suspensión del tratamiento. Durante el seguimiento ocurrieron 4 infecciones (15%): 1 herpes zoster y 3 infecciones de vías respiratorias; todas se resolvieron favorablemente.

Conclusiones: la respuesta global a rituximab en pacientes con TI fue de 65% con reacciones secundarias leves a moderadas; no obstante es una buena opción terapéutica de segunda línea en pacientes refractarios o con recaída a corticosteroides o esplenectomía. La respuesta es similar a la informada internacionalmente y a un año se mantuvo en 70% de los pacientes.

A1184

Alteraciones morfológicas diversas y análisis inmunohistoquímico de las proliferaciones de células plasmáticas de comportamiento biológico incierto en biopsias de médula ósea de pacientes con VIH-SIDA

Rosales-López D,¹ Valdez-Lagunes DA,¹ Amador-Medina LF,¹ Villaseñor-Aguirre M,¹ Morales-Leyte AL,¹ Demichelis-Gomez R,¹ Pérez-Jacobo LF,¹ Lome-Maldonado C¹

¹ Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán.

Antecedentes: se ha descrito gran variedad de cambios en médula ósea (MO) que se observan en pacientes con infección por VIH, uno de ellos la proliferación de células plasmáticas,

alteraciones en la maduración y eventualmente neoplasias hematológicas. Esto como consecuencia de un efecto directo del virus, infecciones oportunistas o secundarias al tratamiento del VIH. Este estudio pretende describir las alteraciones observadas en biopsias de hueso de pacientes VIH.

Objetivo: describir las alteraciones observadas en biopsias de hueso de pacientes VIH.

Material y método: se recopilaron biopsias de médula ósea de pacientes con infección por VIH, periodo 2002-2012. Se realizó tinciones HyE y se clasificaron las biopsias en 4 grupos: infecciosos, neoplásicos, alteraciones en la maduración, descriptivo. A todos los casos se les realizó inmunohistoquímica: CD138 para células plasmáticas, y cadenas ligeras kappa y lambda. En base a esto se clasificó la plasmocitosis en: grado 1 (0-10% plasmáticas), grado 2 (11-20%), grado 3 (>20%). Se recabó la siguiente información clínica: carga viral para VIH, cuenta de CD4's, hepatoesplenomegalia, adenomegalias, síntomas B, edad, sobrevida, tratamiento.

Resultados: se estudiaron 102 biopsias de 85 pacientes, 74 hombres y 11 mujeres con un promedio de edad de 40 años. Se clasificaron los casos en: procesos infecciosos (12), neoplásicos (12), displásicos (48), sin alteraciones histológicas características (30). El proceso infeccioso más común fue la micobacteriosis (7 casos), la alteración en la maduración que más se evidenció fue la diseritropoyesis (81% de los casos que presentaban displasia). Se clasificó plasmocitosis en grados: 39 casos grado 1 (10% o menos), 44 grado 2 (11 al 20%), y 19 grado 3 (más del 20%). 42 biopsias mostraron restricción parcial

o total de cadenas ligeras, observándose una tendencia a la restricción cuando la plasmocitosis era >20%.

Conclusiones: la biopsia del paciente VIH con citopenias es un estudio de particular importancia en el seguimiento clínico integral de esos casos, con el fin de determinar procesos displásicos asociados o no a tratamiento con HAART, procesos infecciosos o infiltración neoplásica secundaria. El estudio de estas biopsias debe además incluir información

sobre la población de células plasmáticas presentes así como la naturaleza clonal de las mismas, ya que la evidencia de plasmocitosis monoclonal

(de más del 10%) de comportamiento biológico incierto deberá ser considerada, junto con otros parámetros clínicos, como un dato de alerta.

Análisis de la plasmocitosis

Grupo	Plasmocitosis <10%	Plasmocitosis 10-20%	Plasmocitosis >20%	Total
Infecciosos	3	8	1 (8%)	12
Neoplásicos	6	4	2 (17%)	12
Displásicos	17	18	13 (27%)	48
Descriptivo	13	14	3 (10%)	30
	39	44	19 (18%)	102

LINFOMAS Y MIELOMAS

Presentaciones orales

A1072

GPX3 como biomarcador de quimiorresistencia primaria en linfomas difusos de células grandes b previo al tratamiento

Villela-Martínez L,¹ Baltazar S,² Fajardo O,² Hernández JA,¹ León D,¹ Hernández R,² Rojo R,¹ Castellón S,¹ Bernal J,¹ García-Varela R,¹ López-Sánchez RDC¹

¹ Tecnológico de Monterrey, Cátedra de Hematología y cáncer de la EMCS. ² Unidad Médica de Alta Especialidad 25, IMSS Monterrey, NL.

Antecedentes: el linfoma difuso de células grandes B (LDCGB) es el principal subtipo dentro de los linfomas no Hodgkin. Su tratamiento estándar es la combinación de R-CHOP. Hay un 15% que serán resistentes primarios (R) con pronóstico desfavorable. Desafortunadamente la única forma de evaluación es por respuesta clínica. Es decir, no contamos con un (bio)marcador que se pueda realizar en los hospitales que atienden a este tipo de pacientes y sirva para predecir refractariedad ANTES del tratamiento. Nuestro grupo a través de tecnología en proteómica a detectado GPX3 (glutación peroxidasa 3) como un potencial biomarcador de qui-

miorresistencia previo al tratamiento en LDCGB tratados con R-CHOP/CHOP.

Objetivo: principal: determinar si GPX3 es un biomarcador de quimiorresistencia. Secundario: evaluar si el mismo biomarcador se asocia a mejor supervivencia o no en el primer año posterior al tratamiento.

Material y método: el GPX3 fue seleccionado como biomarcador (Abstract S58 AMEH/ISH2012). Para corroborar dicho dato, se analizaron los plasmas de 68 pacientes con LDCGB y 21 controles (donadores sanos) con técnica ELISA (Life-Sciences, Wuhan China). Se dividió en dos grupos la serie: Respuesta Global (RG=RC+RP) vs. resistentes. La evaluación de la respuesta se realizó con los criterios de Cheson y supervivencia Global(SG). Al ser prueba diagnóstica de refractariedad se evaluó sensibilidad, especificidad, VPP, VPN, LR+ y LR-. Grupo control: RG Grupo problema: resistentes. Área bajo la curva para buscar "cut-off" y determinar su asociación a R. En SG se usó curvas Kaplan Meier. En todos los casos las diferencia entre grupos se estableció si p<0.05.

Resultados: se analizaron 59 LDCGB. Se observó una mayor concentración de GPX3 (ng/mL) en plasma de LDCGB vs controles (393 vs. 197, p=0.023). GPX3 en RG vs.

Falla, se observó niveles bajos en resistentes (584 vs. 324, respectivamente; p<0.0001). Se evaluó en 47 LDCGB la respuesta al tratamiento. Se observó RG:30p y falla:17p. Se determinó AUC mostrando buena asociación (AUC: 0.81[IC95%: 0.7 a 0.94] p<0.0001) y el punto de corte para "detectar" pacientes resistentes, se estableció en 390. Con cifras <390 se detectaron casos resistentes con sensibilidad 76%, Especificidad 80%, VPP68%, VPN86%, LR+:3.82, LR-:0.29. La SG mostró una mediana de 5 meses (IC95%: 3.5 a 6.4),p<0.0001) en los casos de R, mientras en RG no alcanza la mediana a 12 m (p<0.003).

Conclusiones: 1) los LDCGB presentan niveles altos GPX3 en plasma comparado donadores sanos. 2) Los LDCGB con RG presentan niveles más altos de GPX3 comparado a resistentes. 3) GPX3 puede ser un método útil para quimiorresistencia y supervivencia previo tratamiento.

A1096

Factor tisular y neoplasias hematológicas

Césarman-Maus G,¹ Braggio E,² Lome C,³ Morales-Leyte A,³ Fonseca R²

¹ Instituto Nacional de Cancerología.

² División de Hematología-Oncología, Mayo Clinic, Scottsdale, AZ.

³ Departamento de Patología, INCMN-SZ.

Antecedentes: existe correlación bien reconocida entre cáncer y hemostasia aberrante. La enfermedad tromboembólica venosa en pacientes con tumores epiteliales sólidos se ha asociado con un mal pronóstico, con un riesgo de muerte prematura más de tres veces mayor que pacientes con cáncer sin trombosis. El factor tisular (FT), una glicoproteína de membrana celular que desencadena la coagulación por las células cancerosas, es uno de los principales mecanismos subyacentes que vinculan la trombosis y el comportamiento agresivo tumoral. El FT se expresa en una variedad de tumores sólidos en asociación con los eventos genéticos que afectan a los oncogenes y los genes supresores de tumores. Sin embargo, los mecanismos de trombosis en individuos con neoplasias hematológicas pueden diferir de aquellos con tumores sólidos. Hemos demostrado previamente que a pesar de la alta tasa de trombosis en individuos con mieloma múltiple, las células plasmáticas malignas raramente expresan FT.

Objetivo: determinar la expresión del gen de FT (F3) y de la proteína de factor tisular en neoplasias hematológicas.

Material y método: el perfil de expresión de F3 se estudió en una variedad de líneas celulares establecidas a partir de neoplasias linfoides y mieloides disponibles en Glaxo Smith Kline (GSK) Cancer Cell Line Genomic Profiling Dataset (<https://array.nci.nih.gov/caarray/project/woost-00041>).

Resultados: la expresión de F3 está ausente en todas las neoplasias linfoides estudiadas, en franco contraste con las leucemias mieloides agudas (30%) y los tumores sólidos

(80). La inmunohistoquímica (IHC) confirmó la ausencia de expresión de FT (proteína) en todos los linfomas de células B indolentes y de alto grado (99 pacientes) y en todos los linfomas/leucemias de células T (20 pacientes) estudiados. La IHC para FT también fue negativa en LMA (11 pacientes), pero positiva en biopsias de tumores sólidos representativos (mama, páncreas, próstata), excepto por carcinoma de células renales el cual rara vez expresa FT.

Conclusiones: la patogénesis de la enfermedad tromboembólica venosa asociada a neoplasias hematológicas difiere de la de los tumores sólidos, ya que no existe FT de origen linfoide y F3 se expresa en 30% de neoplasias mieloides. Este estudio no excluye la posibilidad de que el FT proveniente de células no-tumorales (endotelio, plaquetas o monocitos) participe en el desarrollo de trombosis. Proponemos que es el FT proveniente de las células neoplásicas en tumores sólidos el que está involucrado en el aumento de agresividad tumoral, por lo cual los tratamientos dirigidos contra FT posiblemente no tengan repercusión en el pronóstico de neoplasias linfoides.

A1129

Epidemiología de los últimos 20 años de las patologías hematológicas en el sureste de México en la población derechohabiente del ISSSTE

Herrera-Aguilar AA,¹ Pérez-Parra CC,² Trejo-Tejero R,³ Martínez-Campos C,⁴ Mis-Paredes R,⁴ Vargas-Correa J,⁴ Morales-Adrian JDJ⁴

¹ ISSSTE.

² Facultad de Química de la Universidad Autónoma de Yucatán .

³ ISSSTE.

⁴ Departamento de Medicina Interna del Hospital Regional Mérida, ISSSTE.

Antecedentes: el Hospital Regional de Mérida del ISSSTE atiende a los derechohabientes de los estados de Campeche, Quintana Roo, Tabasco y Yucatán.

Objetivo: describir la incidencia y prevalencia de las diferentes enfermedades hematológicas que presenta la población derechohabiente del ISSSTE del sureste de México del período de 1993 a 2012.

Material y método: se recopilaron los datos de la libreta de registro de casos nuevos de la consulta de hematología desde el año 1993 y se realizó una estadística descriptiva de nuestra población.

Resultados: se estudiaron 892 casos de los cuales 665 corresponden a neoplasias hematológicas y 227 a patologías hematológicas benignas excluyendo las anemias carenciales, inflamatorias y trombocitopenias no inmunes por haberse tenido un subregistro. Datos mostrados en la figura 1.

De los 231 pacientes portadores de linfoma No Hodgkin 126 tienen una inmunohistoquímica completa que nos permitió realizar una adecuada clasificación de acuerdo a la OMS 2008. Datos mostrados en la figura 2. Los pacientes con linfoma de Hodgkin representan un 13% del conteo global con un total de 35 casos. De los 84 pacientes con Leucemia Linfoblástica Aguda un 57% son del sexo femenino con una incidencia del 76% en la población menor a los 20 años de edad a diferencia de los 61 pacientes portadores de leucemia mielóide aguda que en 52% son del sexo femenino y la incidencia en la población menor

a los 20 años es del 14.7% siendo la variedad M-2 de acuerdo a la clasificación de la FAB la más común con un 46%. Contamos con igual número de pacientes portadores de leucemia mielóide crónica y de leucemia linfocítica crónica con 39 casos en cada grupo, de los cuales la mayor incidencia por intervalos de edad es de 50 a 59 años para el primero y de 70 a 79 años para el segundo respectivamente. Hemos diagnosticado 60 casos de mieloma múltiple de los cuales 62% son del sexo masculino y en el 80% de los casos se presentó la enfermedad por arriba de los 50 años. De los 56 casos de Síndrome Mielodisplásico el 77% son del sexo femenino y el 35.7% se encuentra en el intervalo de edad entre los 71 y 80 años, siendo la variedad más frecuente la anemia refractaria con el 30% de los casos.

Conclusiones: el conocimiento de la epidemiología de nuestra población nos abrirá camino para estudios clínicos específicos a futuro y nos muestra la realidad de las prioridades de atención de nuestros derechohabientes.

A1140

Mieloma múltiple. Experiencia del Instituto Nacional de Cancerología
Espinoza-Zamora JR,¹ Grimaldo-Gómez FA,¹ Acosta-Maldonado BL,¹ Cervera-Ceballos EE,¹ Candelaria-Hernández MG,¹ Valero-Saldaña LM,¹ Zurita-Martínez H,¹ Sosa-Espinoza A,¹ Espinoza-Zamora VJ,¹ Labardini-Méndez JR¹

¹ INCAN/UNAM.

Antecedentes: el mieloma múltiple (mieloma múltiple) representa el 1% de todas las neoplasias y del 10 al 15 % de las enfermedades hematológicas, con una incidencia de 3

casos por 100 mil habitantes, es más frecuente en hombres. Afecta principalmente a la población mayor de 50 años y tiene una mediana de presentación de 62 años. Al diagnóstico 20 al 40% cursan con algún grado de insuficiencia renal y de ellos el 25 % se presenta con creatinina mayor a 2 mg/dL. Tomando en cuenta la transición epidemiológica en la que se encuentra México, con el incremento de la población adulta mayor, podemos inferir que la incidencia de mieloma múltiple se incrementará en los próximos años.

Objetivo: determinar en pacientes con mieloma múltiple sus características epidemiológicas, clínicas, de laboratorio y respuesta al tratamiento en el Instituto Nacional de Cancerología.

Material y método: es un estudio retrospectivo. Se incluyeron a los pacientes atendidos en la clínica de mieloma múltiple del INCan, en el periodo comprendido desde enero de 2009 a la actualidad. Se registraron los datos demográficos, las características clínicas, los resultados de pruebas bioquímicas correspondientes a actividad tumoral, la extensión de la enfermedad y el pronóstico.

Resultados: se incluyeron 179 pacientes, 55% (98 pacientes) hombres, y 45% (81) mujeres, la mediana de edad de presentación fue de 58 años, tanto en hombres como en mujeres. En el 16 % el síntoma inicial fue fractura patológica. El 48.2% corresponde a IgG Kappa, el 20.2% IgG Lambda, 15.3% IgA Kappa, 13.9% IgA lambda, IgM 1.3%. Se clasificó como ISS I en 37%, ISS II 28%, ISS III 34%. En el 3.9% al momento del diagnóstico se presentó con creatinina sérica mayor o igual a 2; con los criterios actuales

para insuficiencia renal aguda AKIN, sería un 12.3% de los pacientes con algún grado de insuficiencia renal al diagnóstico. Quince pacientes (8.4%) han sido llevados a trasplante autólogo de células progenitoras hematopoyéticas (TAuCPH). De los cuales, 6 se encuentran con enfermedad estable, 7 con respuesta completa, 1 con muy buena respuesta parcial y uno falleció.

Conclusiones: en nuestro medio, la mediana de edad de presentación es 4 años más joven que lo descrito en la bibliografía. El pico monoclonal fue IgG Kappa en casi el 50% de nuestros enfermos, el menos frecuente en el 1.3% fue IgM. La alternativa de poder llevar a estos pacientes a TAuCPH, es más viable que el implementar otros nuevos fármacos.

A1151

Análisis factorial de hallazgos bioquímicos, hematológicos y la escala ISS en pacientes con mieloma múltiple de novo

Reyes-Atrisco MDS,¹ Ramos-Peñaflor C,¹ García-Castillo JA,¹ Ventura-Enríquez Y¹

¹ Hospital General de México.

Antecedentes: de forma histórica diversos parámetros bioquímicos y hematológicos se han utilizado para el pronóstico del mieloma múltiple, hasta el momento en $\beta 2$ microglobulina, y la albumina permiten la estratificación de los pacientes en tres tipos de riesgo. Al tratarse de una enfermedad multisistémica, diversos patrones bioquímicos, pueden mostrar una relación entre sí logrando identificar poblaciones de riesgo.

Objetivo: establecer relaciones entre los hallazgos bioquímicos en los paciente con mieloma

Material y método: estudio retrospectivo, observacional, prolectivo. Se realizó un análisis factorial incluyendo 14 factores (edad, hemoglobina, plaquetas, neutrófilos, número de células plasmáticas, proteínas totales, albúmina, lactato-deshidrogenasa, calcio, creatinina, urea, β 2-microglobulina). Realizando un test KMO para adecuación de la muestra y un test de esfericidad de Bartlett. Utilizando para el análisis la matriz de componentes rotados mediante una rotación varimax.

Resultados: de 75 casos, 61 cumplieron criterios de inclusión, excluyéndose 14 por datos insuficientes. Las medianas para los factores analizados fueron; edad:60 años (35 – 105 años), células plasmáticas: 34% (límites 10 y 100%), hemoglobina: 9.5g/dL (3.9-15.6 g/dL), plaquetas: 225 x 103/mcL (6 – 637 x 103/mcL), Cifra de Leucocitos: 5.8 x 103/mcL (2.1 – 16.1 x103/mcL), cifra de neutrófilos: 3.4 x 103/mcL (0.35 – 9.5 x 103/mcL), proteínas totales: 8.9 g/dL (límites 3.9 y 17.9 g/dL), albúmina: 2.8g/dL (1.4 – 4.5 g/dL), calcio sérico:10.2 mg/dL (8.7-15.9), urea: 34.2 mg/dL (2 – 231 g/dL), creatinina : 0.9 mg/dL (0.2- 13.8 mg/dL), DHL: 142U/L (rango 56 – 477 U/L), B2MG: 5.7 (2.3 – 22.5). El 55% (n= 33) correspondieron a un estadio ISS III, 26.7% (n= 16) a un estadio II y un 18.3% (n=11) a un estadio I. En su mayoría los pacientes correspondieron al sexo masculino (51.7%). Al realizar el AF se extrajeron un total de 5 componentes, validando el análisis mediante un KMO de 0.559. El primer componente extrajo a la cifra de calcio, creatinina, urea. El segundo componente a la cifra de leucocitos y neutrófilos, el tercer componente a las

células plasmáticas, cifra de plaquetas , B2MG e ISS, el cuarto componente la cifra de proteínas, albúmina y DHL, el último componente la edad y la cifra de hemoglobina.

Conclusiones: este análisis muestra la relación entre la hipercalcemia con el deterioro del funcionamiento renal al diagnóstico y de forma interesante relaciona el porcentaje de CP al diagnóstico con la cifra de B2MG y un mayor ISS. Contrario a la hipótesis la cifra de albúmina sérica no se encontró dentro del componente que incluyó al ISS y la B2MG

A1162

Concentraciones elevadas de MICA y MIC B solubles en pacientes con linfoma: un posible mecanismo de evasión antitumoral

Pérez-Retiguin FDC,¹ Montiel-Cervantes L,¹ Vela-Ojeda J,¹ Reyes-Maldonado E,² Jiménez-Zamudio LA,² García-Latorre E,² Vallejo K,² Silva-Ruacho R,¹ Caballero H,¹ Rodríguez G,¹ García-Chávez J¹

¹ Instituto Mexicano del Seguro Social, Centro Medico Nacional La Raza.

² Instituto Politécnico Nacional.

Antecedentes: las proteínas MIC (major histocompatibility complex (MHC) class I chain-related) son antígenos inducidos por stress celular, y son reconocidos por su receptor NKG2D expresado en las células NK y Linfocitos T γ d. Estudios previos han demostrado que MICA y MICB pueden ser expresados en tumores principalmente de origen epitelial, como cáncer de próstata, cáncer gástrico, de colon y páncreas. En estudios in vitro se ha demostrado también que la unión de las moléculas

MIC a su ligando NKG2D induce la actividad citotóxica de los linfocitos T, principalmente de las células NK y linfocitos T gamma delta y esto a su vez da lugar a la lisis celular (Bauer S y Cols.,1999). Sin embargo, también se ha demostrado que existe una forma soluble de las proteínas MICA y MICB (sMICA/B) en el suero de pacientes con cáncer y se ha asociado a mecanismos de evasión antitumoral (Salih HR y su grupo, 2006).

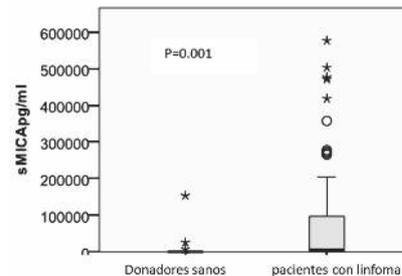
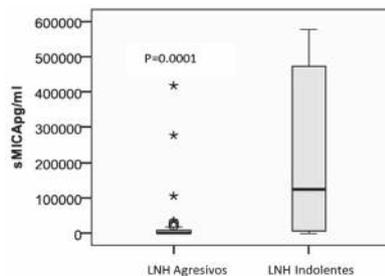
Objetivo: medir las concentraciones de MIC A y MIC B solubles en pacientes con linfoma y comparar los valores obtenidos con donadores sanos.

Material y método: entre junio del 2010 y marzo 2012 se colectaron 59 muestras de sangre periférica de pacientes con linfoma y se compararon con los valores obtenidos en donadores sanos. La detección de MICA y MICB solubles fue realizada por medio de la técnica de ELISA. Para la detección de MIBC fue utilizado RayBio Human MICB (MHC class I Chain-related gene B) ELISA kit Plate. la detección de MICB fue usado MICA Human ELISA Kit

Resultados: en los pacientes la mediana de edad fue de 51 años, con un rango de 18 a 82 años, 26 de género femenino (44%) y 33 de género masculino (56%). De estas muestras el 70% (n=41) fueron de pacientes con Linfoma No Hodgkin (LNH) y 30% (N=18) de Linfoma de Hodgkin. De los 20 donadores, la mediana de edad fue 41 años, (rango 20 a 59 años). Se encontraron niveles elevados de MICA y MICB soluble en el suero de pacientes con linfoma al comparar con donadores sanos. (p=0.0001, p=0.0003). Se encontraron cantidades especialmente elevadas en pacientes

con linfomas indolentes ($p=0.001$) respecto a los agresivos.

Conclusiones: existen niveles elevados de MICA y MIC B solubles en pacientes con linfoma, especialmente en linfomas indolentes, siendo esto un posible mecanismo de evasión antitumoral de las células de linfoma.



Presentaciones en cartel

A1006

En búsqueda del efecto de injerto alogénico contra mieloma: experiencia en una sola institución

Ruiz-Argüelles GJ,¹ Galo-Hooker E,² Ruiz-Delgado GJ,² Zamora-Ortiz G,¹ Velázquez-Sánchez de Cima S²

¹ Centro de Hematología y Medicina Interna, Clínica Ruiz, Laboratorios Clínicos de Puebla, Universidad Popular Autónoma del Estado de Puebla. Universidad de Las Américas, Puebla.

² Centro de Hematología y Medicina Interna, Clínica Ruiz, Laboratorios Clínicos de Puebla, Universidad Popular Autónoma del Estado de Puebla.

Antecedentes: el tratamiento para mieloma múltiple (mieloma múltiple) no ha podido ser estandarizado; debido al potencial efecto injerto contra mieloma, se ha propuesto al trasplante de células hematopoyéticas alogénicas como modalidad terapéutica con potencial curativo en pacientes con mieloma múltiple. Los intentos iniciales se han visto obstaculizados por el alto índice de morbilidad relacionado al trasplante. Se han propuesto esquemas con reducción de la toxicidad para hacer trasplantes alogénicos, que suponen el uso de

esquemas acondicionamiento de intensidad reducida.

Objetivo: analizar si el trasplante de células hematopoyéticas es capaz de inducir efecto de injerto contra mieloma y si éste puede controlar a largo plazo el padecimiento.

Material y método: en un período de 16 años en que se sometieron de manera prospectiva a trasplante de células hematopoyéticas alogénicas 152 pacientes consecutivos, se trasplantaron 4 pacientes con mieloma múltiple usando el método Mexicano de acondicionamiento de intensidad reducida; tres de ellos habían sido sometido previamente a trasplante autólogo.

Resultados: todos los pacientes se injertaron exitosamente y en todos se hizo evidente el efecto de injerto contra mieloma; todos tenían enfermedad de injerto contra huésped. En dos se observó una respuesta menor y en dos respuesta parcial. Un paciente recayó en el período post-trasplante a pesar de haber tenido enfermedad de injerto contra huésped. Tres pacientes han fallecido, uno por recaída del mieloma múltiple y dos por complicaciones de enfermedad de injerto contra huésped. Un paciente se encuentra vivo

19 meses después del trasplante con enfermedad de injerto contra huésped crónico limitado.

Conclusión: el efecto de injerto contra mieloma puede ser inducido por medio del trasplante alogénico, pero la morbilidad asociada al procedimiento conduce a que una proporción relativamente pequeña de pacientes con mieloma múltiple se curen con este procedimiento terapéutico.

A1009

Amiloidosis de cadenas ligeras, primaria y generalizada en México: experiencia de 30 años en una sola institución

Ruiz-Argüelles GJ,¹ Hernández-Reyes J,² Galo-Hooker E,³ Ruiz-Delgado GJ³

¹ Centro de Hematología y Medicina Interna, Clínica Ruiz, Laboratorios Clínicos de Puebla, Universidad Popular Autónoma del Estado de Puebla, Universidad de Las Américas, Puebla.

² Centro de Hematología y Medicina Interna, Clínica Ruiz, Universidad del Valle de México.

³ Centro de Hematología y Medicina Interna, Clínica Ruiz, Laboratorios Clínicos de Puebla, Universidad Popular Autónoma del Estado de Puebla.

Antecedentes: la amiloidosis de cadenas ligeras, primaria y generalizada (APG) se considera como un padecimiento infrecuente en México.

Objetivo: definir la prevalencia real de APG en México y analizar las características sobresalientes de la enfermedad.

Material y método: en un grupo de 1388 pacientes con hemopatías malignas, en un período de 30 años en una sola institución se identificaron 23 pacientes con APG.

Resultados: estos datos indican que la APG es 14 veces menos frecuente en México que en poblaciones caucásicas. La mediana de edad fue de 57 años, con rango de 39 a 98. Hubo 11 hombres y 12 mujeres. El diagnóstico histológico se hizo en la grasa periumbilical en 39% de los casos, en médula ósea en 30%, en biopsia renal en 13%, en tubo digestivo en 13% y en ganglio linfático en un caso. Se presentó síndrome nefrótico en 61%, insuficiencia cardíaca en 35%, neuropatía periférica en 26% y pérdida ponderal grave en 6%. Se identificó anemia en 14% de los casos y la mediana de las cifras de hemoglobina fue de 11 g/dL. Se encontró una paraproteinemia monoclonal en el 70% de los casos, con una mediana de 1.2 g/dL (límites 0.2 y 3.6); hubo siete casos de producción de cadenas ligeras aisladas; en cinco casos no se identificó paraproteinemia. En seis casos había mieloma múltiple asociado. Diecisiete pacientes (74%) fueron seguidos por más de tres meses (90 a 519 días, mediana 210). La supervivencia global de este grupo fue de 71% a 173 meses, en tanto que la mediana de supervivencia global no se ha alcanzado, siendo mayor de 173 meses. Ocho pacientes fueron

tratados con melfalán-prednisona y cinco fueron sometidos a trasplante de células hematopoyéticas autólogas.

Conclusión: la APG es menos frecuente en mestizos mexicanos y quizá se subdiagnostica; las características clínicas no son diferentes de las descritas en otras poblaciones

A1017

Linfoma no Hodgkin NK blástico cutáneo, una variante poco frecuente: reporte de un caso

Zagoya-Martínez P,¹ Vidal-Vidal JA²

¹ Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores al Servicio de los Poderes del Estado de Puebla, ISSSTEP.

² Hospital Infantil de Tlaxcala.

Antecedentes: el linfoma NK (*natural killer*) blástico es un tipo infrecuente de linfoma, reconocido como entidad independiente dentro de los linfomas de células T y NK. Sus características clínicas, morfológicas e inmunofenotípicas están relativamente bien definidas, debuta frecuentemente con afectación extraganglionar, responde inicialmente bien al tratamiento quimioterápico, aunque el pronóstico a mediano plazo suele ser malo. Se origina de células dendríticas plasmacitoides que hace infiltrados no epidermotropos habitualmente sin necrosis ni angiocentricidad.

Objetivo: valorar la evolución y respuesta a tratamiento del LNH NK blástico cutáneo.

Material y método: paciente masculino de 73 años de edad. Sin antecedentes de importancia para el padecimiento actual. Cuadro clínico de 6 meses de evolución, caracterizado por tumoraciones cutáneas de crecimiento progresivo con bordes

bien delimitados, hipercrómicas en región frontal derecha de 10x11 cm, submaxilar izquierda de 6x7 cm, nariz de 2x2 cm, mejilla izquierda de 6x7 cm, frontoparietal izquierda de 7x3 cm, mejilla derecha de 3x3 cm y tórax anterior de 3x5 cm. Se realizó biopsia de la tumoración frontoparietal, el reporte histopatológico fue infiltración neoplásica de dermis y tejido celular subcutáneo, por células de tamaño medio, escaso citoplasma, hipercromático con pleomorfismo moderado, inmunohistoquímica positivo a CD45, CD4, CD56, CD123 y Ki67. Se concluyó linfoma cutáneo primario NK blástico. Tomografía de cuello, tórax y abdomen normales, y biopsia ósea normocítica normocelular.

Resultados: por edad, se decidió dar tratamiento con ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y prednisona a dosis convencionales por 6 ciclos, posterior al primer ciclo, alcanzó remisión completa.

Conclusiones: el LNH NK blástico, es una variante poco frecuente de linfoma cutáneo, cuyo origen es una célula dendrítica. El comportamiento clínico suele ser agresivo con pronóstico pobre, a pesar de la buena respuesta inicial.

A1018

Granulomatosis linfomatoide pulmonar, una variante poco frecuente de linfoma no Hodgkin de célula grande: reporte de un caso

Zagoya-Martínez P,¹ Vidal-Vidal JA,² Toledo-Estrada J¹

¹ Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores al Servicio de los Poderes del Estado de Puebla, ISSSTEP.

² Hospital Infantil de Tlaxcala.

Antecedentes: las lesiones linfoproliferativas del pulmón son poco frecuentes y dentro de éstas, los linfomas primarios son aún más raros, se estima corresponden al 1% de todos los linfomas y al 0,5% de todos los tumores pulmonares. La granulomatosis linfomatoide es una lesión linfoproliferativa angiocéntrica que afecta al pulmón y a otras localizaciones extraganglionares, siendo relacionada con el virus de Epstein-Barr. Histopatológicamente se caracteriza por un infiltrado linfoide polimorfo dispuesto en torno a los vasos sanguíneos con invasión de la pared de los mismos. En el infiltrado predominan los linfocitos, aunque están presentes células plasmáticas, inmunoblastos, e histiocitos, no observándose granulomas bien constituidos.

Objetivo: evaluar las características clínicas y posibilidades de tratamiento de la granulomatosis linfomatoide pulmonar.

Material y método: paciente femenino de 58 años de edad. Antecedente de artritis reumatoide tratada con leflunomida 20 mg/día. Cuadro clínico de 7 meses de evolución, caracterizado por tos crónica, productiva y progresiva, acompañada de síntomas B. En estudios de imagen se observó infiltrado macronodular diseminado y bilateral, recibió tratamiento como neumonía de focos múltiples sin respuesta. La radiografía de tórax, posterior al tratamiento con nodulaciones múltiples bilaterales y de predominio basal, tomografía con engrosamiento pleural basal bilateral, zonas de condensación, broncograma aéreo, nódulos de bordes irregulares con realce al medio de contraste y adenomegalias mediastinales. Se realiza biopsia pulmonar a cielo abierto, el

reporte histopatológico describe tejido pulmonar con arquitectura perdida por la presencia de nódulos irregulares de infiltrado linfoide polimorfo, rico en células plasmáticas, inmunoblastos, linfocitos grandes atípicos, polimorfo nucleares e histiocitos endoteliales, con proliferación fibrovascular. Inmunoquímica positiva para pan-B en linfocitos atípicos y + a pan-T para linfocitos reactivos. Biopsia de hueso hiper celular con 3 líneas celulares maduras, sin infiltración. Se concluye granulomatosis linfomatoide.

Resultados: recibió seis ciclos con rituximab- ciclofosfamida- doxorubicina- vincristina- prednisona, a dosis convencionales, además de tratamiento con ganciclovir por 21 días. Los estudios de reestadificación reportan PET CT con actividad neoplásica en pulmones y ganglios mediastinales.

Conclusiones: la granulomatosis linfomatoide pulmonar es una variante poco frecuente de LNH, de mal pronóstico y en la que aun no se define el mejor tratamiento, siendo necesario un mayor estudio de dicha entidad con el fin de mejorar su pronóstico.

A1030

Ciclofosfamida fraccionada, dosis bajas de dexametasona, talidomida y claritromicina como tratamiento en mieloma múltiple, eficacia y seguridad

Best-Aguilera CR,¹ Ramírez-López AN,¹ Martínez-Coronel J,¹ García-Balderrama JA,¹ Fernández-Figueroa YM,¹ Godínez-González CF,¹ Lomeli A,¹ Robles-Rodríguez A¹

¹ Hospital General de Occidente- Universidad de Guadalajara.

Antecedentes: la terapia en mieloma múltiple ha progresado en forma noto-

ria en los últimos años, la introducción de potentes inmunomoduladores, inhibidores de proteasomas, así como drogas que impactan en la epigenética han cambiado el pronóstico y la calidad de vida de los pacientes de mieloma múltiple. El trasplante autólogo de medula ósea sigue siendo una opción terapéutica. Sin embargo, esta no es una realidad en la mayoría de centros mexicanos de salud, esto debido principalmente por el alto costo. Usamos una combinación de drogas accesibles: ciclofosfamida un agente alquilante con menos toxicidad para las células tallo hematopoyéticas que el melfalán. Usada de manera fraccionada, esto ha mostrado ser eficaz en neoplasias linfoides. Dosis bajas de dexametasona es un nuevo esquema en el tratamiento de mieloma múltiple, que ha mostrado mejor seguridad y ser eficacia. La talidomida es la primera droga inmunomoduladora usada en esta enfermedad y optiene un efecto sinérgico cuando se combina con claritromicina. Aquí presentamos una serie de 14 pacientes tratados con el esquema CCTd.

Objetivo: establecer la eficacia y seguridad del esquema del esquema CCTd en la serie estudiada.

Material y método: el tratamiento consistió en: ciclofosfamida fraccionada 200 mg/m² día 1-3, talidomida 100 mg/día continuo, dexametasona 10 mg/m² días 1-4, claritromicina 250 mg cada 12 h, por 10 días, con ciclos mensuales. Se evaluó la respuesta de acuerdo a los criterios del grupo de trabajo internacional de mieloma múltiple, la supervivencia global y la tolerancia clínica.

Resultados: se evaluaron 14 pacientes, 6 hombres y 8 mujeres con una edad de 46-83 años, mediana de

edad de 63, el 43% expresaba IgG, 36% IgA y cadenas ligeras 21%, el estadio de Durie y Salmon al diagnóstico IA 15%, IIA 21%, IIIA 43%, IIIB 21%, la mediana de ciclos de tratamiento fue 1 a 23 (M12 ciclos). Con RC 57%, RP 15%, Progresión: 21% y enfermedad estable 7%. La media de supervivencia global 46 meses (15-124).

Conclusiones: el esquema CCTd en esta pequeña serie muestra efectividad superior al tradicional melfalán más prednisona. Con tolerancia satisfactoria y constituye una alternativa en las poblaciones sin acceso a las terapias modernas.

A1031

Experiencia en linfoma en el Hospital General de Occidente en Guadalajara, Jalisco

Best-Aguilera CR,¹ García-Balderama JA,¹ Robles-Rodríguez A,¹ Martínez-Coronel J,¹ Ramírez-López AN,¹ Fernández-Figueroa YM¹

¹ Hospital General de Occidente-Universidad de Guadalajara.

Antecedentes: en México son pocos los reportes epidemiológicos y estadísticos sobre linfoma. En linfoma no Hodgkin se ha observado en las últimas décadas un incremento de 2 a 3% por año, con reporte de 65,000 nuevos casos por año. Las respuestas y supervivencia global varían según el subtipo del linfoma.

Objetivo: describir la epidemiología del linfoma no Hodgkin en nuestra institución, incluyendo subtipo, estadio, respuesta al tratamiento y supervivencia global.

Material y método: se revisaron de forma retrospectiva los expedientes disponibles de los pacientes con

diagnóstico de linfoma no Hodgkin del periodo comprendido entre Junio del 2003 a Diciembre del 2011. Se utilizaron las escalas de Ann Arbor y Cotswolds para la estadificación. El tratamiento utilizado fue CHOP convencional. Se definió respuesta completa cuando desapareció toda evidencia de enfermedad, respuesta parcial cuando hubo regresión medible de enfermedad y no evidencia de nuevos sitios, recaída a cualquier nueva lesión o incremento = 50% de un sitio previamente involucrado.

Resultados: se documentaron 21 pacientes. Se encontró la siguiente distribución por género en 12 mujeres (57%) y 9 hombres (43%). La mediana de edad fue de 45 años con rango de 15 a 86 años. Estadios I: 5%, II: 10%, III: 32%, IV: 24% E: 29%. Se obtuvieron las siguientes respuestas RC 50%, RP: 17%, recaída: 33%, la mediana de recaída fue de 22 meses (8 a 62 meses), la mortalidad fue del 10%.

Conclusiones: nuestros resultados son comparables con los reportados en la bibliografía mundial en ausencia de rituximab.

A1049

Características de pacientes con linfoma de Hodgkin y virus de Epstein-Barr

Olguín-Ramírez LA,¹ Jaime-Pérez JC,¹ Rodríguez-Martínez M,¹ Alvarado-Bernal Y,¹ Gómez-Almaguer D¹

¹ Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Nuevo León.

Antecedentes: el linfoma de Hodgkin (LH) es una alteración maligna monoclonal de linfocitos B procedentes del centro germinativo del ganglio linfático. La célula característica encontrada es la de Reed-Sternberg. El virus de

Epstein-Barr (EBV) es considerado un marcador pronóstico en pacientes con este linfoma, presentándose en alrededor del 60% de los casos, sin embargo la incidencia varía de acuerdo a la localización geográfica, edad, género, estadio clínico, y subtipo histológico.

Objetivo: existe escasa información respecto la incidencia del virus de Epstein-Barr en los pacientes con LH. El objetivo fue documentar las características epidemiológicas, la presentación clínica y la supervivencia global en los pacientes con LH y virus de Epstein-Barr referidos al Servicio de Hematología del Hospital Universitario Dr. José E. González, Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Nuevo León.

Material y método: se realizó un estudio observacional retrospectivo que abarcó el periodo comprendido entre febrero 2005 hasta mayo 2012, Archivos y registros clínicos electrónicos fueron revisados, y se construyó la base de datos utilizando el paquete estadístico SPSS versión 17 para su análisis. La ausencia o la presencia del virus de Epstein-Barr fue determinada mediante la prueba de hibridación *in situ*.

Resultados: 74 pacientes fueron diagnosticados con LH, de los cuales 42 fueron excluidos debido a que las muestras de tejido fueron inadecuadas para su análisis (n = 20), el diagnóstico histológico era equívoco (n = 1), el diagnóstico y el tratamiento previo se realizaron en otro hospital (n = 6), o no había seguimiento disponible (n = 15). Los datos de 32 pacientes fueron analizados; el diagnóstico histopatológico de acuerdo al subtipo fue 20 (62,5%) esclerosis nodular, 11 (34,4%) celularidad mixta, y 1 (3,1%) depleción linfocítica. Once (34,4%)

pacientes con LH eran mujeres y veintiún (65,6%) hombres. La edad osciló entre 5 y 81 años (mediana 29,5 años). La presencia o ausencia del virus de Epstein-Barr fue 15 (46,9%) positivos y 17 (53,1%) negativos. La mediana de seguimiento fue de 15,7 meses (rango, 0,26 a 52,27 años). La tasa de supervivencia global a 5 años fue de 100 y 85,7% en los grupos virus de Epstein-Barr negativo y positivo, respectivamente ($P = 0,182$; Figura 1). Se describió el inmunofenotipo de cada una de las muestras. (Figura 2)

Conclusiones: en diversos estudios se ha referido el impacto en la supervivencia global en pacientes con LH infectados con VEB. Los resultados de nuestro grupo de estudio confirman los reportados anteriormente.

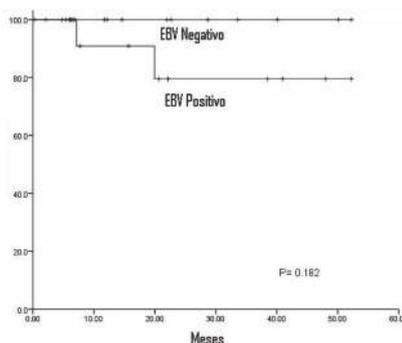


Figura 1.

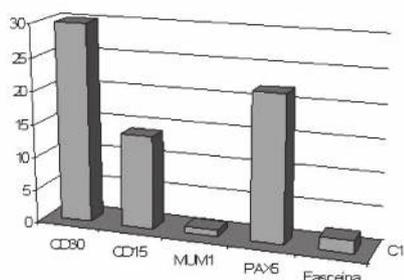


Figura 2.

A1050

Tratamiento con la combinación de talidomida y dexametasona en pacientes con diagnóstico reciente de mieloma múltiple: experiencia de una institución de México

Amador-Medina LF,¹ Martínez-Baños D,¹ Aguayo-González A¹

¹ Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán.

Antecedentes: el mieloma múltiple es una enfermedad heterogénea en muchos niveles, incluida la presentación clínica, las características patogénicas, la respuesta al tratamiento y el pronóstico. El tratamiento del mieloma múltiple ha evolucionado a lo largo de los años. Los nuevos medicamentos que modifican el curso de la enfermedad son la talidomida, lenalidomida y bortezomib. Un esquema de tratamiento que ha llamado la atención debido a su disponibilidad es la combinación de talidomida y dexametasona.

Objetivo: describir las características y la respuesta al tratamiento con la combinación de talidomida y dexametasona en pacientes con mieloma múltiple recién diagnosticados atendidos en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán (INCMNSZ), Ciudad de México.

Material y método: estudio de cohorte. Este fue un estudio prospectivo entre enero de 2006 y diciembre de 2011.

Los datos de la fecha de corte de este informe era 1 julio 2012.

Resultados: se analizaron 28 pacientes, 17 mujeres (60.3%) y 11 varones (39.7%), con una edad media de 55 años (rango, 42 a 76 años). El subtipo más común de mieloma múltiple

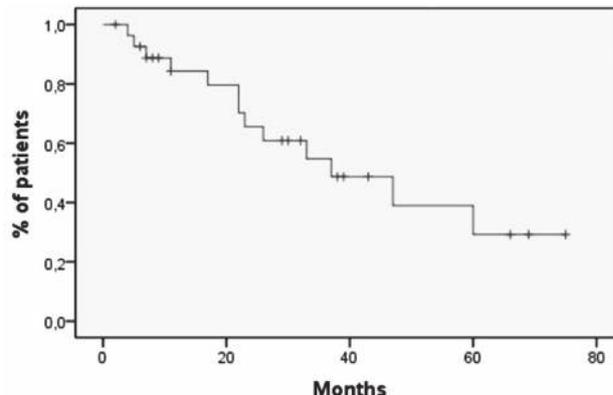
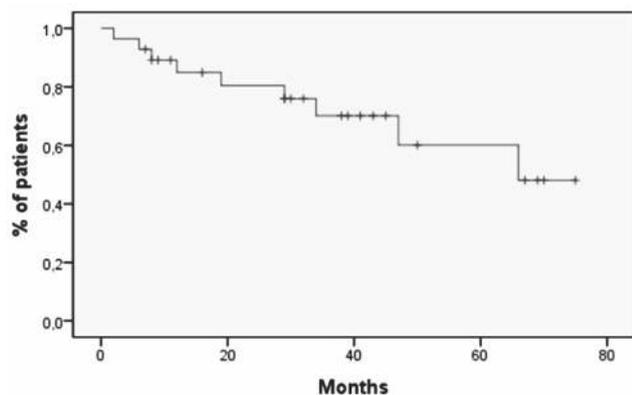
fue IgA lambda (39.3%), seguido de IgG kappa (25%). La mediana de seguimiento fue de 31 meses. Para ello de los 28 pacientes, la tasa de respuesta general (ORR = CR + PR + VGPR) fue del 75%, incluyendo un 25% de respuesta completa (CR) y el 17,9% una respuesta parcial muy buena (VGPR). La neuropatía fue el principal efecto adverso de este régimen de tratamiento. No neuropatía grado 4 fue detectado. Los estudios de FISH mostraron la presencia de alguna alteración citogenética en pacientes 39.3%. La citogenética de pronóstico pobre (alto riesgo) definidas por mSMART se encontró en pacientes 21.4%. La consolidación con trasplante autólogo de células madre se sometió a los pacientes en el 10.7%. Al final del seguimiento sólo uno de ellos aún con vida. La supervivencia global (SG) para este grupo de pacientes fue de 67.9% a los 60 meses. La supervivencia libre de progresión (SLP) fue de un 53.6% a los 60 meses. Las variables que influyen en la SG en el análisis multivariado fueron anomalías citogenéticas de pobre pronóstico y el tiempo para alcanzar la máxima respuesta. Las variables que influyen en la SLP en el análisis multivariado fueron el ECOG y el no lograr más de una respuesta parcial.

Conclusiones: la combinación del tratamiento con talidomida y dexametasona tiene un impacto en el pronóstico de los pacientes con recién diagnóstico de mieloma múltiple.

A1052

Infiltración de líquido cefalorraquídeo por neoplasia de células plasmáticas. Reporte de un caso

Galván-López I,¹ Couary-Aguilera P,¹ Jiménez-Santana MG,¹ Terra-



zas-Marín R,¹ Martínez-Baños D,¹ Tuna-Aguilar E¹

¹ Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán.

Antecedentes: el mieloma múltiple es una neoplasia de células plasmáticas, el espectro de complicaciones neurológicas es diverso, sin embargo, la invasión del líquido cefalorraquídeo y leptomeníngea es considerada rara. He aquí un caso de infiltración de líquido cefalorraquídeo por células plasmáticas monoclonales.

Objetivo: presentar una complicación muy poco frecuente del mieloma múltiple.

Material y método: resumen del caso y presentación del caso.

Resultados: paciente femenina de 58 años. Antecedentes: Nódulo tiroideo a los 28 años, hemitiroidectomía derecha. Colitis, ulcerosa crónica inespecífica (1997) tratada con MESALazina-prednisona con recurrencias episódicas. Radiografía de cadera y columna lumbar con migración anterior del cuerpo vertebral L5, disminución de los espacios intervertebrales L1-L2 y L5-S1, espondilolistesis L-5 y densitometría ósea (junio de 2010): osteoporosis lumbar. En 2010 hiper-

calcemia e hiperglobulinemia (8.5mg/dL), rouleaux en frotis sanguíneo, IgA de 5,328 mg/dL, electroforesis de proteínas con pico monoclonal de cadenas gamma (52%). Se integró diagnóstico de mieloma múltiple IgA DSIIIa, ISS2; se inició tratamiento con ciclofosfamida y prednisona, posteriormente dexametasona, a pesar de ello hubo progresión. Documentándose plasmocitoma en cadera que causó fractura bilateral y colocación de prótesis (2011). Septiembre 2012 cefalea y cuadros febriles, sin encontrar foco aparente. Lesión en sacabocado en región frontal derecha con extensión a fosa craneal por TAC. 20 octubre 2012 ingreso a urgencias por somnolencia sin déficit neurológico focal. Se descartó proceso infeccioso a nivel del sistema nervioso central, pero se documentaron células plasmáticas en líquido cefalorraquídeo. La TAC reportó adenopatías axilares y retroperitoneales y la biopsia infiltración por células plasmáticas monoclonales IgAk. Viscosidad sérica normal, requirió intubación mecánica por mal manejo de vías aéreas. El 27 de octubre se administra ciclofosfamida 50 mg en bolo y dexametasona por 4 días (40 mg c/24 horas). La paciente mejoró sintomatología neurológica

después de aplicación de QT. Se concluye que la infiltración al SNC fue la causa de este trastorno. Falleció poco después por proceso infeccioso sobreagregado a nivel pulmonar.

Conclusiones: la infiltración del sistema nervioso central por mieloma múltiple es determinada por la detección de células plasmáticas malignas en el LCR y por la presencia de signos sugestivos de mieloma múltiple ya que procesos infecciosos también pueden presentarse con células plasmáticas en LCR a esta paciente se le descartó patología infecciosa a nivel de SNC y mejoró sintomatología neurológica después de la quimioterapia además que se documentó la presencia de células plasmáticas anormales en SNC y viscosidad sérica normal.

A1063

Los esquemas con bortezomib mejoran la respuesta y la calidad de vida en los pacientes con mieloma múltiple del Hospital de Especialidades, ISSSTEP

Zagoya-Martínez P,¹ Vidal-José Alfredo V²

¹ Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores al Servicio de los Poderes del Estado de Puebla.

² Hospital Infantil de Tlaxcala.

Antecedentes: el mieloma múltiple es una gamapatía monoclonal que se caracteriza por una infiltración de células plasmáticas atípicas, representa el 1% de todas las neoplasias y aproximadamente el 15% de las enfermedades oncohematológicas. En el Hospital de Especialidades ISSSTEP se tiene un censo de 124 pacientes con enfermedades oncohematológicas, 18 pacientes tienen mieloma múltiple, correspondiente a 22.3%.

Objetivo: evaluar la respuesta a bortezomib en los pacientes con mieloma múltiple.

Material y método: se incluyeron 18 pacientes, 12 mujeres y 6 hombres, de noviembre de 2006 a diciembre de 2012 con diagnóstico de mieloma múltiple, los estudios realizados incluyeron laboratorios básicos, inmunoglobulinas, B2 microglobulina, aspirado de médula ósea, inmunofenotipo, serie ósea metastásica, electroforesis de proteínas, determinación de proteína de Bence Jones e inmunofijación. 9 fueron IgG, 4 IgA, 4 cadenas ligeras y un plasmocitoma. De acuerdo a la clasificación de Durie-Salmon fueron 2: IA, 4: IIA, 2: IIB, 4: IIIA, 5: IIIB. En base al Sistema Internacional de Estadificación (ISS), fueron: 2: 1, 5: 2 y 10: 3. Se incluyó un paciente con plasmocitoma frontal resistente a radioterapia. Nueve tuvieron al diagnóstico lesiones líticas múltiples y fracturas.

Nueve de los pacientes recibieron bortezomib como parte del tratamiento de primera línea; 6 lo recibieron como segundo esquema, de estos pacientes, 3 recibieron tratamientos con doxorubicina pegilada y dos esquemas con melfalán. La dosis inicial de Bortezomib fue de 1.3 mg/m² y se ajustó según la evolución de

la neuropatía, la administración fue semanal con dexametasona durante cuatro dosis, se adiciono talidomida y acido zoledrónico a dosis convencionales. Se dieron un total de 6 ciclos, la estadificación fue posterior al tercer y sexto ciclo.

Resultados: de los 18 pacientes analizados; 15 recibieron bortezomib, 9 como terapia inicial y 6 como segunda línea. De los pacientes que no recibieron bortezomib al diagnóstico, tuvieron recaída por lo que se ofreció como segunda línea. Diez pacientes al término de los seis ciclos alcanzaron remisión completa o parcial muy buena, con buena calidad de vida y están en mantenimiento, uno abandono el tratamiento, 1 está en vigilancia y 3 fallecieron, la causa de muerte fue neumonía, oclusión intestinal y progresión de la enfermedad.

Conclusiones: el esquema terapéutico con bortezomib mejora la supervivencia global y la calidad de vida de los pacientes con mieloma múltiple.

A1065

Incidencia de linfoma Hodgkin y no Hodgkin en la población de pacientes del Hospital de Especialidades ISSSTEP, experiencia de 12 años

Zagoya-Martínez P,¹ Vidal-José Alfredo V²

¹ Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores al Servicio de los Poderes del Estado de Puebla (ISSSTEP).

² Hospital Infantil de Tlaxcala.

Antecedentes: las enfermedades oncohematológicas tienen un censo de 124 pacientes atendidos en el ISSSTEP. Las más frecuentes son linfomas con 63 pacientes y mieloma

múltiple con 18, menos frecuentes leucemias linfoblásticas (8), leucemia mieloide crónica (5), leucemia linfocítica crónica (4), leucemia promielocítica (4), leucemia mieloide aguda (2) y otros (20).

Objetivo: evaluar la incidencia de linfoma en la población atendida en el ISSSTEP y determinar porcentajes de respuesta al tratamiento.

Material y método: se incluyeron 63 pacientes con diagnóstico de linfoma Hodgkin (LH) y no Hodgkin (LNH) de junio del 2000 a diciembre del 2012. El diagnóstico se estableció según el cuadro clínico y se confirmó con estudio histopatológico e inmunohistoquímica, una vez confirmado el diagnóstico se estadificó con tomografía y biopsia ósea. 8 pacientes tuvieron LH, la variedad más frecuente fue celularidad mixta (4) y esclerosis nodular (3). 55 pacientes tuvieron LNH, el más frecuente fue de célula grande (24) y folicular (11). Según la clasificación de Ann Arbor fueron 6; IA, 4; IB, 4; IBE, 3; IBX, 1; IIA, 2; IIB, 1; IIBX, 1; IIIA, 9; IIIB, 4; IIIBX, 25; IVB, uno no se estadificó. Fueron 49 pacientes con biopsia ósea normal y 6 tuvieron infiltración; 4 con LNH indolente. El tratamiento fue CHOP con o sin rituximab, según el reporte de inmunohistoquímica para pacientes con LNH a dosis convencionales y esquema ABVD para pacientes con LH. Se consolidaron con radioterapia a pacientes con tumoración voluminosa, los pacientes con LNH folicular recibieron mantenimiento con rituximab (375 mg/m²) durante dos años cada dos meses. Los estudios de estadificación se realizaron a la mitad del tratamiento y al término.

Resultados: los pacientes con linfoma se diagnosticaron y trataron en el

ISSSTEP. Se incluyeron 63 pacientes en un lapso de 12 años. Se utilizaron terapias de primera línea según cada diagnóstico, la mediana de seguimiento fue de 29.3 meses, con límites de 2 a 151 meses. Treinta y cuatro pacientes (53.96%) alcanzaron remisión completa y están en vigilancia, 8 (12.6%) están en mantenimiento con rituximab, 8 tuvieron recaída, de los que tres fueron resistentes y 15 (23.8%) fallecieron. De los pacientes muertos, la causa principal fue actividad tumoral, 12 de los 15 pacientes muertos no alcanzaron remisión completa.

Conclusiones: el linfoma es la enfermedad oncohematológica más frecuente en el ISSSTEP, que representa 78.12%. Por contar con los esquemas de primera línea, la respuesta al tratamiento fue de 79.36%. Sin embargo, factores de mal pronóstico siguen condicionando recaídas y pacientes resistentes.

A1076

Leucemia linfocítica crónica en asociación con linfoma de células del manto. Reporte de un caso

Tuna-Aguilar E J,¹ Couary-Aguilera P,¹ Barrera-Lumbreras G,¹ Galván-López I,¹ Guadarrama-Beltrán E,¹ Morales-Leyte AL,¹ Lome-Maldonado C¹

¹ Instituto Nacional De Ciencias Médicas Y Nutrición Salvador Zubirán.

Antecedentes: el linfoma de células del manto se presenta aproximadamente en 6% de todos los linfomas de estirpe B y la Leucemia linfocítica crónica/Linfoma de células pequeñas (LLC/LCP) acontece en cerca del 30% de las neoplasias sanguíneas; a pesar de que comparten algunos hallazgos clínicos e inmunofenotípicos existe

una falta de relación clonal entre las dos entidades. Su distinción es crítica pues el linfoma de células del manto es una neoplasia más agresiva. Su presentación coexistente es muy rara, por lo que se presenta este caso ilustrativo.

Objetivo: presentar un caso de baja frecuencia de neoplasia linfoproliferativa compuesta linfoma de células del manto-LLC.

Material y método: revisión del expediente clínico, presentación del caso y revisión de bibliografía.

Resultados: mujer de 56 años. Antecedentes: 1. Infección por *Helicobacter pylori*, tratada en 2007. 2. Tuberculosis latente tratado con isoniazida en 2008. 3. Carcinoma papilar tiroideo-hipotiroidismo con tiroidectomía total y tratamiento con yodo radiactivo en 2004. 4. LLC Rai II Binet A (2007), inmunofenotipo CD5+/CD19+, CD20+ CD23+ asociado a adenopatías y síntomas B. En dos ocasiones recibió clorambucil-prednisona por 12 ciclos en total. En agosto 2011 síntomas B adenopatías cervicales e inguinales bilaterales. TAC del 29 septiembre múltiples adenopatías cervicales, axilares, mesentéricas, retroperitoneales, inguinales, hilio esplénico y engrosamiento de paredes de antro y cuerpo gástrico y a nivel de recto. Biopsia: infiltración por linfoma de células del manto CD20+, CD3-, ciclina D1+, CD5+, CD23-, CD10-, BCL-6 -, BCL-2-, MUM-1-, TDT-, KI67:60% RT-PCR positiva para translocación (11;14). Biopsia de hueso con infiltración por proceso linfoproliferativo con dos poblaciones inmunofenotípicas distintas LLC/LCM. Recibió 4 ciclos R-CHOP pero en enero 2012, se evidenció persistencia de la enfermedad a través de endoscopia y toma de biopsias. Se

cambia esquema a R-HCVAD fase B, con lo cual actualmente en remisión completa. La paciente no aceptó el autotrasplante.

Conclusiones: los pacientes con LLC tienen riesgo dos veces mayor de desarrollar otros linfomas que puede ser explicado por factores ambientales y genéticos. En nuestra paciente el uso de yodo radiactivo podría ser un factor de riesgo ambiental. Los pacientes con neoplasias linfoproliferativas compuestas LLC/ linfoma de células del manto casi siempre se manifiestan con linfadenopatía, estadios avanzados de la enfermedad y pobre pronóstico. Es clara la separación entre una y otra entidad ya que son clonalmente diferentes.

A1083

Coexistencia de macroglobulinemia de Waldstrom y mieloma múltiple. Reporte de caso

Báez-De La Fuente E,¹ Vela-Ojeda DJ,² Carrizales-Villarreal DJA,¹ Hernández-Valdés DR¹

¹ Unidad Médica de Alta Especialidad 25, IMSS.

² Unidad Médica de Alta Especialidad, Centro Médico Nacional La Raza.

Antecedentes: la macroglobulinemia de Waldstrom es una neoplasia linfoproliferativa de células B. Existen pocos casos documentados de evolución clonal hacia un Mieloma Múltiple; neoplasia de células plasmáticas.

Objetivo: divulgar el curso clínico de un paciente con una presentación poco habitual de la macroglobulinemia de Waldstrom.

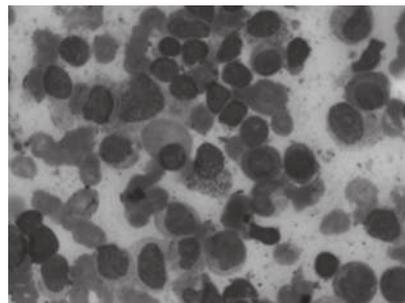
Material y método: mujer de 51 años de edad con diagnóstico reciente de Hipertensión arterial sistémica

e insuficiencia renal crónica. Cinco meses previos inició con astenia, fatiga, disnea progresiva, mareos y palpitations. Desde el comienzo de la sintomatología ha perdido 5 kg. de peso. Evaluación de laboratorio y gabinete. Hb 9.6 g/dL, leucocitos 2900/mcL, plaquetas 98 000/mcL. Creatinina sérica 5.4 mg/dL, Calcio 9.4 g/dL. Proteínas totales 8.4 g/dL, albúmina 3 gr/dL. IgG 2480 mg/dL (700-1600), IgA 324 mg/dL (70-400), IgM 2320 mg/dL (40-230). Depuración de creatinina 13 ml/min, proteínas en orina de 24 h 1850 mg/L. Electroforesis de proteínas en suero doble pico monoclonal en la fracción gama. Inmunofijación de proteínas banda monoclonal en mu y kappa, notable incremento en la banda gama. Ultrasonido abdominal esplenomegalia 13.5 cm. Serie ósea metastásica sin lesiones líticas. Biopsia de médula ósea masivamente infiltrada por linfocitos plasmocitoides y un notable incremento en el número de células plasmáticas; muchas de ellas binucleadas.

Resultados: recibió tratamiento con fludarabina y prednisona, después del tercer ciclo acudió con una tumoración en el brazo izquierdo. La radiografía de húmero no mostró lesiones destructivas óseas. Recibió radioterapia loco-regional con lo que la tumoración remitió. Después de seis ciclos de quimioterapia las cifras de inmunoglobulinas son: IgG 3270, IgA 230, IgM 1100. La electroforesis de proteínas muestra una reducción importante en la magnitud del componente "M". La inmunofijación de proteínas muestra persistencia de la banda monoclonal mu, la región kappa ahora es policlonal. Una nueva biopsia de médula ósea muestra megacariocitos, serie granulocítica y eritroide.

Abundantes núcleos desnudos, persiste infiltración por células plasmáticas en 20-25%.

Conclusiones: insuficiencia renal, plasmocitoma en brazo e infiltración de la médula ósea por células plasmáticas son manifestaciones propias de un mieloma múltiple. Cursa con elevación de la IgM proteína producida por linfocitos "B", y elevación de IgG proteína producida por células plasmáticas. La electroforesis de proteínas en suero muestra doble pico monoclonal gama. Lo anterior es sugestivo de la coexistencia ambas enfermedades. Se requiere de estudios moleculares de los genes de las cadenas de las inmunoglobulinas para fundamentar de manera inobjetable la sospecha clínica.



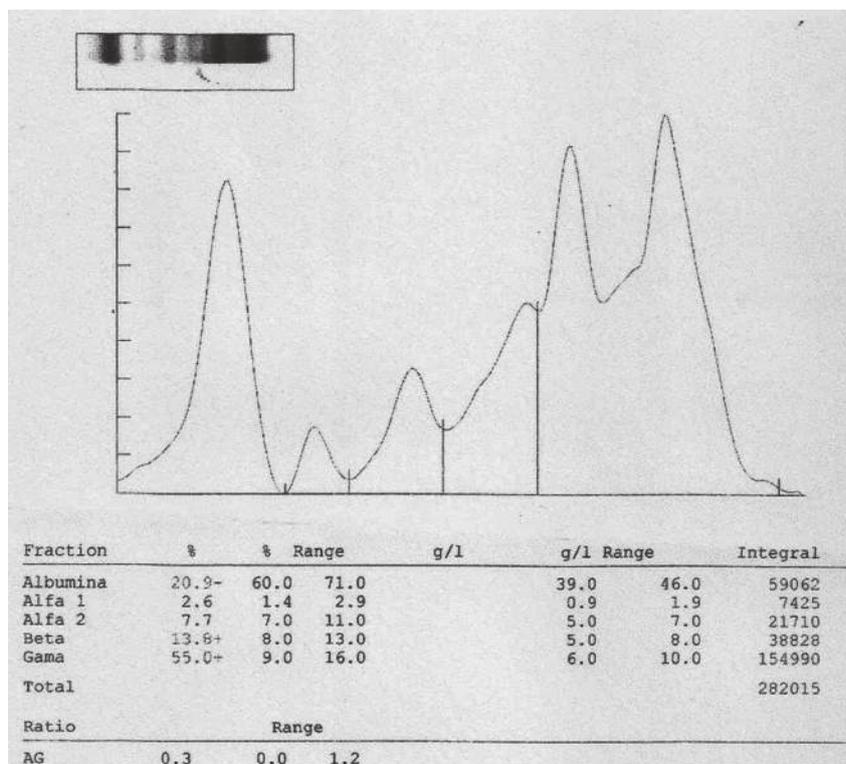
A1090

Amiloidosis sistémica. Descripción clínico-patológica de un caso

Báez-de la Fuente E,¹ Carrizales-Villarreal DJA,¹ Hernández-Martínez DSJ,¹ De León-Cantú RE¹

¹UMAE No. 25 IMSS.

Antecedentes: la amiloidosis sistémica es una rara neoplasia de células plasmáticas cuya patogénesis es aún



poco comprendida. La demora en el diagnóstico e inicio de tratamiento ocasiona daño en órganos blanco como corazón, riñón y nervios periféricos.

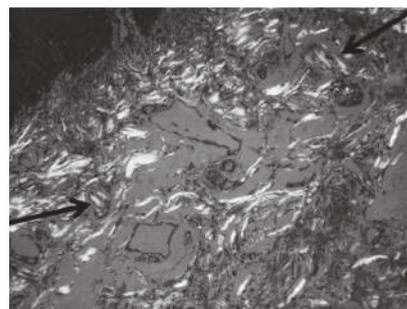
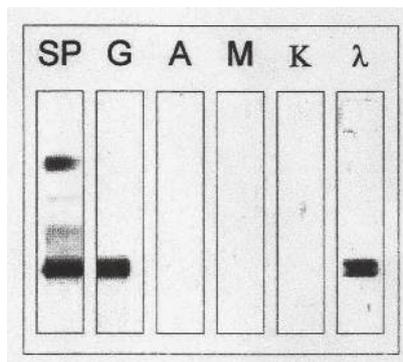
Objetivo: comunicar la evolución clínica y fundamentos del diagnóstico de un paciente con amiloidosis sistémica.

Material y método: paciente masculino de 51 años de edad, contador Público, tabaquismo positivo. En mayo de 2011 cirugía de rodilla izquierda por una aparente lesión traumática. Síndrome del túnel del carpo bilateral tratado quirúrgicamente en enero de 2012. Hombro doloroso izquierdo por lo que se realizó infiltración del plexo braquial en mayo de 2012. En junio de ese mismo año nota inflamación de la lengua con dificultad para hablar y deglutir. Además manifiesta dolores musculares y articulares generalizados que le dificultan conciliar el sueño y realizar una actividad física tan sencilla como caminar. La exploración física reveló manchas hipercrómicas en espalda y abdomen; macroglosia con indentación del borde de la lengua. Evaluación inicial de laboratorio y gabinete. Hb 11.3 g/dL, leucocitos 14 600/mcL, plaquetas 337 000/mcL. Creatinina sérica 0.6 mg/dL, Calcio 10.8 g/dL. Depuración de creatinina 143 ml/min. Cadenas ligeras en orina de 24 h; kappa 6.78 mg/L (0.39-15.10), lambda 105 mg/L (0.81-10.0). IgG 3600 mg/dL (700-1600), IgA 24 mg/dL (70-400), IgM 7 mg/dL (40-230). Pruebas de función tiroidea normales. Electroforesis de proteínas en suero gran pico monoclonal en fracción beta. Inmunofijación de proteínas en suero banda monoclonal en cadena pesada

gama y cadena ligera lambda. Serie ósea metastásica sin evidencia de lesiones líticas. Electrocardiograma normal. Ecocardiograma cavidades cardiacas con paredes de dimensiones normales y fracción de eyección del ventrículo izquierdo 60%. Biopsia por aspiración de la médula ósea infiltrada por células plasmáticas anaplásicas. Biopsia de lengua con tinción de rojo Congo positiva para depósito de material amiloide.

Resultados: después de seis ciclos de quimioterapia sistémica, la sintomatología ha disminuido considerablemente. Los estudios de re-etapificación muestran criterios de una respuesta completa con disminución de la excreción del componente monoclonal en sangre y orina mayor a un 90%. La inmunofijación de proteínas en suero muestra banda policlonal en las regiones gama y lambda.

Conclusiones: el diagnóstico de la amiloidosis sistémica requiere demostrar el depósito de material amiloide en tejido y el componente monoclonal de cadena ligera en sangre u orina. Como otras neoplasias de células plasmáticas es sensible al tratamiento con esteroides y agentes alquilantes. El tratamiento exitoso preserva la función normal de los órganos blanco.



A1091

Neoplasia de células dendríticas plasmocitoides blásticas. Reporte de caso

Báez-De La Fuente E,¹ Castelán-Maldonado E,¹ De León-Cantú RE,¹ Carrizales-Villarreal JA,¹ Hernández-Valdés R,¹ Baltazar-Arellano S¹

¹Unidad Médica de Alta Especialidad 25, IMSS.

Antecedentes: la neoplasia de células dendríticas plasmocitoides blásticas es una rara entidad hematológica. El origen de la clona maligna es una incógnita. Reportes esporádicos previos establecen un pobre pronóstico. Aún no existe una evidencia sólida acerca de cual es el mejor programa de tratamiento.

Objetivo: comunicar la evolución clínica y fundamentos del diagnóstico de un paciente con esta extraña enfermedad.

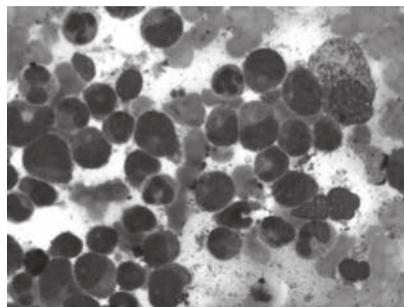
Material y método: paciente masculino de 46 años de edad, ocupación soldador. Padecimiento de 6 meses de evolución en el que destaca pérdida de 20 kg, crecimientos ganglionares en región cervical derecha. Se realizó biopsia de las adenomegalias y el reporte de anatomía patológica fue de un absceso. Posteriormente se agrega fiebre de 38.50°C y diaforesis. La exploración física reveló grandes lesiones violáceas en la parte posterior

del tórax, crecimiento de todas las estructuras linfoides de la faringe, adenomegalias en ambos lados del cuello y esplenomegalia palpable 3 cm por abajo del reborde costal. Evaluación de laboratorio y gabinete. Hemoglobina 9.0 g/dL, hematocrito 27.6%, leucocitos 71 770/mcL, plaquetas 155 000/mcL. Frotis de sangre periférica promonocitos y blastos de gran tamaño con citoplasma abundante y núcleo bizarro. Glucosa 70 mg/dL, creatinina 3.1 mg/dL, ácido úrico 17.3 mg/dL, DHL 448 UI. Tomografía computada de tórax y abdomen; crecimientos ganglionares en ambas axilas, paracavales y esplenomegalia 20x18 cm. Citometría de flujo en sangre periférica población de células neoplásicas con marcadores positivos CD 45, CD 4, CD 7 y CD 56. HIV negativo. Médula ósea masivamente infiltrada por blastos monocitoides e histiocitos. Se realizó esplenectomía y el estudio de inmunohistoquímica es positivo para los marcadores CD 4, CD 45 y CD68.

Resultados: recibió quimioterapia con CHOP a las dosis convencionales. Después de tres ciclos de tratamiento acudió a consulta con fiebre y crecimientos ganglionares. Unos nuevos exámenes de laboratorio mostraron hemoglobina 10.5 g/dL, hematocrito 30.8, leucocitos 255 000/mcL, plaquetas 147 000/mcL, DHL 997 UI. En ese momento se administró el primer ciclo de quimioterapia con el programa MINE con lo que remitieron los síntomas y la leucocitosis. El paciente permanece vivo al momento de este reporte.

Conclusiones: la neoplasia de células dendríticas plasmocitoides blásticas es una entidad con un curso fulminante.

La infiltración de la médula ósea y la sangre son habituales. El diagnóstico del padecimiento y definir la mejor estrategia permanecen como importantes retos.



A1100

Mieloma múltiple IgD-lambda: reporte de un caso clínico

Martínez-González OL,¹ Reyes-López MA,¹ Valdés-Galván MJ,¹ Salazar-Riojas R,¹ Gutiérrez-Aguirre CH,¹ Hawing-Zárate JA,¹ Gómez-Almaguer D¹

¹ Servicio De Hematología, Hospital Universitario Dr. José E. González. Monterrey, NL.

Antecedentes: el mieloma múltiple constituye 10% de todas las neoplasias hematológicas malignas, afectando hombres-mujeres en proporción de 1.4:1. Se caracteriza por producción monoclonal de inmunoglobulinas que se observa en la porción gamma de la electroforesis de proteínas; las inmunoglobulinas más frecuentemente

encontradas son IgG, IgA, kappa o lambda en un 90% de los casos. IgD lambda es encontrada en menos de 2% de los pacientes y se asocia con curso agresivo, resistencia a tratamiento y mal pronóstico.

Objetivo: descripción de un caso clínico de mieloma múltiple IgD.

Caso clínico: paciente masculino de 57 años, que acudió por presentar parestesias y disminución de la fuerza en miembros inferiores documentando por radio imagen aplastamiento de T5, T8 y lesiones osteolíticas en L5, se realizaron pruebas de laboratorio encontrando: Hb 9,4 g/dL, plaquetas 125.0 K/mcL, leucocitos 2.9 K/mcL, proteínas totales 7.6 gr/dL, albumina 3.3 g/dL, globulina 4.3 g/dL, Ca 10.8 mg/dL, B2 microglobulina : 6027 mg/dL; se diagnosticó mieloma múltiple, International-Staging-System III y Salmon-Durie IIIA. El paciente recibió tratamiento con 6 ciclos de Velcade-Dexametasona-Doxorrubicina, continuando con actividad tumoral, posteriormente con ciclos de melfalán-prednisona-velcade sin respuesta por lo que fue referido para realizarle un trasplante autólogo de células hematopoyéticas (TCH) de rescate. Se realizó nueva electroforesis encontrando elevación monoclonal en la fracción gamma (3.15 g/dL), en la inmunofijación se observaron bandas de restricción para IgD-lambda. Se administró filgrastim 900 mcg/día para estimulación de médula ósea, sin presentar respuesta leucocitaria para la recolección de células hematopoyéticas por lo que no se realizó el TCH; falleció un año después, con actividad tumoral.

Resultados: debido a que el mieloma múltiple IgD es poco frecuente, la determinación de IgD no se realiza de

rutina. En este caso la electroforesis de proteínas presentó un componente monoclonal que sugirió la presencia de una cadena pesada, la inmunofijación convencional no detectó IgG, IgA o IgM, por lo que se procedió a colocar un antisuero contra IgD observándose la presencia de dicho componente, confirmando el diagnóstico de mieloma múltiple IgD.

Conclusiones: es importante la detección oportuna de mieloma múltiple IgD para ofrecer tratamiento dirigido y realizar TCH a la brevedad. En este caso el uso previo de quimioterapia (melfalán) impidió la recolección adecuada de células CD34+ para el TCH.

A1101

Análisis de la frecuencia de inmunoglobulinas secretadas en pacientes con mieloma múltiple en un hospital del noreste de México

Martínez-González OL,¹ Reyes-López MA,¹ Valdés-Galván MJ,¹ Salazar-Riojas R,¹ Gutiérrez-Aguirre CH, Hawing-Zárate JA,¹ Gómez-Almaguer D¹

¹ Servicio de Hematología, Hospital Universitario Dr. José E. González. Monterrey, NL.

Antecedentes: el mieloma múltiple es una neoplasia maligna de células plasmáticas que se caracteriza por la secreción monoclonal de inmunoglobulinas. En 99% de los casos las globulinas son secretadas al plasma y en 1% de los casos las globulinas son sintetizadas pero no secretadas por las células tumorales (mieloma no secretor). La secreción monoclonal de inmunoglobulinas por las células del mieloma corresponde a IgG en 60%, IgA en 20% y cadenas ligeras en 20% de los casos. La secreción de otras

inmunoglobulinas como IgE, IgD o IgM es poco frecuente.

Objetivo: determinar cuál es la inmunoglobulina que más frecuentemente se encuentra elevada en pacientes con diagnóstico de mieloma múltiple en un Hospital del noreste del país.

Material y método: se analizaron en forma retrospectiva los expedientes de pacientes con diagnóstico de mieloma múltiple que tuvieron inmunofijación de enero del 2006 a diciembre del 2012. Las variables analizadas fueron sexo, edad y tipo de inmunoglobulina secretada. Para la inmunofijación se utilizaron los equipos Hydrasis de SEBIA y spife 3000 de Helena Laboratories.

Resultados: se incluyeron 113 pacientes con diagnóstico de mieloma múltiple, 38 de sexo femenino (34%) y 75 de sexo masculino (66%) que tenían una o varias inmunofijaciones. La mediana de edad fue de 59 años (rango: 31 a 83). La frecuencia de globulinas secretadas fue IgG total 69.9 % (IgG kappa: 44.2% e IgG lambda 25.7%), IgA total 23.0% (IgA kappa: 14.2% e IgA lambda: 8.8%), se encontró IgD lambda (0.9 %) en un paciente, cadena ligera kappa en 3 pacientes (2.7%) y cadena ligera lambda en 4 pacientes (3.5%).

Conclusiones: la edad promedio en nuestros pacientes (59 años) fue menor que la descrita en países desarrollados (65 a 70 años). De acuerdo con los datos analizados la inmunoglobulina más frecuentemente secretada fue la IgG. Las cadenas ligeras aisladas se encontraron en 6.2 % de los casos ocupando el tercer lugar después de la IgG e IgA. Comparando nuestros datos con los de un Centro de concentración del sur del país., la

secreción de IgG (70 vs 48.7%) fue más frecuente y la de cadenas ligeras menos frecuente (6.2 vs 24.4%) en nuestra población.

A1105

Tumor sincrónico (sarcoma granulocítico más linfoma no-Hodgkin de células t CD4+/C8-), reporte de un caso y revisión de la bibliografía Hernández-Redondo HM,¹ Rivas-Vera S¹

¹ Instituto Nacional de Cancerología.

Antecedentes: la incidencia sincrónica de dos neoplasias hematológicas es extremadamente rara. Reportamos el caso de un linfoma no-Hodgkin de células T (CD4+/CD8-) (LNH-T) más infiltración por sarcoma granulocítico sin manifestación sistémica.

Objetivo: informar de la existencia sincrónica de LNH-T y sarcoma granulocítico en el Instituto Nacional de Cancerología y revisión de la bibliografía

Material y método: se reporta el caso de un paciente masculino de 44 años con antecedente de farmacodermia de tres semanas de evolución secundaria a automedicación por carbamacepina y adenopatía periférica, fiebre sin predominio de horario y diaforesis nocturna. A la EF, ECOG: I se corroboraron adenomegalias hasta de 7x6 cm, hepatomegalia 3-4-5 cm por debajo de arco costal y lesiones dérmicas con tendencia hacia la involución. BH: leucocitos (27.3 x 10⁹/dL) con 18% de eosinófilos. DHL, B2-microglobulina normales, serología viral para hepatitis y VIH negativa, citología de líquido cefalorraquídeo negativo, AMO, BAMO e inmunofenotipo normales. Biopsia de ganglio con linfoma no-Hodgkin de células

T (CD4+/CD8+) coexistente con leucemia mieloide aguda (MPO+); FISH para t(9;22), inv16,t(15;17), ETO, 11q23 negativa. TC con masas tumorales en cuello, axila e inguiles bilaterales, hepatomegalia y retroperitoneo.

Resultados: se discutió en sesión conjunta y se concluyó LNH-T sincrónico con sarcoma granulocítico. Por actividad linfomatosa inicio tratamiento con ocho ciclos de CHOP. Los estudios de intervalo (PET CT + BAMO, AMO, IF) fueron normales. Al término de tratamiento se confirmó respuesta completa pero la médula ósea se encontró infiltrada por LMA. Se indujo con 7+3, alcanzó RC y se consolidó con HiDAC. Falleció por complicaciones infecciosas secundarias.

Conclusiones: es el primer reporte en nuestro instituto de LNH-T y SG, hallazgo probablemente accidental, pero sugestivo de que el resultado en el tratamiento de tumores sincrónicos depende predominantemente de la neoplasia con la conducta más

agresiva y el tratamiento deberá ser dirigida hacia ella.

A1107

Destino de los pacientes con mieloma múltiple mayores de 65 años con esquemas con y sin bortezomib

Alvarado-Ibarra M,¹ López-Hernández M,¹ Hernández-Ruiz E,¹ Briones-Cerecero JR¹

¹Centro Médico Nacional 20 De Noviembre, ISSSTE.

Antecedentes: en pacientes con mieloma múltiple mayores de 65 años el estándar de tratamiento es melfalán y prednisona con supervivencia libre de evolución de 14.5 meses en promedio, con terapias que incluyen talidomida o bortezomib la supervivencia suele ser más prolongada

Objetivo: conocer la supervivencia global y la libre de progresión en pacientes mayores de 65 años con diagnóstico de mieloma múltiple que recibieron tratamiento con esquemas con y sin bortezomib

Material y método: estudio retrospectivo, comparativo, longitudinal. Se incluyeron pacientes con diagnóstico de mieloma múltiple mayores de 65 años, clasificados por ISS y Durie y Salmon, se excluyó a quienes no contaban con información completa en el expediente clínico. Las variables de estudio fueron: edad, sexo, Karnofsky, hematócrito, plaquetas, calcio sérico, creatinina, albúmina, pico monoclonal y tipo de componente monoclonal. Todos los enfermos fueron clasificados según el esquema de tratamiento que recibieron y se dividieron en tres grupos. El grupo A recibió esquemas que incluyeron bortezomib, el grupo B recibió esquemas con talidomida y el grupo C melfalán y prednisona.

Los datos se obtuvieron de la base de datos del servicio de Hematología y de los expedientes clínicos.

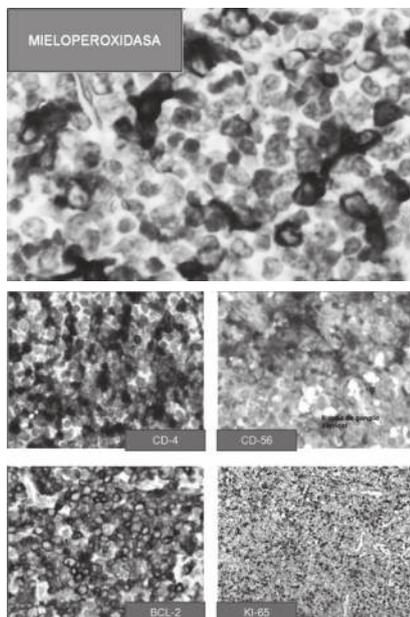
Resultados: se estudiaron 53 pacientes de 1997 a 2012. El promedio de edad fue de 74 años(65-92); hombres 58%. Recibieron los esquemas A, B y C: 11, 35 y 7. Se obtuvo remisión completa (RC) en 32, respuesta parcial (RP) 12, falla (2) no evaluable (NE) 7, por esquema de tratamiento la respuesta inicial fue: RC: A=9 (82%) B=22 (58%) C=1(14%), RP: A=0 (0%), B=8 (20%), C=4 (58%), Falla: A=0(0%) B=1 (12%), C=1 (14%), NE: A=2 (18%) B=4 (10%) C=1(14%) P=0.026. los factores pronósticos que tuvieron impacto en la SG y SLP fueron estadio por ISS (P=0.04) y niveles de beta 2 microglobulina (p=0.03). La supervivencia libre de progresión tuvo una mediana con seguimiento a 50 meses en el grupo A no alcanzada, la mediana para el grupo B fue de 80 meses y del grupo C fue 19 meses (p=0.03), En cuanto a la supervivencia global (SG) no existió diferencia estadísticamente significativa entre los grupos A y B, no así en los pacientes tratados en el grupo C con mediana de 34 meses (p=0.000001).

Conclusiones: no existe diferencia significativa entre los pacientes tratados con esquemas con talidomida y bortezomib, con disminución en la supervivencia global y menor supervivencia libre de progresión en pacientes tratados con melfalán-prednisona.

A1125

Linfoma T/NK extranasal asociado con VIH

Jiménez-Ochoa MA,¹ Sosa-Quintero LS,² Garcés-Ruiz OM,² Vega-Ruiz A,² Aguilar-López L,²



Rubio-Jurado B,² Palacios-Ramos A,² Miranda-Ruvalcaba C,² Pérez-Mar NP,² Ibarra-Hernández A,² González-Moncada AI,² Guerrero-Martínez AI,² Díaz-Ruiz R²

¹ Universidad De Guadalajara.

² Unidad Médica de Alta Especialidad, Centro Médico de Occidente, IMSS.

Antecedentes: los linfomas T comprenden 10 a 15% de los histopatológicos de linfomas. La variante T/NK corresponde al 10% de los linfomas T y se subdivide en nasal o extranasal. Se caracterizan por ser neoplasias de pobre pronóstico, siendo la supervivencia global del extranasal 9% a 5 años. El 90% de los linfomas asociados a VIH derivan de células B. La infección por VIH incrementa 15 veces la probabilidad de linfoma T, por lo que se considera un factor de riesgo.

Objetivo: describir la experiencia en el tratamiento y evolución de un caso de linfoma T asociado con VIH.

Caso clínico: se comunica el caso de un paciente masculino de 29 años de edad, que ingresó al servicio de Infectología en junio 2012 con el diagnóstico reciente de VIH, datos clínicos de síndrome de vena cava superior asociado a tumoración de 15 x 20 cm cervical izquierda, pétérea fija, con tendencia a la necrosis, secreción serohemática. Se nos consultó con reporte histopatológico de LNH de alto grado, sin inmunohistoquímica. Los estudios complementarios mostraron: TC Imagen isodensa abarcando espacio parafaríngeo submaxilar y hasta mediastino, con bordes irregulares. DHL 9700, Biometría en parámetros normales. LCR y biopsia de hueso negativo a infiltración. Se clasifico EC IIAX.

En el servicio de Infectología se inició el tratamiento con antirretrovirales. Debido a SVC se administró esquema de quimioterapia EPOCH, con reducción del tumor en 75%. El segundo ciclo mostró enfermedad progresiva. Se tomó nueva biopsia del tumor y se administró un ciclo de CHOP como medida de citorreducción. El segundo estudio histopatológico reportó tejido linfoproliferativo constituido por células grandes y necrosis. Inmunohistoquímica CD8 y CD 56, KI67 100%. CD3, CD4 y CD20 negativos. Diagnóstico final LT N/K extranasal, estadio clínico IIA X, IPI riesgo bajo.

Resultados: recibió tratamiento con esquema CMED 3 ciclos (ciclofosfamida, mesna, metotrexato, etopósido y dexametasona) con respuesta parcial, se envió a RT como indica protocolo. Se planean 3 ciclos más de CMED al terminar RT

Conclusiones: paciente con LT N/K extranasal asociado a VIH que se presenta en el 10% de los casos, con factores de mal pronóstico añadidos a la inmunodeficiencia: CD8, KI67>25%, Bulky. El LT N/K se presenta como una neoplasia agresiva de difícil control y pobre pronóstico, que al asociarse a VIH, se disminuye el número de reportes. Debido a que solo 30% de los LT tienen Respuesta completa sostenida con tratamiento convencional, se utilizan esquemas como CMED, con resultados prometedores. El tratamiento específico aún está por definirse

A1133

Gemcitabina-vinorelbina-dexametasona como tratamiento de salvamento en pacientes con enfermedad de Hodgkin y linfomas no Hodgkin resistentes o recurrentes

Rosas-Cabral A,¹ Pérez-Ramírez ODJ,² Loarca-Piña L³

¹ Universidad Autónoma de Aguascalientes

² Hospital Central Dr. Ignacio Morones Prieto.

³ Universidad del Valle de México, Querétaro, Qro.

Antecedentes: hace poco se reportaron buenos resultados con esquemas basados en gemcitabina en pacientes con enfermedad de Hodgkin refractaria o recurrente y en linfomas la experiencia aún es escasa.

Objetivo: determinar la tasa de respuesta al esquema gemcitabina/vinorelbina/dexametasona en pacientes con linfomas resistentes o recurrentes.

Material y método: de mayo de 2009 a diciembre de 2012 se incluyeron once pacientes (ocho hombres y tres mujeres) por enfermedad de Hodgkin o linfoma no Hodgkin (seis en recaída y cinco resistentes) para tratamiento con gemcitabina 1000 mg/m² los días 1 y 8, vinorelbina 40 mg/m² el día 1 y dexametasona 40 mg los días 1-4, 8-11 del ciclo cada 21-28 días (GVD).

Resultados: el promedio de edad de los pacientes fue de 26 años (límites 18 y 74 años), la mediana del tiempo del diagnóstico fue de 29 meses (límites 10 y 99) y la mediana de duración de los tratamientos previos fue de seis meses. La histología fue: en tres pacientes esclerosis nodular, uno con celularidad mixta, uno con depleción linfoide y seis con linfoma difuso de células grandes; los pacientes tuvieron etapa IIB en tres casos, IIIB en cuatro casos, IV B en tres casos y IV-X en uno. Tres pacientes fueron tratados previamente con AVBD más radioterapia, dos

con ABVD solo, dos con CHOP más radioterapia, tres con CHOP solo y uno con CHOP-R. Cinco pacientes presentaron enfermedad voluminosa al diagnóstico y recibieron radioterapia a sitios involucrados, tres tuvieron enfermedad voluminosa a la recaída. Cinco pacientes tuvieron enfermedad extranodal en la recaída. Se administró una mediana de seis ciclos (6-8) de GVD. Posterior al tratamiento, se documentó respuesta completa en 6/11 pacientes, y 5/11 tuvieron respuesta parcial, 90% de los pacientes permanecen libres de enfermedad a 8-25 meses (mediana ocho meses). Un paciente murió por enfermedad progresiva (con duración de la respuesta por ocho meses). La mielosupresión fue la principal toxicidad con 1/11 que desarrolló fiebre y neutropenia. En el resto de los pacientes no se observó alopecia, neutropenia severa o retraso en el tratamiento programado y no fue necesario el uso de factores de crecimiento. La supervivencia global fue 90% a 25 meses de seguimiento.

Conclusiones: nuestros datos sugieren que gemcitabina-vinorelbina-dexametasona es un régimen de tratamiento efectivo y bien tolerado para pacientes con enfermedad de Hodgkin y linfoma No Hodgkin en recaída o resistente, aunque es necesaria la realización de estudios con mayor número de pacientes para conocer su verdadera utilidad.

A1138

Linfoma primario de sistema nervioso central. Reporte de caso y revisión de la bibliografía

Hernández-Redondo HM,¹ Terrazas-Hoyos A,¹ Myrna C,¹ Labardini-Méndez J¹

¹ Instituto Nacional de Cancerología.

Antecedentes: el linfoma primario de sistema nervioso central es una neoplasia del tejido linfoide con patrón histológico de células grandes tipo B el cual se encuentra confinado al SNC u ocular excluyendo linfomas de duramadre, intravascular asociado con inmunodeficiencias o con evidencia de enfermedad sistémica.

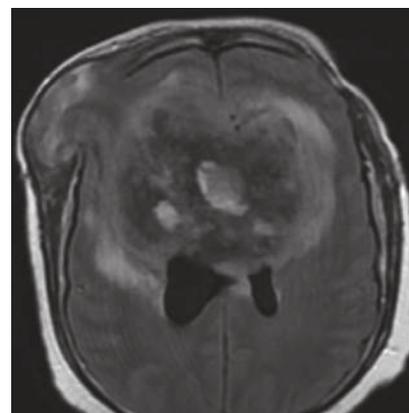
Objetivo: informar la existencia de un tumor primario de SNC en el Instituto Nacional de Cancerología, México (INCan) y revisión de la bibliografía.

Material y método: paciente femenina de 56 años de edad, con padecimiento de dos meses de evolución caracterizado por desorientación en tiempo, espacio y persona e imposibilidad para pararse o sentarse de curso progresivo. Acudió al Instituto Nacional de Neurología, México donde se le realizó biopsia transcraneal más craneotomía bifrontal. Se reportó linfoma primario de sistema nervioso central motivo de envío a nuestra institución. Posterior a cirugía con exacerbación de síntomas. A su ingreso al INCan se revisó laminillas y se corroboró linfoma difuso de células grandes tipo B, centrogerminal CD20 (+) Bcl-2 (+), Bcl-6(+), MUM1 (+), CD3 (+), CD10 (-), Ki-67 90%. BH con leucocitos de 8000, resto normal, B2-microglobulina de 4.04 (creatinina 1.30), glucosa 202, DHL 536, albúmina 3.5, perfil viral con serología para hepatitis y VIH negativos, AMO y BAMO sin evidencia de infiltración, TC contrastada de cráneo-cuello-tórax-abdomino pélvica con ausencia de huesos frontales, masa en región frontotemporal de aproximadamente 7.9cm que realza al medio de contraste con áreas hipervasculares y edema perilesional más desplazamiento de línea

media sin crecimientos ganglionares a ningún otro nivel.

Resultados: se concluye por el servicio de hematología linfoma difuso de células grandes tipo B CD20 (+) EC IV A, primario de sistema nervioso central IPI intermedio alto. A su ingreso recibió DA de dexametasona durante cuatro días y, posteriormente, se le administró una dosis intermedia de metotrexato, a 3 g/m². El paciente solicitó su egreso voluntario y se desconoce estado actual.

Conclusiones: si bien el conocimiento sobre la fisiopatología de esta enfermedad permitirá nuevos blancos terapéuticos para su manejo, hasta el momento podemos argumentar que es de origen B, derivado del centro germinal, el metotrexato a dosis altas es la piedra angular en su tratamiento y en combinación con ara-C pueden representar una primera estrategia terapéutica, queda al uso de radioterapia únicamente para paciente resistentes o con respuesta parcial a la inducción y el tratamiento con QT intratecal es aún controversial con miras hacia su desaparición.



A1147

Sarcoma de células dendríticas foliulares. Reporte de dos casos en el Instituto Nacional de Cancerología

De la Torre-Luján AHF,¹ Rente-
ría-Castillo E,¹ Avilés-Salas A,¹
Rivas-Vera S¹

¹ Instituto Nacional de Cancerología.

Antecedentes: el sarcoma de células dendríticas foliculares se define como un tumor de células dendríticas positivo para CD21, CD23 y CD35 (células dendríticas) vimentina, fascina, HLA-DR y EMA; en ocasiones positivo S100 y CD68

Objetivo: reportar dos casos de sarcoma de células dendríticas foliculares en el Instituto Nacional de Cancerología.

Caso clínico: *Caso 1.* Paciente masculino de 50 años de edad que en febrero de 2012 inició con aumento de volumen progresivo de encía inferior lado derecho, diaforesis nocturna, pérdida de peso no cuantificada. Se atendió por primera vez en el Instituto Nacional de Cancerología el 17 de mayo de 2010. EF: ECOG: 1, tumor de 1x1cm en encía inferior, adenopatías cervicales hasta de nivel IB, II A, IIB y III de 1x2 cm. Biopsia de encía: neoplasia de células fusiformes positivas para vimentina, Fascina y CD35, negativas para CD23, CD68 y S100. PET: Lesión hipodensa rompe la cortical mandibular derecha, SUVmax: 11.1 y adenopatías cervicales bilaterales. Por progresión de la enfermedad después 2 ciclos de CHOP recibió 5 dosis semanales con vinblastina mas RT (52Gy), respuesta parcial. No se consideró candidato a cirugía por lesión irresecable. Nuevamente presentó progresión para lo que recibió dexametasona/ciclofosfamida sin respuesta por lo que se otorgaron cuidados paliativos. Falleció 7 meses después del diagnóstico.

Caso 2: paciente femenina de 65

años de edad que en el mes de marzo de 2011 inició con disfagia, sometida a amigdalotomía, reportó Linfoma. Primera vez INCAN 03-08-11 EF: ECOG: 0, amígdala izquierda hipertrofica, adenopatía derecha en nivel IIa, de 2 cm. Revisión de laminillas: Neoplasia maligna pleomorfa ulcerada positiva para vimentina, negativa para CD23, CD68 y S100 Biopsia de región cervical positivo para Fascina, CD21, CD23 y CD68. PET: conglomerado ganglionar región IIA y III de hemicuello derecho, de 4.0 x 4.5 cm, SUVmax: 11.5. Recibió 6 ciclos CHOP con respuesta parcial y posterior resección quirúrgica. Cuatro meses después, progresión a medula ósea y cuerpos vertebrales. Recibe clorambucil-prednisona y manejo paliativo. Actualmente con enfermedad estable a 22 meses del diagnóstico.

Conclusiones: el sarcoma de células dendríticas foliculares es extremadamente raro, 2/3 partes se originan en ganglios linfáticos, predomina en varones (1.4:1) con mediana

de 46 años de edad. Son tumores son de bajo grado de agresividad pero con alto riesgo de diseminación. La mayoría se trata con cirugía seguida de radioterapia (RT) y/o quimioterapia (QT) concomitante. En nuestro caso, la resección quirúrgica de la lesión probablemente influyó en la mala respuesta obtenida en el primer caso, aunque no existe un estándar de tratamiento.

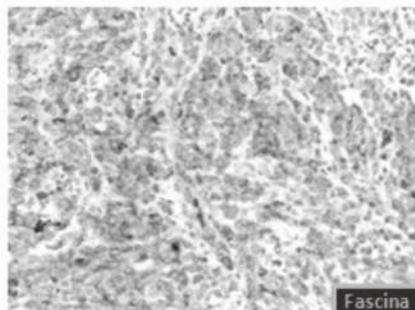
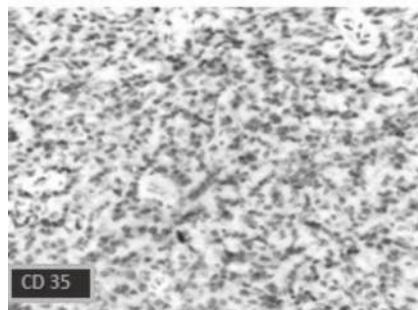
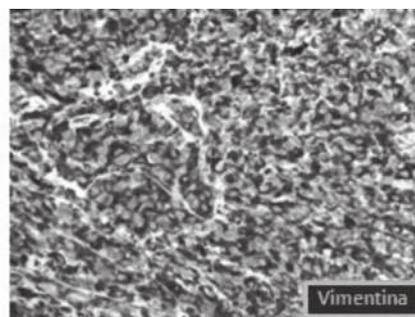
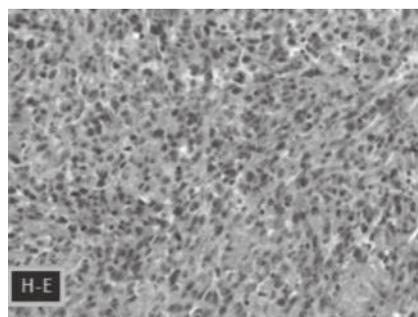
A1166

Respuestas obtenidas con BEACOPP modificado versus mine como segunda línea de tratamiento en pacientes con linfoma de Hodgkin resistente o en recaída a esquema EVBD

Pérez-Retiguín FDC,¹ Silva-Ruacho R,² Vela-Ojeda J,² Montiel-Cervantes L,² León C,² Tevera M²

¹ Instituto Mexicano del Seguro Social, Centro Médico Nacional La Raza.

² Hospital de Especialidades, Centro Médico La Raza, IMSS.



Antecedentes: el esquema de BEACOPP (bleomicina, etopósido, doxorubicina, ciclofosfamida, vincristina, procarbazona y prednisona) creado por German Hodgkin Study Group (GHSg) es utilizado como primera línea de tratamiento en pacientes con LH de riesgo alto en dosis escaladas, demostrando mayor tasa de respuesta respecto a COPP/AVBD y recientemente fue confirmado por un estudio aleatorizado BEACOPP vs AVBD realizado por Viviani S y su grupo en el cual resultó mejor que AVBD en pacientes de riesgo alto, con mayores tasas de RC. Sin embargo no ha sido comparado con otros esquemas como terapia de segunda línea. Por otro lado el esquema MINE ha demostrado ser eficaz como terapia de salvamento en estos pacientes, pero con bajas tasas de RC. El esquema BEACOPP fue modificado por no contar con procarbazona.

Objetivo: evaluar la tasa de respuesta completa de los pacientes con Linfoma de Hodgkin resistentes o en recaída tratados con MINE vs BEACOPP modificado como segunda línea de tratamiento después de EVBD. Secundariamente se evaluó toxicidad hematológica y no hematológica.

Material y método: es un estudio experimental, ambispectivo, no aleatorizado donde se incluyeron 19 pacientes de la consulta externa de clínica de linfomas del periodo comprendido entre el 1 marzo 2010 al 31 de mayo de 2012 en el servicio de Hematología de la Unidad Médica de Alta Especialidad Dr. Antonio Fraga Mouret, Centro Médico Nacional La Raza, IMSS. Se otorgaron los esquemas de BEACOPP modificado (se sustituyó procarbazona por dacarbazina) y MINE a todos a aquellos

pacientes mayores de 16 años que presentaron falla o recaída después del esquema EVBD.

Resultados: las RG para el grupo de BEACOPP modificado resultó del 100% con una RC de 85.7% y RP de 14.2%. En el grupo de MINE la RG fue de 70% con una RC de 70% y Falla de 30%. La toxicidad hematológica fue más frecuente en BEACOPP modificado fue grado 3 con 77.7%, en MINE fue grado 4 con 50%.

Conclusiones: las diferencias entre las respuestas obtenidas en ambos grupos, el grado de toxicidad hematológica y la toxicidad no hematológica evaluadas no son estadísticamente significativas. Cualquiera de los esquemas pueden utilizarse como segunda línea de tratamiento.

A1167

Linfoma primario mediastinal de células grandes B: presentación de un caso y revisión de la bibliografía

De La Torre-Luján AHF,¹ Candela-Hernández DM,¹ Avilés-Salas DA,¹ Labardini-Méndez DJ¹

¹ Instituto Nacional de Cancerología.

Antecedentes: se origina de mediastino de células tónicas B con origen distintivo clínico y de inmunofenotipo representa 2-4% de los linfomas no Hodgkin (LNH), se presenta en adultos jóvenes con edad media de 35 años con relación 2:1 mujer a hombre se presentan una tumoración de mediastino anterior y superior, la mayoría de las ocasiones es voluminosa puede afectar pericardio, pleura, pulmón. Se requiere de ausencia de otros sitios para excluir difuso de células grandes B, por lo general se presentan con síndrome de vena cava superior. Expresa CD19, CD20, CD22, y CD79a

Objetivo: presentar un caso de linfoma primario mediastinal de células grandes B en el Instituto nacional de cancerología

Caso clínico: paciente femenina de 39 años de edad vista por primera vez en Instituto en julio del 2011. Su padecimiento se inició con adenopatía en el lado izquierdo y del cuello y en la axila del mismo lado, indolora, dos meses, edema facial y de brazo izquierdo desde hace 15 días, disfagia desde hace 10 días, sin síntomas B EF con edema facial y edema en brazo izquierdo. Se ingresa por síndrome de vena cava superior se toma biopsia por tomografía (TC) y se inicia esteroides biopsia de mediastino anterior LNH de células grandes B mediastinal CD20, CD10 y BCL2 positivo, TC con tumoración mediastino anterior y superior y AMO sin infiltración. EC IAX índice pronóstico internacional (IPI) bajo. Se da tratamiento con R-CHOP 6 ciclos y posteriormente radioterapia 30Gy a mediastino, se tomó PET al término que muestra respuesta completa y se encuentra en vigilancia a un año término.

Conclusiones: se reconoce como un subtipo distinto de Linfoma de células grandes B, el entendimiento de el perfil clínico, patológico y transcripcional ha permitido diferenciarlo de otros linfomas, por genética se ha encontrado ganancia de 9p, 12p y Xq. Las ganancias de 2p14-16 se han documentado y se relacionan al oncogén REL que codifica un miembro de la familia NF-kB se sabe que esto es imprescindible para supervivencia celular y la inhibición de la apoptosis. Y el JAK2 se encuentra sobre expresado El IPI es de poca utilidad ya que por edad y presentación la mayoría son bajos por lo que se ha visto que

edad mayor de 40, DHL más del doble y ECOG más de 2 sin de utilidad. El tratamiento con CHOP ha sido de poca efectividad por lo que el agregar monoclonal ha mejorado respuesta, sin embargo aun se considera agresivo y que tiene pobre respuesta.



A1178

Linfoma pulmonar primario y síndrome de Sjögren: presentación de un caso y revisión de la bibliografía
Herrero-Maceda MDR,¹ Peña-Chávez D,¹ Alcántara-Arreola I,¹ Pérez-Zincer DF¹

¹ Hospital Ángeles Lomas.

Antecedentes: es conocida la asociación de linfoma no Hodgkin en los pacientes con síndrome de Sjögren. Los linfomas primarios de pulmón representan el 0.4% de todos los linfomas y 3.6 de los linfomas no Hodgkin (LNH) y se caracterizan por su curso indolente y la dificultad del diagnóstico. El tratamiento con rituximab como monoterapia no representa un manejo ideal para el manejo de enfermedad linfoproliferativa asociada a síndrome de Sjögren, por lo que su uso debe ser en combinación con agentes citotóxicos.

Caso clínico: paciente femenina de 70 años con antecedente de síndrome de Sjögren asintomática, a quien durante estudios de control se halla nódulo pulmonar en lóbulo medio.

Se realiza PETC que reporta masa pulmonar en lóbulo medio en probable relación con actividad tumoral y múltiples nódulos en ambos pulmones sin incremento de actividad metabólica. Se programa para lobectomía pulmonar cuatro semanas posteriores con reporte de patología de Linfoma No Hodgkin difuso de células grandes de alto grado, CD 20+, BCL6+ de alto grado. previa tomografía con incremento del número y tamaño de los nódulos ya reportados, así como ganglios pretraqueales y mediastinales con eje corto de 7 mm. Se inicia tratamiento con CHOP-R con respuesta clínica favorable.

Conclusiones: los linfomas primarios de pulmón se caracterizan por su curso indolente y la dificultad del diagnóstico. Los LNH de células grandes se caracterizan por manifestarse como masas en estudios de imagen. Los factores pronósticos no están bien establecidos, con una supervivencia general de 56% a largo plazo. Es conocida la asociación de linfoma no Hodgkin en los pacientes con síndrome de Sjögren, especialmente Linfomas tipo MALT de bajo grado que generalmente se encuentran localizados en las glándulas salivales, ya que mantienen elevado el factor estimulador de células B. Sin embargo, están reportados los LNH difusos de células grandes y linfomas nodales. El tratamiento con rituximab como monoterapia no representa un manejo ideal para el manejo de enfermedad linfoproliferativa asociada a síndrome de Sjögren, por lo que su uso en combinación con agentes citotóxicos en linfomas agresivos es más efectivo aunque no existen estudios que lo corroboren.

A1187

Enfermedad de Castleman en un paciente con osteogénesis imperfecta: presentación de un caso

Martínez-Hernández RA,¹ Cuevas-Escamilla JE,¹ Alemán-García A,¹ Salinas-Treviño JA¹

¹ Hospital General Ciudad Victoria.

Antecedentes: la osteogénesis imperfecta es una enfermedad del tejido conectivo, con fenotipo variable, del cual depende el pronóstico, aunque no se ha encontrado una asociación directa con enfermedades malignas, existen reportes de neoplasias de tejido óseo, y tejido no relacionado (carcinoma de mama y ovario), y considerando la relación con el microambiente hematopoyético (leucemia, linfoma, mieloma). La enfermedad de Castleman (EC) es un trastorno linfoproliferativo no neoplásico con dos variantes clínicas: unicéntrica y multicéntrica; y tres histopatológicas hialina-vascular, plasmocítica y mixta. El tratamiento en el caso de la enfermedad multicéntrica, se basa en quimioterapia con esquemas utilizados para tratamiento de linfomas (CHOP, CVP, rituximab, esteroides).

Objetivo: descripción de un caso y revisión de la bibliografía.

Material y método: paciente masculino de 20 años de edad con antecedente de osteogénesis imperfecta, múltiples fracturas en la infancia. Acude por síndrome anémico, pérdida ponderal, sin adenopatía palpable, hepatomegalia y esplenomegalia. Paraclínicos: anemia hipocrómica microcítica, azoados y pruebas de función hepática normales, proteínas 10 mg/dL, albúmina 2.3 mg/dL. Ferritina sérica 10, hierro sérico 15. Ultra-

sonido abdominal con dos nódulos peritoneales de 4.6 x 3.7 cm en flanco izquierdo. Aspirado de médula ósea: serie mieloide y eritroide normales, células plasmáticas 8%; electroforesis de proteínas con pico policlonal. Se realiza biopsia de adenopatía de 4 x 2.5 x 1.5 cm, compatible con EC variedad plasmocítica.

Resultados: la quimioterapia se inició con esquema R-CVP21 (día 1 rituximab 375 mg/m², ciclofosfamida 750 mg/m², vincristina 1.4 mg/m²; prednisona 60 mg/m² días 1 a 5) por cinco ciclos, sin complicaciones y sin nuevos eventos de fracturas. El paciente presente evolución satisfactoria, disminución de proteínas séricas, normalización de hemoglobina, y la tomografía de abdomen muestra disminución de adenopatía 90%.

Conclusiones: los síntomas y la adenopatía remitieron con el esquema de quimioterapia R-CVP21. No se encontraron reportes previos de osteogénesis imperfecta y EC. La osteogénesis imperfecta se asocia con pérdida o mutación en los genes COL1A1 o COL1A2 localizados en los cromosomas 17q21.31-q22 y 7q22.1 respectivamente. En la EC se ha encontrado con poca frecuencia alteraciones citogenéticas, algunas reportadas son t(1;6)(p11;p11), del(7)(q21q22) y del(8)(q12q22) en un caso, y otro con t(7;14)(p22;q22). No contamos con estudios genéticos en nuestro paciente. Es poco probable que la alteración común en el cromosoma 7 pudiera establecer una relación causal, pero tomando en cuenta la importancia del microambiente medular y el colágeno como componente de la misma (Choi y su grupo) hace relevante buscar alguna asociación en otros casos.

A1192

Infección por citomegalovirus como causa de pancitopenia en un paciente con linfoma no Hodgkin e infección por VIH

Maldonado-López CDJ,¹ Hernández-Redondo DHM,¹ Candelaria-Hernández DMG,¹ Labardini-Méndez JR¹

¹ Instituto Nacional de Cancerología-Universidad Nacional Autónoma de México.

Antecedentes: el virus de inmunodeficiencia humana (VIH) infecta varias células, incluyendo linfocitos T CD4+ y CD8+, monocitos y células dendríticas. Deteriorando el sistema inmune y reduciendo las células de memoria (CD4+), importantes para el mantenimiento de los linfocitos T CD8+ de memoria. Las neoplasias en estos pacientes son resultado de disminución en inmunovigilancia contra el virus y células tumorales infectadas por el virus. Los linfomas que frecuentemente se desarrollan en orden de frecuencia son: linfoma difuso de células grandes B, linfoma de Burkitt, linfoma asociado a serosas, linfoma plasmablastico y linfoma de Hodgkin. La infección por citomegalovirus representa un importante riesgo de salud en pacientes inmunocomprometidos. La mayoría de los pacientes infectados con VIH son seropositivos a citomegalovirus, siendo el citomegalovirus un potencial cofactor que influencia la progresión de la enfermedad. El citomegalovirus escapa a la inmunovigilancia y se mantiene latente; infecta monocitos, células endoteliales, músculo liso, fibroblastos, neuronas, neutrófilos y hepatocitos.

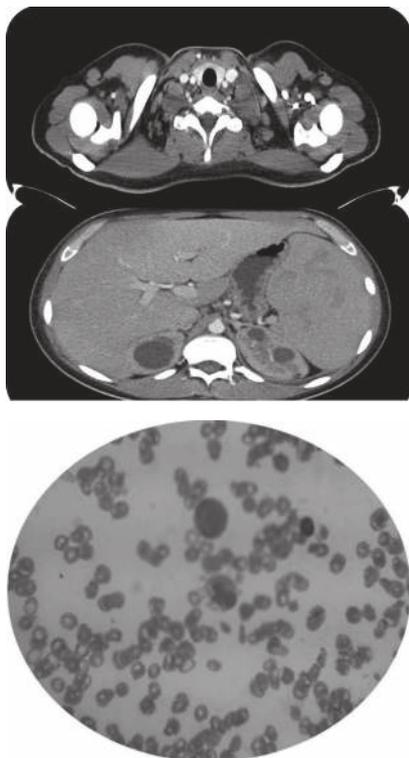
Objetivo: presentación de paciente con diagnóstico de linfoma difuso de

células grandes B, infección por VIH y pancitopenia persistente posterior a quimioterapia.

Resultados: paciente masculino de 22 años con diagnóstico de VIH en 2008, inició tratamiento antiretroviral en junio de 2012, progresión a SIDA C3, con recuento de CD4 381 células/mm³ y carga viral 187867 copias. En mayo presentó cefalea, cansancio, fiebre, diaforesis nocturna, disnea, taquicardia, pérdida de peso de 10 kg en dos semanas, adenopatía cervical derecha y submandibulares izquierdas. La biopsia de ganglio linfático cervical izquierdo reportó linfoma difuso de células grandes, inmunohistoquímica: CD138, MUM-1, lambda y EBER positivos, CD10, LMP-1 y Kappa negativos, llegando a conclusión diagnóstica de variedad plasmablastico. Laboratorios iniciales: leucocitos 4700/mm³, hemoglobina 8.3 g/dL, hematocrito 25.9%, VCM 25.9 fL, CMHC 31.8 g/dL, plaquetas 80000, CD4 366/mm³, biopsia de hueso con celularidad 20%, daño tóxico y plasmocitosis. Inició tratamiento con R-CHOP, persistiendo con fiebre. Valorado por Oftalmología por disminución en agudeza visual y epifora, se encontró en fondo de ojo exudados blandos dispersos bilaterales, hemorragia en flama en arcada temporal inferior, diagnóstico de retinitis pb por citomegalovirus. Se inició tratamiento con ganciclovir. Con corrección de la pancitopenia 48 horas posteriores de inicio del antiviral y desaparición de la fiebre. Se continuó tratamiento hasta completar 8 ciclos de R-CHOP.

Conclusiones: la infección por citomegalovirus contribuyó al cuadro de pancitopenia y fiebre, atribuido únicamente al linfoma, al dar tratamiento incrementaron líneas

hematopoyéticas. Buscar en pacientes con VIH y linfoma, infección asociada con citomegalovirus que puede estar enmascarada.



A1195

Linfoma extranodal de células asesinas naturales tipo nasal: informe de siete casos y tratamiento con protocolo modificado Smile en el Hospital General María Ignacia Gandulfo de Comitán, Chiapas

Nájera-Luengo A¹

¹ Secretaría de Salud.

Antecedentes: el linfoma NK/T, es una variedad extranodal de linfomas no Hodgkin sobre expresan la proteína p53 supresor de tumores en relación con infección por el virus de Epstein-Barr (VEB). prevalencia en países asiáticos. origen en la cavidad nasal (85%) pero puede presentarse en otros

sitios. tratamiento controvertido. en la actualidad no existe un esquema de tratamiento estándar.

Objetivo: evaluar eficacia y toxicidad del protocolo para linfomas NK/T

Material y método: estudio realizado en el servicio de hematología del HGMIG, Agosto del 2011 a Diciembre del 2012. Se incluyeron siete pacientes con dx de Linfoma NK/T, por criterios de la OMS, confirmado por inmunohistoquímica y TAC. no se realizo PCR para VEB, por razones económicas. Se utilizo esquema SMILE (protocolo original) dexametasona 40 mg x m² sc 1 a 3, metotrexato 1 g/m² sc un día, con rescate con ácido folínico, etopósido 150 mg/m² 1 a 2, asparaginasa 10,000 mil UI cada 48 horas por 5 días. Filgastrim 300 mcg cada 24 horas 3 días, Se modifico dosis de metotrexato, etopósido, sin escalarlo y se obvio la ifosfamida. A todos los pacientes previo a cada ciclo BH, QS, PFH, TP, TTPA, fibrinógeno, amilasa y lipasa sérica y cultivos del área involucrada. El protocolo fue autorizado por el comité de ética del hospital. Total de seis ciclos de forma mensual.

Resultados: total de 7 pacientes, 4 hombres y 3 mujeres, edad de 19 a 77 años. Paciente No. 4 embarazo de 31.2, se realizo cesárea por oligohidramnios y SFA, y posterior concluyo protocolo. Paciente 2, diabético tipo 2, suspendió asparaginasa en el segundo ciclo, elevo amilasa y lipasa, abandono tratamiento en el cuarto ciclo por razones económicas. Paciente 3, antecedente de cáncer de estomago, recibió dos ciclos, enfermedad progreso. Pacientes 5 y 7 diagnosticados y tratados en otra institución con CHOP en ocho ciclos. Con AT al momento de iniciar el

protocolo. La toxicidad hematológica fue G-I,II. Al igual que la toxicidad hepática, valorado por la OMS para todos. No se presento disminución de fibrinógeno ni alargamientos del TP, TTPA. Al final del 6to ciclo TAC de macizo facial la cual no demostró AT en ninguno de ellos.

Conclusiones: incidencia alta, superior a la bibliografía. Protocolo factible con baja toxicidad comparado con esquema original, y superior al esquema CHOP. Diabéticos, contraindicado asparaginasa, requiere evaluaciones futuras con mayor número de pacientes para determinar las tasas de recaída y supervivencia libre de enfermedad.

A1196

Linfoma de Hodgkin e infección por *Mycobacterium tuberculosis* en el sistema nervioso central. Reporte de un caso en el Instituto Nacional de Cancerología

Urbalejo-Ceniceros VI,¹ Rivas-Vera S,¹ Pérez-Camargo DA¹

¹ Instituto Nacional de Cancerología.

Antecedentes: el linfoma de Hodgkin es una neoplasia de células B caracterizada por la presencia de células de Reed Sternberg. Se ha informado que el cáncer incrementa el riesgo de tuberculosis (TB), especialmente durante el tratamiento, por el uso de nuevas modalidades de tratamiento como análogos de purinas, anticuerpos monoclonales y trasplante. La incidencia de tuberculosis en México es de 18,986 casos en el 2011, la mayoría asociados a DM2 y SIDA.

Objetivo: reportar un caso de tuberculosis en un paciente con linfoma de Hodgkin tratado con quimioterapia, en quien se sospechaba recaída.

Caso clínico: paciente masculino, de 52 años de edad que en junio de 2011 inició con pérdida ponderal, astenia, adinamia, diaforesis nocturna, nicturia. Primera vez INCan el 12-03-12. EF: ECOG: 1, conglomerados ganglionares cervicales nivel VI y VII, axilares hasta de 5 cm, hepatomegalia de 1 cm, esplenomegalia de 3 cm. Serología para VIH y hepatitis B y C negativos. Combe +. TAC: conglomerados ganglionares niveles VI y VII, axilares (5 cm), mediastinales (6.4 cm), sub carinales (4 cm), mesentéricos (11 cm), retroperitoneales (8 cm), hepatoesplenomegalia, bazo con múltiples lesiones hipodensas, Biopsia de retroperitoneo: linfoma de Hodgkin clásico, Esclerosis Nodular, CD-15, CD-30, Fascina y EBER positivos. Se concluyó: LH EN, EC:IIIS, IPS 3. Recibió 6 ciclos de ABVD (19.04.12

al 29.11.12). El PET-CT final reportó persistencia de actividad metabólica paratraqueal (SUVmax:4.3), paracardíaca (SUVmax 2.1), retrocraurales (SUVmax 3.4) y una masa tumoral hipodensa adyacente a la próstata. La biopsia de próstata reportó: prostatitis granulomatosa. Se consideró progresión, ESHAP como segunda línea. Cursó con cefalea intensa, se realizó punción lumbar para descartar infiltración del SNC; reportó hipoglucoorraquia, hiperproteínorraquia, citopatológico, abundantes polimorfonucleares y mononucleares. Se descartó infección por toxoplasma, TORCH, criptococo, cisticerco. La resonancia magnética de cráneo: ocho lesiones supratentoriales cortico-subcorticales dispersas en pedúnculo cerebral derecho, edema perilesional, de aspecto nodular vesicular con centro hipodenso y realce

anular posterior al contraste. Cultivo de LCR: *Mycobacterium tuberculosis*. Inició tratamiento intensivo con antifímicos con mejoría clínica. La resonancia magnética de control a un mes de terapia: disminución de edema perilesional.

Conclusiones: la tuberculosis es una complicación rara relacionada a quimioterapia. Se ha informado de un mayor número de casos en pacientes inmunosuprimidos (VIH, postrasplante). En nuestro caso, es interesante el desarrollo de esta complicación apenas al término de una primera línea de quimioterapia y más aún, en el sistema nervioso central y confirma la importancia de descartar otras causas de adenopatías en pacientes con linfoma para evitar darles quimioterapia cuando se trata de padecimientos infecciosos.

MEDICINA TRANSFUSIONAL

Presentaciones orales

A1061

Hiperparatiroidismo secundario inducido por plaquetoaféresis en donadores, como resultado de la quelación de los cationes divalentes por el citrato

Zapata-Canto NP,¹ Tolentino-Dolores M,² Barbosa-Ibarra A,³ Volkow-Fernández P,⁴ Labardini J,⁵ Zamora-Sánchez L,³ Alonso-López A,³ Rivas-Pichón E,³ Buendía-Gómez L,³ Damián-Yañez D,⁶ Angel-Ortiz C,⁶ Samano-Samano R,² Morales R,² Schnaas L,² Sánchez-Guerrero S³

¹ Instituto Nacional De Cancerología.

² Departamento de Nutrición Clínica, Instituto Nacional de Perinatología.

³ Departamento de Banco de Sangre, Instituto Nacional de Cancerología.

⁴ Departamento de Infectología, Instituto Nacional de Cancerología.

⁵ Departamento de Hematología, Instituto Nacional de Cancerología. *

⁶ Laboratorio Clínico, Instituto Nacional de Cancerología.

Antecedentes: la aféresis es un método eficiente para coleccionar productos sanguíneos específicos, como plaquetas, leucocitos, plasma y células madre. Sus ventajas incluyen: procedimiento estandarizado, con productos de alta calidad, y mayor fre-

cuencia de recolección. Sin embargo, se acompaña, usualmente de cambios metabólicos agudos (especialmente en las concentraciones de calcio y magnesio séricos), debidos a la infusión de citrato durante todo el procedimiento.

Objetivo: comparar las concentraciones séricas de calcio (Ca), magnesio (Mg), zinc (Zn), cobre (Cu) y hormona paratiroidea (PTH), previo y posterior a la donación de plaquetas por aféresis en los donadores y correlacionar estos niveles con los síntomas que los donadores, pudieran experimentar durante el procedimiento.

Material y método: estudio prospectivo, incluyeron 105 donadores sanos de plaquetoaféresis, que acudieron a donar al Instituto Nacional de Cancerología. Todos los procedimientos se realizaron con un separador Amicus. Niveles séricos basales y posterior al procedimiento de PTH, calcio, magnesio, zinc y cobre fueron medidos mediante los siguientes métodos: potenciometría de ion selectivo (Ca, Mg); calcio ionizado, Radiometer Medical Aps; absorción atómica por flama (Cu, Zn), fase sólida de dos sitios de quimioluminiscencia (PTH). En caso de reacciones adversas, se tomó inmediatamente una muestra de sangre para el análisis de las concentraciones de hormona y minerales. Tratamos de correlacionar la dieta y las reacciones adversas

con los niveles séricos previamente mencionados. El análisis estadístico se realizó por chi cuadrada, prueba t- student, U de Mann-Whitney y ANOVA. Este protocolo fué aprobado por el comité científico y de ética del Instituto. El consentimiento informado se obtuvo de cada donador previo al procedimiento de donación de plaquetoaféresis.

Resultados: se incluyeron 105 donadores consecutivos en el estudio de junio 28- julio 27 de 2012. Total 68 hombres y 37 mujeres. Media de edad de 31 años (rango 18-56 años). Niveles séricos de PTH, Ca, Mg, Zn y Cu se muestran en la tabla 1. No encontramos cambios estadísticamente significativos entre aquellos donadores que ingirieron dietas ricas en Ca de los que no.

Conclusiones: el estado de hiperparatiroidismo secundario, inducido durante la plaquetoaféresis, resultado por la quelación del Ca y Mg. Demostramos que el Zn también es quelado por el citrato. Estos resultados, demuestran la urgencia de dar seguimiento a estos cambios metabólicos, así mismo dar seguimiento a los donadores con densitometrías óseas, en orden de asegurar que la frecuencia de la infusión crónica del citrato durante la plaquetoaféresis no se convierta a largo plazo en riesgo de osteopenia y osteoporosis.

		basal	Subsecuente	p
PTH	Pre	42 ± 18	52 ± 19	0,033 ^a
	post	124 ± 45	122 ± 41	0,868 ^a
Zinc	Pre	952 ± 184	1093 ± 964	0,508 ^b
	post	464 ± 73	514 ± 159	0,153
Calcio	Pre	9,5 ± 0,5	9,2 ± 0,4	0,039 ^a
	post	8,3 ± 0,4	8,0 ± 0,6	0,037 ^a
Magnesio	Pre	2,1 ± 0,1	2,2 ± 0,1	0,009 ^a
	post	1,8 ± 0,1	1,9 ± 0,1	0,066 ^a
Cobre	Pre	1286 ± 376	1019 ± 263	0,110 ^a
	post	797 ± 118	882 ± 193	0,052 ^a

A1108**Estudio molecular en la isoimmunización concurrente al antígeno plaquetario HP15A y al antígeno eritrocitario RHD**

Rosenfeld-Mann DEC F,¹ Baptista-González D HA,² Trueba-Gómez Q R,⁴ Coeto-Barona B GC,³ Bouchan Valencia MC P⁴

¹ Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinosa de los Reyes.

² Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinosa de los Reyes-Médica Sur.

³ Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinosa de los Reyes-Escuela Nacional de Perinatología.

⁴ Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinosa de los Reyes-Escuela Nacional de Ciencias Biológicas, Instituto Politécnico Nacional.

Antecedentes: la manifestación simultánea de la trombocitopenia materna aloimmune y la isoimmunización al RhD, tiene retos particulares en su diagnóstico y tratamiento con impacto adverso significativo en el pronóstico perinatal.

Objetivo: presentar el estudio molecular en una pareja con presentación simultánea de aloimmunización a antígenos HPA y RhD.

Material y método: se trata de una pareja, mujer de 30 años de edad, grupo sanguíneo A1 RhD negativo, r/r y cónyuge de 32 años, O RhD positivo, R1/R2; originarios de Veracruz y Michoacán respectivamente, sin antecedentes patológicos personales. Tres embarazos, el primero, aborto en el primer trimestre, el segundo y tercero con muerte neonatal temprana,

ambos casos con hidrops, síndrome hemorrágico y purpúrico desde el nacimiento. El primer hermano falleció a los 17 días y el segundo a las 4 horas de vida. En ambos padres se identificó el fenotipo Rh mediante hemaglutinación en tubo. En la madre se efectuó estudio serológico para anticuerpos antiplaquetarios y en ambos el estudio molecular para antígenos plaquetarios (IDHPA, Progenika, Biopharma, Spain) y genotipo para sistemas eritrocitarios RHD negativo, RHCDE, Kell, Kidd, Duffy y otros sistemas (Red-Cell EZ type D negative, Red-Cell EZa type CDE, Red-Cell type ID Rare, Red-Cell type ID KDK, GTI Diagnostic, USA).

Resultados: se identificó en la madre con isoimmunización con anti-D 1:8 y anticuerpos antiplaquetarios isoimmune anti-HLA-I IgG. En la genotipificación plaquetaria se detectaron los antígenos plaquetarios HPA1 hasta el HPA11m con diferencias en HPA15a presente en el cónyuge y ausente en la esposa (cuadro). La genotipificación eritrocitaria para ella es: RHD deleído/RHD delido, RHccee, Kk, Dia-/b+, Wra-/b+, Coa, Dob, Fyab, Lua-/Lub+, Yta+/b-; mientras que el esposo: RHD/RHD, RHCcEe, kk, Coab, Doa, Dia-/b+, Wra-/b+, Fyanull, Lua-/Lub+, Yta+/b.

Conclusiones: la genotipificación permitió demostrar la isoimmunización simultánea al antígeno plaquetario HPA 15a y al antígeno eritrocitario RhD. Es el primer caso reportado en México de anti-HPA 15 A asociado a trombocitopenia aloimmune. El estudio serológico y molecular ayuda a establecer los criterios pronóstico para el futuro reproductivo de la pareja.

Presentaciones orales

A1024**Evaluación de la prescripción inadecuada de transfusión sanguínea en un hospital de referencia del noreste de México**

Cantú-Rodríguez OG,¹ Sánchez-Cárdenas M,¹ Gutiérrez-Aguirre CH,¹ Jaime-Pérez JC,¹ González-Llano O,¹ Mancías-Guerra MDC,¹ Hawing-Zárate JA,¹ Gómez-Almaguer D¹

¹Hospital Universitario, UANL.

Antecedentes: la transfusión de hemocomponentes es considerado un procedimiento seguro aunque las reacciones transfusionales, así como el riesgo de procesos infecciosos que conlleva cada evento no pueden ser evitados totalmente. Además de esto, los costos que genera y la limitada disponibilidad de donadores, hacen crucial utilizar cada unidad de manera óptima. La adecuada indicación de las transfusiones en diferentes estudios muestra información muy variable según el tipo de institución hospitalaria y la zona geográfica en la que se realiza.

Objetivo: este estudio, busca determinar la frecuencia con que la prescripción de unidades de paquete globular cumple con las guías actuales y la variación de tal indicación en diferentes salas del hospital.

Material y método: con base en el registro del Banco de Sangre del Hospital, se obtuvo información de las unidades de paquete globular transfundidas en el periodo comprendido entre noviembre de 2009 y agosto de 2011 en las salas de Medicina Interna, Cirugía, Ginecología y Obstetricia y Traumatología. Mediante la revisión del expediente clínico se determinó si

la indicación médica del evento transfusional, se apegaba o no a las guías actuales de la Asociación Mexicana de Medicina Transfusional (AMMTAC).

Resultados: se registró la transfusión de 1034 unidades de paquete globular, en 356 pacientes. El 30.7% (n=317) de ellas no contaban con una justificación válida de administración. Según las indicaciones de las guías de la AMMT, la anemia sintomática constituyó la categoría más frecuente (56.8%). El departamento de Medicina Interna, obtuvo la menor tasa de unidades sin indicación justificada (19%), mientras que Cirugía General obtuvo la tasa más alta, (44.0%) (RM de 3.3 (IC 2.4-4.7; p=<.001 para el uso de unidades sin justificación) seguido de Traumatología (36.9%) y Ginecología y Obstetricia (35.1%). El valor de hemoglobina basal media previo a la transfusión en el grupo con indicación apropiada fué de 6.7 g/dL (DE 1.35), en contraste al grupo sin justificación, 8.2g/dL (SD 2.4) (p=<.001). En la hemoglobina postransfusión, tanto en el grupo con uso adecuado, como en el uso inadecuado se encontró diferencia significativa en relación a los valores de hemoglobina previos al evento transfusional (p=<.001).

Conclusiones: en nuestro hospital la indicación de transfusión es mejor que en otros centros de latinoamerica sin embargo algunas áreas tienen importante uso inadecuado particularmente Cirugía General y en menor medida Traumatología y Ginecología, esto deberá ser sujeto de mayor capacitación del personal médico y de enfermería que podrían reflejarse en mejor uso de este recurso.

A1056**Interpretación del control microbiológico de los hemocomponentes y de células progenitoras hematopoyéticas en el Instituto Nacional de Cancerología (INCAN)**

Sánchez-Guerrero SA,¹ Hernández-López A,¹ Hernández-Alcántara AE,¹ Barbosa-Ibarra AA,¹ Velázquez-Acosta C¹

¹Instituto Nacional de Cancerología.

Antecedentes: la contaminación bacteriana se identificó en 1939, señalando que ésta provenía de la piel del donador. Desde entonces se ha pretendido mantener la esterilidad de los productos como parte del control de calidad; sin embargo, no siempre se logra.

Objetivo: informar el manejo que damos a los componentes sanguíneos y a las células progenitoras hematopoyéticas (CPH) contaminados con gérmenes infecciosos en el banco de sangre del Instituto Nacional de Cancerología (INCan).

Material y método: análisis retrospectivo del control microbiológico de los hemocomponentes incluyendo las CPH obtenidos en el INCan. Los cultivos se realizaron mediante el sistema Bactec Fx (Becton Dickinson USA) y su identificación por el método Phoenix (Becton Dickinson, USA).

Resultados: se analizaron los siguientes hemocomponentes: 425 concentrado eritrocitario [CE] de los cuales ninguno resultó contaminado; 425 plasmas frescos congelados [PFC] con 2 unidades contaminadas (0.47%); 64 concentrados plaquetarios [CP] con uno contaminado (1.56%) y

39 aféresis plaquetaria (AFP) con cero contaminaciones de enero de 2008 a agosto de 2012. Asimismo 366 unidades de CPH obtenidas con 21 (5.73%) contaminadas desde enero de 2009 a septiembre de 2012. Los gérmenes aislados fueron mayoritariamente *S epidermidis* pero tuvimos 2 unidades con *S aureus*.

Conclusiones: a los PFC y CP en los que se detectaron microorganismos dimos destino final a todos los componentes de ese donador (CE, PFC y CP). En las CPH que desarrollaron microorganismos solo se dio destino final a las unidades contaminadas con *S aureus*, *A caviae* y bacilos gramnegativos no fermentador; en las demás unidades se determinó, por parte del Comité de Trasplantes del INCAN, utilizarlas por considerarlas un producto valioso para nuestros pacientes aunque todos ellos recibieron tratamiento antimicrobiano según la sensibilidad del microorganismo contaminante sin que hubiera complicaciones. Nuestra frecuencia de contaminación es similar a la informada en la literatura. Cada hospital debe verificar, mediante su sistema de hemovigilancia, el control microbiológico que establece la NOM a las unidades de sangre, controlar la asepsia durante la flebotomía y verificar la idoneidad de los antisépticos. Con las CPH, diseñarán políticas para el manejo de las unidades contaminadas.

A1066

Correlación entre las concentraciones de ferritina sérica y la cantidad de transfusiones en pacientes con enfermedades hematológicas

Flores-Jiménez JA,¹ Saldaña-Vázquez R,¹ Ceballos-López AA,¹ Gutiérrez-

Aguirre CH,¹ Cantú-Rodríguez OG,¹ Gómez-Almaguer D¹

¹ Universidad Autónoma de Nuevo León.

Antecedentes: la sobrecarga de hierro se ha vinculado con toxicidad a diferentes órganos y con susceptibilidad a procesos infecciosos. La hemosiderosis es una de las complicaciones frecuentes de diversas patologías hematológicas que por su naturaleza requieren varias transfusiones de eritrocitos. El acúmulo de hierro puede causar lesiones en hígado, páncreas y corazón, entre otros. Cada transfusión aporta aproximadamente 200 mg de hierro heme. El excedente de hierro se deposita como la forma almacenada de ferritina.

Objetivo: determinar los niveles de ferritina sérica en pacientes con enfermedades hematológicas que requieren transfusiones de eritrocitos.

Material y método: se analizaron retrospectivamente expedientes de

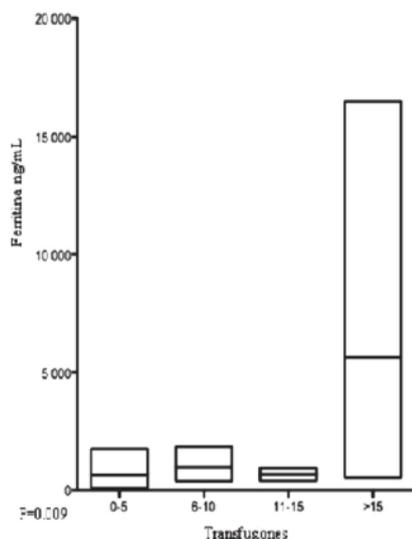
pacientes de enero 2010 a diciembre 2011. Se incluyeron aquellos que tenían mediciones séricas de ferritina por inmunoensayo. Se consideró como valor normal de ferritina 10-154 ng/mL. Se clasificaron los pacientes de acuerdo al número de transfusiones recibidas: grupo 1 (0-5), grupo 2 (6-10), grupo 3 (11-15) y grupo 4 (>15). Se buscó correlación entre sexo del paciente, edad, número de transfusiones, nivel de ferritina, enfermedad de base y tipo de tratamiento recibido.

Resultados: se incluyeron 106 pacientes con 119 mediciones de ferritina sérica. De estas mediciones 46.2% (55) se encontraban en niveles >200 ng/mL. Estas 55 mediciones de ferritina corresponden a 48 pacientes, 52.1% hombres y 47.9% mujeres, con una mediana de ferritina basal del grupo total fue de 939.7 ng/mL (202.1-16,500), sin diferencia por sexo p=0.59. La edad media fue de 38.5 (DE± 22.7 años). En la Tabla 2 se

Diagnóstico	Mediana (ng/mL)	Mínimo (ng/mL)	Máximo (ng/mL)
Anemia aplásica	2082.27	405	8357
Síndrome mielodisplásico	4501.35	905	16500
Talasemia	517.21	202	1472
Esferocitosis	403.00	271	765
Anemia de enfermedad crónica	421.79	104	788
Anemia ferropénica	814.97	815	815
Anemia de Fanconi	3400.00	3400	3400
Anemia sin especificar	1760.72	894	2598
Malignidad	1248.89	215	1601
Otro	520.73	202	6942
Drepanocitosis	1293.00	1293	1293
Total	939.76	104	16500

muestran los diagnósticos. La mediana de ferritina basal del grupo total fue de 939.7 ng/mL (rango 202.1-16,500). De los 48 pacientes 24 (50%) tenían niveles de ferritina >1,000 ng/mL y sólo siete recibieron deferasirox. La media de ferritina basal en el grupo 1 fue de 792.86 (DE ±587), grupo 2 1010.36 (±720), grupo 3 694.92 (±394) y grupo 4 667.44 (±5315), encontrando una diferencia significativa intergrupo con una p=0.009 (Figura). En el análisis *pos hoc* se encontró que hubo diferencia entre la media de ferritina basal únicamente entre el grupo 1 y el grupo 2 con una p=0.01. Se determinó además que la media de ferritina basal sigue un aumento lineal en relación a los grupos de acuerdo a el número de transfusiones recibidas (p=0.009).

Conclusiones: es necesario monitorizar periódicamente las concentraciones de ferritina en pacientes que hayan recibido más de 10 transfusiones de eritrocitos para detectar y prevenir las complicaciones de la hemosiderosis instalando una terapia oportuna de quelación.



A1114
Experiencia con G-CSF biosimilares para movilización de CD34+ de células hematoprogenitoras en sangre periférica: estudio en un centro de hematología

Valdés-Galván MJ,¹ Cepeda-Cepeda MG,¹ Salazar-Riojas R,¹ Méndez-Ramírez N,¹ Reyes-López MA,¹ Ceballos-López AA,¹ Flores-Jiménez JA,¹ Jaime-Pérez JC,¹ Gómez-Almaguer D¹

¹Departamento De Hematología Centro Universitario Contra El Cáncer UANL.

Antecedentes: existen múltiples variables para el éxito de la movilización y recolección de células hematoprogenitoras (CHP) como: la cuenta basal de leucocitos y CD34+, el sexo, edad de los donantes, así como la dosis y esquema del factor estimulador de colonias de granulocitos (G-CSF). La OMS define como producto biosimilar o bioterapéutico a un producto similar en calidad, seguridad y eficacia al producto de referencia. Los G-CSF biosimilares tienen mayor disponibilidad y costo reducido y aunque existen estudios sobre seguridad y su eficiencia en movilización de CHP aun está siendo estudiada.

Objetivo: conocer la eficiencia de la estimulación con G-CSF biosimilares respecto a la cantidad de células hematoprogenitoras CD34+ recolectadas en el Centro Universitario contra el Cáncer de la UANL durante el año 2012.

Material y método: estudio retrospectivo de datos de 78 de donadores que se sometieron a estimulación con diferentes marcas de G-CSF biosimilares (Filatil®, Inmunef®) con un esquema de movilización de 10 µg/kg

durante cuatro días vía subcutánea y posterior recolección en el quinto día, procesando 4 volemias en promedio utilizando el separador celular COBE Spectra.

Resultados: se observó que 63% fueron trasplantes autólogos, 23% alogénicos y 14% haploidenticos. El 62% fueron hombres y 38% mujeres. El 19% fueron menores de 15 años. Se requirió un catéter en 55% de los casos. La media del recuento previo de leucocitos/µL, porcentaje de mononucleares y la cosecha de CD34+/µL en autólogos fue 21,140/µL, 23.58% y 4,827/µL, y en alogénicos 56,693/µL, 19.51% y 4,003/µL. En autólogos la media de CD34/kg fue 9.0x10⁶ y para alogénicos de 10.8x10⁶; cuatro pacientes del grupo de autólogos requirieron dos recolecciones para obtener el mínimo de 2x10⁶/kg y en alogénicos únicamente un donador con diferencia de 60 kg con el receptor requirió 2 recolecciones para obtener el mínimo de 3x10⁶/kg

Conclusiones: la movilización de CHP de sangre periférica con los G-CSF biosimilares estudiados obtuvo la cantidad requerida de células CD34+ para efectuar el trasplante en ambos grupos de donadores, además de una reducción considerable en costos.

A1149
Genotipificación de diversos grupos sanguíneos en donadores recurrentes. Primer reporte

Trueba-Gómez R,¹ Baptista-González DHA,¹ Rosenfeld-Mann DF,¹ Ibarra-Zúñiga QLA,² Bouchan-Valencia MECP,¹ Coeto-Barona BGC¹

¹ Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinosa de los Reyes.

² Fundación Medica Sur.

Antecedentes: los problemas clínicos asociados con la incompatibilidad de grupos sanguíneos, por embarazo o transfusión, se han evaluado mediante la identificación serológica de los antígenos eritrocitarios. Debido al alto costo o baja disponibilidad comercial de los hemoclasificadores se ha propuesto la identificación de estos antígenos a través de la genotipificación.

Objetivo: desarrollar una estrategia molecular para la identificación de los principales alelos de algunos sistemas sanguíneos. Determinar la frecuencia alélica, evaluar la concordancia fenotípica y genotípica para cada grupo de alelos.

Material y método: diseño transversal, donadores de sangre recurrentes del servicio de Banco de Sangre Médica Sur. Se determinaron los fenotipos para los grupos ABO, Rh, Fy, Jk, Dia, k, MN, S, Le y P1. A partir de muestras de sangre con

EDTA se obtuvo DNA genómico para realizar la genotipificación de los alelos de grupos sanguíneos LU*A, LU*B, K*, k*, KP*A, KP*B, FY*A, FY*B, FY*X, FY*0, JK*A, JK*B, DI*A, DI*B, WR*A, WR*B, YT*A, YT*B, DO*A, DO*B, CO*A, CO*B, KN*A y KN*B mediante la metodología PCR-SSP en gel de agarosa al 2% de marca comercial (Red Cell EZ Type® KDK y Rare ID, GTI DIAGNOSTICS, WI, USA).

Resultados: se incluyeron 289 donadores recurrentes, 255 (88.2%) RhD positivo y 34 (11.8%) RhD negativo. Las frecuencias fenotípicas encontradas de los diferentes grupos sanguíneos fueron para O 57.5, A 32.9, B 8.3 y AB 1.3%; de Fya+b- 29.5, Fya+b+ 46.4, Fya-b+ 23.8 y Fya-b- 0.3%; Jka+b- 23.9, Jka+b+ 47.8, Jka-b+ 28.0 y Jka-b- 0.3%; Dia+ 8.0% y 92% para Dia-, k+ 99.7 y 0.3% para k+; M+N- 39.1, M+N+ 50.2 y M-N+ 10.7%, S+ 57.4% y 42.6% S-, Lea+b- 9.0, Lea+b+

0.7, Lea-b+ 72.0% y Lea-b- 18.3; para el P1+ 78.6% y P1- 21.4%. Para este primer reporte presentamos la genotipificación de los sistemas Duffy, Kell y Kidd realizada en 96 donadores, encontrando las frecuencias alélicas de 0.580 para FY*A, FY*B de 0.400 y FY*0 de 0.020, para Kell 0.083 K* y k* 0.917. En Kidd 0.487 y 0.516 para los alelos A y B respectivamente. Actualmente podemos determinar la concordancia entre fenotipo y genotipo de 96 donadores evaluados para los sistemas Duffy y Kidd encontrado para Fya+ 78.1%, Fyb+ 93.8%, Jka+ 91.7% y Jkb+ 93.8%.

Conclusiones: la baja concordancia entre fenotipo y genotipo se explica por la gran cantidad de polimorfismos, derivada de la mezcla génica de la población estudiada. Debido que el método propuesto tiene mayor rendimiento diagnóstico, deberá ser sujeto a validación mediante herramientas apropiadas.

TRASPLANTES

Presentaciones orales

A1014

La cantidad de células alogénicas CD34 viables trasplantadas tiene relación con la enfermedad de injerto contra huésped

Ruiz-Argüelles GJ,¹ Tenorio-Rojo A,² Rodríguez-Morales U,³ Zamora-Ortiz G,⁴ Velázquez-Sánchez de Cima S,⁵ González-Cortés A,⁶ Ruiz-Delgado GJ⁷

¹ Centro de Hematología Y Medicina Interna. Clínica Ruiz. Laboratorios Clínicos De Puebla., Universidad Popular Autónoma Del Estado De Puebla. Universidad de las Américas Puebla.

² Centro de Hematología y Medicina Interna. Clínica Ruiz. Universidad de las Américas Puebla.

³ Universidad Popular Autónoma del Estado de Puebla.

⁴ Centro de Hematología y Medicina Interna. Clínica Ruiz. Universidad de las Américas Puebla.

⁵ Centro de Hematología y Medicina Interna. Clínica Ruiz. Universidad Popular Autónoma del Estado de Puebla.

⁶ Laboratorios Clínicos de Puebla. Clínica Ruiz. Universidad Popular Autónoma del Estado de Puebla.

⁷ Centro de Hematología y Medicina Interna. Clínica Ruiz. Laboratorios Clínicos de Puebla. Universidad Popular Autónoma del Estado de Puebla.

www.nietoeditores.com.mx

Antecedentes: se ha señalado que las cantidades elevadas de células alogénicas CD34 viables trasplantadas se asocian con mayor prevalencia de la enfermedad de injerto contra huésped (EICH) en los receptores. También se ha descrito que la prevalencia y gravedad de la EICH es menor en pacientes sometidos a trasplantes de células hematopoyéticas (TCH) alogénicos empleando el Método Mexicano de acondicionamiento de intensidad reducida.

Objetivo: analizar la asociación entre la cantidad de células CD34 trasplantadas y el desarrollo de EICH aguda y crónica en pacientes trasplantados en una institución, empleando el esquema de acondicionamiento de intensidad reducida del Método Mexicano

Material y métodos: se analizaron los TCH alogénicos realizados en la Clínica Ruiz de Puebla entre 1996 y 2012.

Resultados: en el lapso señalado se llevaron a cabo 168 TCH. Los pacientes recibieron entre 0.2 y 17.7 células CD34 viables x 106/kg (mediana 2.25 x 106/kg) La percentila 75 del número de células CD34 trasplantadas fue de 5.4 x 106/kg. Se encontró una asociación significativa entre la cantidad de células CD34 trasplantadas y el desarrollo de EICH agudo y crónico. Los pacientes trasplantados

con más o menos de 5.4 x 106/kg células CD34 viables tuvieron más EICH aguda (48.78% versus 36.80%, razón de momios 1.63) y más EICH crónica (34.14 vs 19.20%, razón de momios 2.18).

Conclusiones: trasplantar más de 5.4 x 106/kg células CD34 viables según el método mexicano de acondicionamiento no ablativo se asocia con una mayor incidencia de EICH tanto agudo como crónico. Parece razonable limitar al número de células CD34 trasplantadas para disminuir el riesgo de EICH.

A1074

Estudio comparativo de pacientes pediátricos con anemia aplásica adquirida tratados con trasplante de células progenitoras hematopoyéticas alogénico o inmunosupresión

Jiménez-Hernández E,¹ Dueñas-González MT,¹ Tiznado-García HM,¹ Ortiz-Torres G,¹ Núñez-Villegas NN,¹ Sánchez-Jara B,¹ Berges-García A,¹ Pérez-Casillas R,¹ Franco-Ornelas S,¹ Fernández-Castillo G,¹ Martínez-Villegas O,¹ López-Hernández MA,¹ Mejía-Arenguré JM¹

¹ Pediatría del CMN La Raza, Instituto Mexicano Del Seguro Social.

Antecedentes: la anemia aplásica adquirida (AAA) es un padecimiento de baja incidencia, pero con una

elevada mortalidad en los primeros 6 meses al diagnóstico. Anteriormente el tratamiento de primera elección era el Trasplante de Células Progenitoras Hematopoyéticas (TCPH) alogénico de donador familiar idéntico en menores de 40 años, con supervivencia a largo plazo entre 75 y 90% , actualmente ha cambiado ya que con la inmunosupresión combinada se obtienen respuestas muy similares. Aunque en nuestro país no encontramos estudios reportados en población pediátrica.

Objetivo: conocer la evolución posterior al tratamiento en pacientes pediátricos con AAA grave (AAAG) y muy grave (AAAMG), que recibieron TCPH alogénico o inmunosupresión.

Material y método: se realizó un estudio de una cohorte retrospectiva, observacional analítica, se revisaron expedientes clínicos de pacientes menores de 16 años de edad portadores de AAAG y AAAMG, diagnosticados y tratados en el Servicio de Hematología Pediátrica de la UMAE. Centro Médico Nacional La Raza IMSS. De enero de 1991 a junio de 2010, comprendieron dos grupos de pacientes: los que fueron tratados con CsA sola o CsA+GAL, y los que se trasplantaron con donador hermano HLA compatible. Se utilizó prueba de la χ^2 o prueba exacta de Fisher. La curva de supervivencia de los grupos se hizo mediante Kaplan y Meier y la comparación entre grupos con la prueba de log Rank.

Resultados: se incluyeron 144 pacientes en un período de 20 años. Mediana de edad de 10 años. Predominio en el sexo masculino 51.4% y femenino 48.6%. Fue mayor la población con AAAMG de 52.1% y para AAAG 47.9%. Grupos de Trata-

miento: CsA sola 37.5%, GAL+CsA 45.1%, y TCPH 17.4%. Respuestas: El grupo de pacientes de AAAG y muy G con CsA sola la supervivencia es de 48.1%, con CsA+GAL 53.8% y para los de TCPH 56%, sin diferencia estadísticamente significativa entre los que recibieron CsA+GAL y los de TCPH ($p=0.42$). En ambos grupos los que tuvieron mejor respuesta fueron los de AAAMG con un promedio de 9.5 años de seguimiento.

Conclusiones: se corroboró la superioridad de GAL+CsA vs CsA sola. La supervivencia con GAL+CsA es similar al TCPH. Los efectos adversos y las causas de muerte no fueron diferentes a los reportados en la bibliografía. La supervivencia global libre de evento de toda nuestra población de estudio fue de 52.1%. La supervivencia es más baja en comparación con países desarrollados.

A1087

Impacto de la quimioterapia y G-CSF genérico en la movilización de progenitores hematopoyéticos en pacientes con neoplasias hematológicas y enfermedades autoinmunes incluida la diabetes mellitus tipo 1
Ceballos-López AA, Gómez-de León A, Flores-Jiménez JA, Cantú-Rodríguez OG, Salazar-Riojas R, Cepeda-Cepeda MG, Valdés-Galván MJ, Méndez-Ramírez N, Gómez-Almaguer D.

Universidad Autónoma de Nuevo León.

Antecedentes: la optimización de la recolección de progenitores hematopoyéticos de sangre periférica para un trasplante autólogo tiene importancia clínica y económica. La movilización con ciclofosfamida y estimulantes de

colonias de granulocitos (G-CSF) es una opción para obtener los progenitores. Las dosis altas de ciclofosfamida (4-7g/m²) es eficaz, aunque dosis más bajas (1.2-2g/m²) conllevan menos toxicidad, sin disminuir la efectividad.

Objetivo: evaluar la eficacia de las dosis bajas de ciclofosfamida y G-CSF para la movilización de células madre, comparando neoplasias y autoinmunidad.

Material y método: se revisaron los expedientes de los pacientes sometidos a trasplante autólogo hematopoyético que fueron movilizados con ciclofosfamida y G-CSF de enero del 2010 a diciembre de 2012, incluyendo pacientes con neoplasias y otros con autoinmunidad. Se administraron 1.5g/m² de ciclofosfamida días 1 y 2 y se inicio G-CSF a 10mcg/kg el día 5 hasta el día previo a la recolección. Los pacientes con linfoma de Hodgkin recibieron ciclofosfamida 600 mg/m² durante tres días. Se efectuaron citometrías hemáticas partir del día 9 en todos los pacientes, en 18 casos se midió CD34+ en sangre periférica previo a la recolección.

Resultados: se analizaron 41 pacientes, 28 hombres (68.3%) y 13 mujeres (31.7%), con una mediana de edad de 17 años (rango 5-58). Se incluyeron 14 pacientes con neoplasias; 8 pacientes con linfoma de Hodgkin, 2 con linfoma no Hodgkin, y 4 de mieloma. Asimismo, 27 pacientes con autoinmunidad, 2 de ellos con lupus eritematoso sistémico, 1 con esclerodermia y 24 con diabetes mellitus tipo 1 (DM). Se realizaron 46 aféresis, 5 pacientes requirieron la repetición del procedimiento (4 con neoplasia). La cuenta mediana de células CD34 recolectada fue de 8.33 x10⁶ /mL (rango 0.71-142 x10⁶ /

mcL), con día de recolección +11 (rango 10-15). La cuenta de CD34 en sangre periférica, la de leucocitos totales y de células mononucleares correlacionan con la cantidad de CD34 recolectadas.

Conclusiones: la movilización de células madre con ciclofosfamida a dosis bajas y G-CSF genérico es eficaz para recolección de células madre. Aunque idealmente se debe tener una cuenta de células CD34+ en sangre periférica, las cifras de leucocitos totales y de células mononucleares suelen ser suficientes para predecir una adecuada recolección. El 96.3% de los enfermos con autoinmunidad requirieron 1 sola aféresis, en comparación con 71.4% de los enfermos con neoplasia ($p=0.039$). Los pacientes con DM movilizan adecuadamente con este protocolo.

A1146

Régimen de acondicionamiento con cisplatino (PEAM) vs BEAM y rescate con trasplante autólogo de células progenitoras hematopoyéticas en linfomas

Valero-Saldaña LM, Zurita-Martínez H, Espinoza-Zamora JR, Acosta-Maldonado BL, Rivera-Fong L, Labardini-Méndez JR

Instituto Nacional de Cancerología-UNAM.

Antecedentes: altas dosis de quimioterapia y rescate con TauCPH es el tratamiento estándar para los pacientes con linfoma recidivante y enfermedad quimiosensible. Con el fin de mejorar las respuestas postrasplante, se han utilizado varios esquemas de acondicionamiento con la inclusión de nuevos fármacos, pero no se ha demostrado una clara superioridad en

los mismos cuando se compara con el régimen estándar que es BEAM.

Objetivo: comparar los resultados a corto plazo en términos de quimiosensibilidad y supervivencias con un esquema de acondicionamiento que contiene cisplatino (régimen PEAM) contra un control histórico de pacientes que recibieron el esquema estándar BEAM

Material y método: se realizó la comparación de dos esquemas de acondicionamiento en el que 20 pacientes se les administró el esquema basado en cisplatino 100 mg/m² días -4 SC, etopósido 750 mg/m² días -4, -3, Citarabina 800 mg/m² SC días -4, -3, -2 y melfalán 140 mg/m² día -4 (PEAM) y un control histórico de 18 pacientes que recibieron esquema basado en carmustina 300 mg/m² día -4 Etopósido 750mg/m² días -4, -3, citarabina 800 mg/m² días -4, -3, -2 y melfalán 140 mg/m² SC día -4 (BEAM).

Resultados: 38 pacientes con diagnóstico de linfoma recibieron dosis altas de QT y TauCPH ; 20 pacientes PEAM y 18 pacientes esquema BEAM. Recuperación hematológica en los neutrófilos en el grupo PEAM fue de 11 días (10 a 13d) y para el grupo BEAM fue de 12 días (10 a 20 d).

La respuesta medida por PET CT a los dos meses del TauCPH fue del 75% para el grupo PEAM frente a 44% para el grupo BEAM. Supervivencia libre de enfermedad y global a 1 año fue del 70%y 90% para el grupo PEAM y el 33% y el 88% para pacientes sometidos a esquema BEAM.

Conclusiones: varias modificaciones se han hecho a este esquema con la sustitución de uno o más medicamentos del esquema original (por ejemplo, carmustina por tiotepa (es-

quema TEAM) fotemustina (FEAM)) con resultados similares o mejores que el esquema BEAM (70-80% de respuestas completas). En nuestro estudio al no disponer de carmustina en México se sustituyó por cisplatino (quimioterápico con actividad antitumoral demostrada en Linfoma), con resultados satisfactorios en el 85% de respuesta global después del trasplante. En términos de supervivencia no es posible llegar a una conclusión por el corto tiempo de seguimiento, pero si se compara con el esquema BEAM, los pacientes sometidos a régimen PEAM ,70% de los 20 pacientes actualmente están vivos sin enfermedad.

A1180

Trasplante alogénico con BUCY2 reducido y médula ósea estimulada en pacientes con síndrome mielodisplásico

León-Rodríguez E, Guzmán-Uribe P, Pérez-Álvarez SI, Castro-Sánchez A, Neme-Yunes Y, Espinosa-Poblano I, Velázquez-González A

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán.

Antecedentes: los síndromes mielodisplásicos (SMD) son enfermedades clonales de la célula progenitora hematopoyética, que se caracterizan por la presencia de citopenias en sangre periférica, displasia de una o más líneas mieloides, hematopoyesis ineficaz y riesgo de transformación a leucemia aguda. A la fecha, el único tratamiento curativo de los SMD es el trasplante alogénico de células progenitoras hematopoyéticas (TACPH).

Objetivo: describir las características clínicas, toxicidad, frecuencia de EICH y supervivencia de pacientes adultos con SMD sometidos a TACPH

usando BUCY2 reducido y médula ósea estimulada (BUCY2/MOE) como método de acondicionamiento.

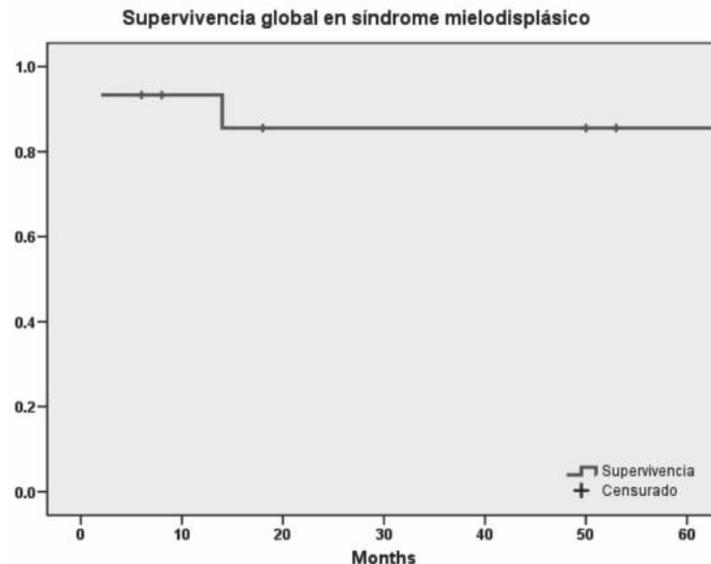
Material y método: estudio de cohorte prospectiva de noviembre de 1999 a diciembre de 2012. Se evaluaron las características clínicas, complicaciones y supervivencia de 15 pacientes con diagnóstico de SMD sometidos a TACPH con este régimen de acondicionamiento. Se calcularon frecuencias, medias y curvas de supervivencia, utilizando SPSS versión 17.

Resultados: se incluyeron 15 pacientes con diagnóstico de SMD sometidos a TACPH de donador relacionado HLA idéntico, acondicionado con BUCY2/MOE, con una mediana de edad de 30 años (rango 21-58 años). Siete pacientes (46.7%) fueron hombres. El subtipo de SMD más frecuente fue síndrome mielodisplásico hipoplásico (7 pacientes, 46.7%), y la principal indicación de trasplante fue: altos requerimientos transfusionales y pobre respuesta a tratamiento. La mediana de células CD34+ transfundidas fue de $1.8 \times 10^6/\text{kg}$ (rango 1.25-6.85). La mediana de recuperación de neutrófilos y plaquetas fue de 20 (13-21) y 14 (7-45) días respectivamente: la

mediana de requerimiento de paquetes globulares y plaquetas fue de 6.4 (3-16) y 10.7 (3-25). La toxicidad más frecuente fue: mucositis en 12 pacientes (80%) y náusea en 9 (60%). Doce pacientes (80%) desarrollaron neutropenia febril, documentándose un foco infeccioso en 8 (66.6%). Ningún paciente presentó EICH agudo y 3 pacientes desarrollaron EICH crónico (20%). Ningún paciente presentó recaída. La mortalidad relacionada al trasplante fue de 6.7%, la mediana de seguimiento fue de 68 meses (rango

2-123) y la supervivencia global a 5 años fue de 85.6%.

Conclusiones: en pacientes con SMD el método de acondicionamiento BUCY2/MOE conserva un efecto citotóxico e inmunosupresor que permite erradicar la clona maligna y lograr el injerto de la médula trasplantada con mínima morbi-mortalidad y baja frecuencia de EICH, representando una buena alternativa para el trasplante alogénico de células progenitoras hematopoyéticas en este grupo de pacientes.



Presentaciones en cartel

A1004

Profilaxis anti-convulsiva en pacientes con trasplante de médula ósea empleando en el acondicionamiento dosis altas de busulfán

Ruiz-Argüelles GJ,¹ Gómez-Almaguer D,² Steensma D³

¹ Centro de Hematología y Medicina Interna de Puebla, Laboratorios

Clínicos de Puebla, Universidad Popular Autónoma del Estado de Puebla. Universidad de las Américas.

² Hospital Universitario de de Nuevo León.

³ Dana-Farber Cancer Institute y Harvard Medical School. Boston, MA, USA.

Antecedentes: a los pacientes tratados con busulfán (BSF) a dosis altas como parte del esquema de acondicionamiento para llevar a cabo trasplantes de células hematopoyéticas alogénicas se les administran de manera rutinaria antiepilépticos para prevenir las convulsiones causadas por el fármaco, empleado a dosis entre 8 y 16 mg/kg.

Objetivo: analizar si es realmente necesario usar antiepilépticos para prevenir convulsiones en pacientes sometidos a trasplante de células hematopoyéticas alogénicas acondicionados con BSF.

Material y método: se analizaron de manera retrospectiva los expedientes de 344 pacientes trasplantados en el Centro de Hematología y Medicina Interna de la Clínica Ruiz de Puebla y en el Hospital Universitario de Nuevo León entre 1995 y 2012. Todos ellos fueron acondicionados con el esquema Mexicano de acondicionamiento no ablativo que emplea una dosis total de BSF de 8 mg/kg. A ningún paciente se le administraron anti-epilépticos de manera profiláctica.

Resultados: ninguno de los 344 pacientes presentó convulsiones ni ninguna complicación neurológica.

Conclusiones: empleando el esquema mexicano de acondicionamiento no ablativo para trasplantar células hematopoyéticas alogénicas y usando una dosis máxima de BSF de 8 mg/, no es necesario emplear profilaxis anticonvulsiva.

A1007

¿Los resultados de los trasplantes de células hematopoyéticas alogénicas con el método mexicano de acondicionamiento no ablativo son similares en pacientes mayores o menores de 60 años?

Ruiz-Argüelles GJ,¹ Zamora-Ortiz G,² Velázquez-Sánchez de Cima S,³ Vargas-Espinosa J⁴

¹ Centro de Hematología y Medicina Interna, Clínica Ruiz, Laboratorios Clínicos de Puebla, Universidad Popular Autónoma del Estado de Puebla, Universidad de las Américas, Puebla.

² Laboratorios Clínicos de Puebla, Clínica Ruiz, Universidad de las Américas, Puebla.

³ Centro de Hematología y Medicina Interna, Clínica Ruiz, Laboratorios Clínicos de Puebla, Universidad de las Américas, Puebla.

⁴ Centro de Hematología y Medicina Interna, Clínica Ruiz, Universidad Popular Autónoma del Estado de Puebla.

Antecedentes: los resultados de los trasplantes de células hematopoyéticas alogénicas se han considerado tradicionalmente peores en pacientes añosos. Durante muchos años la edad límite para llevar a cabo trasplantes hematopoyéticos fue 35 años. El empleo cada vez más frecuente de esquemas de acondicionamiento no ablativo ha permitido trasplantar de manera segura a pacientes añosos.

Objetivos: analizar los resultados a largo plazo de los trasplantes de células hematopoyéticas alogénicas hechos en la Clínica Ruiz de Puebla de manera prospectiva entre marzo de 1996 y agosto de 2012. Comparando los resultados obtenidos en pacientes menores o mayores de 60 años.

Material y métodos: se analizaron los pacientes trasplantados en la Clínica Ruiz en el lapso señalado. Todos ellos fueron trasplantados con el método Mexicano de acondicionamiento no ablativo que emplea busulfán, ciclofosfamida y fludarabina. En todos los casos los donadores fueron hermanos HLA idénticos (6/6) o compatibles (5/6). La profilaxis de injerto contra huésped se hizo con metotrexato y ciclosporina A.

Resultados: en el lapso indicado se trasplantaron con células hematopoyéticas alogénicas 154 pacientes en la Clínica Ruiz de Puebla. De ellos, 8 (5.1%) fueron mayores de 60 años. En este grupo, la me-

diana de edad fue de 62 años, con rango de 60 a 70. La mediana de supervivencia (SV) en este grupo de pacientes fue de 60 meses, en tanto que la SV a 138 meses fue de 50%. Estas cifras son similares a las observadas en el grupo de 146 pacientes menores de 60 años, en quienes la mediana de SV fue de 20 meses, en tanto que la SV a 154 meses fue de 46%.

Conclusiones: con el método mexicano de acondicionamiento no ablativo para trasplantar células hematopoyéticas alogénicas, los resultados a largo plazo son similares en sujetos mayores o menores de 60 años. Los pacientes añosos pueden trasplantarse de manera segura con este método.

A1008

Trasplantes de células hematopoyéticas autólogas en pacientes mayores o menores de 60 años empleando como acondicionamiento dosis altas de melfalán endovenoso
Ruiz-Argüelles GJ,¹ Vargas-Espinosa J,² Velázquez-Sánchez de Cima S,² Zamora-Ortiz G³

¹ Centro de Hematología y Medicina Interna, Clínica Ruiz, Laboratorios Clínicos de Puebla, Universidad Popular Autónoma del Estado de Puebla, Universidad de las Américas, Puebla.

² Centro de Hematología y Medicina Interna, Clínica Ruiz, Universidad Popular Autónoma del Estado de Puebla.

³ Centro de Hematología y Medicina Interna, Clínica Ruiz, Universidad de las Américas, Puebla.

Antecedentes: los resultados de los trasplantes de células hematopoyéticas autólogas se han considerado tradicionalmente peores en pacientes añosos. Durante muchos años la edad límite para llevar a cabo trasplantes hematopoyéticos fue 35 años.

Objetivos: analizar los resultados a largo plazo de los trasplantes de células hematopoyéticas autólogas hechos en la Clínica Ruiz de Puebla de manera prospectiva entre mayo de 1993 y agosto de 2012, comparando los resultados obtenidos en pacientes menores o mayores de 60 años.

Material y métodos: se analizaron los pacientes trasplantados en la Clínica Ruiz en el lapso señalado. Todos ellos fueron trasplantados empleando como acondicionamiento dosis altas de melfalán (200 mg/m²). Los pacientes fueron trasplantados de manera ambulatoria.

Resultados: en el lapso indicado se trasplantaron con células hematopoyéticas autólogas 130 pacientes en la Clínica Ruiz de Puebla. De ellos, 30 (23%) fueron mayores de 60 años. En este grupo, la mediana de edad fue de 66 años, con rango de 60 a 72. La mediana de supervivencia (SV) en este grupo de pacientes no se ha alcanzado, en tanto que la SV a 120 meses fue de 70%. Estas cifras son similares a las observadas en el grupo de 100 pacientes menores de 60 años, en quienes la mediana de SV tampoco se ha alcanzado, en tanto que la SV a 214 meses fue de 61%.

Conclusiones: con el uso de dosis altas de melfalán y haciendo el trasplante fuera de los hospitales, los resultados a largo plazo son similares en sujetos mayores o menores de 60 años. Los pacientes añosos pueden trasplantarse de manera segura con este método.

A1013

Segundas neoplasias malignas en pacientes supervivientes de trasplantes de células hematopoyéticas alogénicas. Experiencia de 16 años en dos instituciones

Ruiz-Argüelles GJ,¹ Zamora-Ortiz G,² Velázquez-Sánchez de Cima S,³ Gutiérrez-Aguirre CH,⁵ Gómez-Almaguer D⁵

¹ Centro de Hematología y Medicina Interna, Clínica Ruiz, Laboratorios Clínicos de Puebla, Universidad Popular Autónoma del Estado de Puebla, Universidad de Las Américas Puebla.

² Centro de Hematología y Medicina Interna, Clínica Ruiz, Universidad de las Américas Puebla.

⁴ Centro de Hematología y Medicina Interna, Clínica Ruiz, Universidad Popular Autónoma del Estado de Puebla.

⁵ Hospital Universitario de Nuevo León.

Antecedentes: las maniobras de intervención en la respuesta inmune que se llevan a cabo en pacientes sometidos a trasplante de células hematopoyéticas (TCH) alogénicas causan trastornos inmunológicos que pueden crear un terreno propicio para el desarrollo de segundas neoplasias malignas en los supervivientes. No se conoce la prevalencia de esta complicación en pacientes trasplantados usando el acondicionamiento de intensidad reducida del Método Mexicano. En series de pacientes sometidos a TCH alogénicas empleando esquemas de acondicionamiento convencionales mieloablativos, la incidencia de segundas neoplasias oscila entre 1.2 y 7.8%

Objetivo: definir la prevalencia del desarrollo de segundas neoplasias malignas en pacientes supervivientes de TCH alogénicas acondicionados con el método Mexicano.

Material y método: se analizaron todos los pacientes sometidos a TCH alogénicas en la Clínica Ruiz de Puebla y el Hospital Universitario de Nuevo León entre 1996 y 2012.

Resultados: en el lapso señalado se trasplantaron 403 pacientes. En este grupo, se identificaron 8 neoplasias secundarias: Tres linfomas no-Hodgkin, 2 leucemias agudas mieloblásticas, una leucemia de células peludas, un carcinoma epidermoide de lengua y un adenocarcinoma de mama. Esto significa que la incidencia de segundas neoplasias malignas en esta serie fue de 1.9%. La neoplasia secundaria más frecuente fue linfoma no-Hodgkin (3 casos). En cuatro pacientes la segunda neoplasia fue la causa de la muerte, en tanto que en 4 logró controlarse.

Conclusión: la prevalencia de segundas neoplasias en pacientes supervivientes de TCH alogénicas usando el Método Mexicano de intensidad reducida del acondicionamiento fue menor que en pacientes trasplantados con esquemas mieloablativos de acondicionamiento. Es probable que el daño al sistema inmune causado por los esquemas de intensidad reducida sea menor y en consecuencia menor la proporción de pacientes quienes desarrollan segundas neoplasias.

A1016

Calidad de vida en pacientes con leucemia aguda sometidos a trasplante de medula ósea alogénica empleando acondicionamiento de intensidad reducida

Ruiz-Argüelles GJ,¹ González-Ramírez M,² Miravete-Lagunes K,² Rodríguez-Morales U,³ Tenorio-Rojo A,² Gómez-de León A,⁴ Zamora-Ortiz G,² Velázquez-Sánchez de Cima S,³ Ruiz-Delgado GJ,¹ Gómez-Almaguer D⁴

¹ Centro de Hematología y Medicina Interna, Clínica Ruiz, Laboratorios Clínicos de Puebla, Universidad Popular Autónoma del Estado de Puebla, Universidad de las Américas Puebla.

²Universidad de las Américas Puebla.

³Universidad Popular Autónoma del Estado de Puebla.

⁴Hospital Universitario de Nuevo León.

Antecedentes: las complicaciones tempranas y tardías observadas en pacientes sometidos a trasplantes de células hematopoyéticas (TCH) empleando el método mexicano de acondicionamiento de intensidad reducida son menores que en pacientes trasplantados con esquemas de acondicionamiento convencionales.

Objetivo: analizar la calidad de vida en pacientes mexicanos sometidos a TCH alogénicas empleando el acondicionamiento del método Mexicano.

Material y método: a un grupo de 36 pacientes mayores de 35 años sometidos a TCH por leucemia aguda empleando el acondicionamiento de intensidad reducida del método Mexicano, tanto en el Hospital Universitario de Nuevo León como en la Clínica Ruiz de Puebla se identificó un grupo control de 35 sujetos sanos, apareados por edad y sexo, a todos ellos se les aplicó el cuestionario de salud SF de WARE et al. Esta encuesta evalúa de 0 a 100 diversos puntos de la calidad de vida de las personas.

Resultados: el grupo de pacientes trasplantados tuvo una media de puntuación numérica de 65.4 (rango 36.6 a 76.1), en tanto que los controles sanos tuvieron una media de 71.2 (rango 55.3 a 79.9), la diferencia entre estas dos medias es significativa ($p = 0.003$). Si se agrupan los promedios individuales de cada grupo por encima y por debajo de 70 resulta que de los enfermos hay 18 miembros con cifras por debajo de 70 y del grupo control hay 8; por encima de 70 hay

17 del grupo de los enfermos y 27 del grupo control. Esta diferencia de distribución también es significativa cuando se analiza con una prueba χ^2 ($p = 0.05$). Adicionalmente, los subanálisis del cuestionario mostraron que los pacientes trasplantados tienen mejores expectativas y son más optimistas que los miembros del grupo control.

Conclusiones: los resultados indican que la calidad de vida de los miembros del grupo control es mejor que los pacientes trasplantados; adicionalmente, se encontró que los pacientes trasplantados tuvieron mejores expectativas y más optimismo que los sujetos sanos.

A1037

Evaluación de la seguridad y efectividad de alemtuzumab en la prevención de la enfermedad injerto contra huésped en trasplante alogénico de células hematopoyéticas
Gutiérrez-Aguirre CH, García-Sepúlveda RD, Cantú-Rodríguez OG, Flores-Jiménez JA, González-Llano O, Jaime-Pérez JC, Mancías-Guerra C, Gómez-Almaguer D

Servicio de Hematología del Hospital Universitario Dr José E. González, Universidad Autónoma de Nuevo León.

Antecedentes: la enfermedad injerto contra huésped (EICH) afecta del 25% al 70% de los pacientes que reciben un trasplante alogénico de células hematopoyéticas (alo-TCH) a pesar de la profilaxis contra EICH principalmente con inhibidores de calcineurina bloqueando la función de linfocitos T. La EICH puede ser prevenida in vivo utilizando anticuerpos anti-linfocito como el alemtuzumab, un anti-CD52 que depleta linfocitos T y B sin afectar las células hematopoyéticas.

Objetivo: evaluar la seguridad y efectividad del Alemtuzumab cuando es administrado en el acondicionamiento para alo-TCH de intensidad reducida.

Material y método: se incluyeron retrospectivamente 20 pacientes con neoplasias hematológicas, trasplantados entre enero 2011 y diciembre 2012, 13 de sexo masculino y 7 de sexo femenino, mediana de edad de 43 años (15-60). Diecinueve pacientes recibieron un alo-TCH de intensidad reducida y uno un trasplante haploidéntico. Como esquema de acondicionamiento se utilizó CFM 350 mg/m²/3 días. Flu 40 mg/m²/3 días y Bu 4 mg/m²/2 días, para el haploidéntico se utilizó CFM 500 mg/m²/4 días. Flu 40 mg/m²/4 días y Bu 4 mg/m²/2 días. Trece pacientes recibieron alemtuzumab 10 mg sc el día -2, el haploidéntico recibió además CFM 50 mg/m² los días +3 y +4. Como profilaxis para EICH se utilizó MTX 10 mg días 1,3 y 5 y CSP oral.

Resultados: la mediana de seguimiento fue 218 días (48-679), la incidencia de EICH aguda/crónica fue de 23%/23% en el grupo que recibió alemtuzumab y 14%/28 en el grupo sin alemtuzumab ($p=1.0$). Se detectó infección por CMV en 2 pacientes, uno de cada grupo. Se observó algún tipo de infección en el 61% de los pacientes con alemtuzumab y 42% en los que no lo recibieron. Todos los pacientes presentaron quimerismo entre 80%-100%, excepto un paciente del grupo alemtuzumab que presentó quimerismo del 9%. La supervivencia fue 85% en el grupo que recibió alemtuzumab y 71% en el que no lo recibió ($p=0.07$)

Conclusiones: la administración de alemtuzumab en el acondicionamiento

de alo-TCH de intensidad reducida no aumentó en forma significativa el riesgo de infección. La incidencia de EICH en nuestros pacientes se encontró por abajo de lo reportado en la bibliografía, sin embargo en el grupo de pacientes que recibió alemtuzumab no se observó disminución significativa de EICH como se ha observado en otros estudios. Se requiere de mayor número de pacientes y seguimiento a largo plazo para determinar la utilidad del alemtuzumab en la prevención de EICH crónica.

A1047

Trasplante autólogo linfoablatoivo para enfermedades autoinmunes, utilizando un esquema inmunosupresor triple

Morales-Maravilla A,¹ Pérez-Figueroa C²

¹Unidad de Oncología Ssep.

²Hospital General Sur de Puebla.

Antecedentes: el tratamiento de enfermedades autoinmunes en complejo y evolutivo, involucra el uso de antiinflamatorios, modificadores de la enfermedad, inmunomoduladores y terapia biológica, los resultados han mejorado sustancialmente, la recurrencia o progresión es común, condicionando deterioro en la calidad de vida y elevado costo económico, el trasplante autólogo de células progenitoras ha demostrado utilidad en pacientes con refractariedad al tratamiento convencional, diversos esquemas de acondicionamiento han sido evaluados, con toxicidad y efectividad variable, presentamos los resultados de nuestro esquema

Objetivo: evaluar la seguridad y la eficacia del esquema de acondicionamiento FLUGACY con tres inmunosupresores para el trasplante

autólogo linfoablatoivo, en pacientes con enfermedades autoinmunes.

Material y método: criterios de inclusión: diagnóstico de enfermedad autoinmune sintomática y/o progresiva, que hubieran recibido al menos dos líneas de tratamiento, y con consentimiento informado firmado. Criterios de exclusión: coexistencia de una o más fallas orgánicas, hipersensibilidad a los fármacos utilizados, con infección viral activa o en tratamiento, y con prueba de tuberculina positiva. Criterios de eliminación: negativa del paciente a continuar en el estudio. Pacientes: Se realizó trasplante autólogo linfoablatoivo a 15 pacientes, cuyas características se detallan en la tabla 1. Se realizó movilización de CPSP con filgrastim 10mcg/kg/día por 5 días, posteriormente cosecha mediante aféresis con equipo AMICUS (R) se procesaron 2 volemiás, el número promedio de células CD34(1) fue de 1×10^6 /kg, que fueron refrigeradas a 4°C promedio por 5 días. El acondicionamiento se realizó con Fludarabina 35mg/kg, Ciclofosfamida 500mg/m² los días -5,-4,-3, y Globulina Anti-timocito 4 mg/kg el día -2. Las células se infundieron por catéter central. La profilaxis de infección se realizó con TMP/SMZ, aciclovir y fluconazol por 15 días, se realizaron citometría y química sanguínea dos veces por semana por 3 semanas y pruebas de función hepática una vez por semana por tres semanas.

Resultados: ningún paciente tuvo neutropenia, 5 pacientes (33%) desarrollaron toxicidad gastrointestinal grado I, 2 pacientes (13%) presentaron trombocitopenia moderada que no requirió transfusión, un paciente (6%) desarrolló anemia moderada que requirió transfusión de concentrado eritrocitario. No hubo alteración significativa de los

parámetros de química sanguínea ni de la función hepática. Una paciente presentó hemomediastino posterior a la colocación de catéter mahurkar que se resolvió espontáneamente. No hubo muertes asociadas a trasplante.

Conclusiones: el trasplante autólogo linfoablatoivo para enfermedades autoinmunes puede ser desarrollado con márgenes objetivos de seguridad. La eficacia varía desde el punto de vista clínico y serológico, hacen falta estudios con muestras más grandes para valorar adecuadamente la utilidad del procedimiento.

A1081

Eficacia de pegfilgrastim vs filgrastim en la movilización de células progenitoras hematopoyéticas de médula ósea a sangre periférica

Alvarado-Ibarra M, López-Hernández M, Hernández-Ruiz E

Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, ISSSTE.

Antecedentes: la movilización de células madres hematopoyéticas con factor estimulante de colonias de granulocitos (filgrastim) se ha establecido como el régimen estándar. La forma pegilada del filgrastim (pegfilgrastim), tiene una vida media más prolongada lo que permite dar soporte a neutropenias de diferente duración e intensidad.

Objetivo: determinar la eficacia del uso de pegfilgrastim comparado con filgrastim en la movilización de células progenitoras hematopoyéticas en pacientes sometidos a trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos, así como conocer los efectos secundarios, número de citaféresis, el tiempo promedio para cosecha, el tiempo de hospitalización y el costo del movilizador.

Material y método: estudio transversal, analítico, ambielectivo, controlado y experimental, en el Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, de enero 2008 a junio 2012, la información de los donadores movilizados con filgrastim se realizó en forma retrospectiva y para pegfilgrastim la información se colectó de forma prospectiva, el filgrastim fue administrado a dosis de 5 mg/kg cada 12 hrs subcutáneo en el día +1 de administrada la quimioterapia de movilización hasta alcanzada la cifra de leucocitos de 10,000/mcL, el pegfilgrastim fue administrado vía subcutánea a dosis de 600 mcg en el día +1 de la quimioterapia hasta alcanzada la cifra de leucocitos de 5,000/mcL en caso necesario se administró una segunda dosis el día +7.

Resultados: se incluyeron 20 pacientes candidatos a trasplante autólogo, 10 en cada rama, no se encontró diferencia en las características basales de los donadores excepto en la enfermedad de base, se encontró diferencia en la dosis requerida para someterse a movilización, 25 dosis en la rama de filgrastim y 1.7 en pegfilgrastim ($p=0.0001$). El día de inicio de cosecha fue de 13 días en filgrastim y 9 en pegfilgrastim ($p=0.05$), sin diferencia en la cantidad de células mononucleares colectadas, la media de días de hospitalización fue para filgrastim 18.5 días y para pegfilgrastim 11.6 días ($p=0.001$) El ingreso a programa de fiebre y neutropenia en el rama de filgrastim 5 pacientes y pegfilgrastim 1 paciente ($p=0.07$). El costo asociado con el movilizador \$37.8 mil en el grupo de filgrastim con filgrastim y \$45.9 mil con pegfilgrastim ($p=.16$); no se encontró diferencia estadística en los efectos adversos de los movilizadores en ambos grupos.

Conclusiones: la administración de pegfilgrastim es tan eficaz como el filgrastim. El pegfilgrastim moviliza más tempranamente células mononucleares alcanzando una adecuada cosecha y reduciendo el número de días de hospitalización sin diferencia en el costo del movilizador.

A1118

Comparación de dos métodos de descongelación en unidades de células hematoprogenitoras de sangre periférica usadas para trasplante

Cepeda-Cepeda MG, Salazar-Riojas R, Canales-Ortiz MY, Mayagoitia-Fragoso MT, Mancias-Guerra C, Méndez-Ramírez N, Reyes-López MA, Gómez-Almaguer D*

Hospital Universitario, Servicio de Hematología, Centro Universitario Contra el Cáncer, UANL.

Antecedentes: el injerto y éxito de un trasplante es dependiente en gran medida de la cantidad de células CD34+ infundidas. Las células hematoprogenitoras colectadas para trasplante son sometidas a un proceso de criopreservación, descongelación, lavado y centrifugación de las células para reducir la toxicidad del dimetilsulfóxido (DMSO) y remover la potencial incompatibilidad ABO debido al estroma de los glóbulos rojos y plasma. Uno de los riesgos de esto es la pérdida de CD34+, y de viabilidad celular.

Objetivo: analizar de forma retrospectiva la recuperación y viabilidad del CD34+ post-descongelación de unidades criopreservadas, en el programa de trasplante del Servicio de hematología de la UANL. Utilizando dos metodologías de descongelación.

Material y método: se descongelaron 64 unidades de células

hematoprogenitoras de sangre periférica criopreservadas con el mismo procedimiento usando dimetilsulfóxido (DMSO) al 5%. De estas unidades 23.5% fueron estabilizadas con albumina al 5% en dextran volumen 1:1, el 76.5% se diluyeron volumen 1:5 con albumina al 5% y dextran y reducción por centrifugación. Se realizó cuantificación de CD34+ pre-congelación y post-descongelación y viabilidad por citofluorometría con 7ADD y azul de tripan.

Resultados: los resultados de CD34+/ μ L pre y post congelación y el porcentaje de recuperación (%R) así como el porcentaje de viabilidad por citofluorometría y azul de tripan se muestran en la siguiente tabla. La media de CD34+/kg antes de criopreservación en las unidades que fueron únicamente estabilizadas fue de 4.0×10^6 y se infundió post-descongelación 2.6×10^6 teniendo una recuperación del 65%, en las unidades que fueron estabilizadas y lavadas la media pre-congelación fue de 6.3×10^6 y se infundió 3.7×10^6 , se recuperó 58%.

Conclusiones: no se reportaron eventos adversos relacionados a la toxicidad con DMSO en ninguno de los métodos. En el procedimiento de lavado existe mayor pérdida de celularidad y viabilidad además del riesgo de fractura de bolsas durante la centrifugación. En receptores adultos es indispensable valorar el riesgo de toxicidad contra la pérdida de células CD34+ requerida para el injerto.

1121

Efecto de la movilización sobre las células T CD8+ y la contribución de éstas en el control del desarrollo de EICH

Método	CD34+/ μ L			% Viabilidad Citofluorometría			% Viabilidad Azul de tripan		
	Pre	Post	%R	Pre	Post	%R	Pre	Post	%R
Estabilización	325.4	217.2	66.7	97.8	85.4	87.3	95.1	87.8	92.3
Lavado	427.1	218.9	51.2	98.9	81.4	82.5	94.2	78.8	88.0

Gutiérrez-Hoya A,¹ López-Santiago R,² Montiel-Cervantes L,³ Sandoval-Borrego D,² Vela-Ojeda J,³ Moreno-Lafont M³

¹ Escuela Nacional De Ciencias Biológicas.

² Departamento de Inmunología, Escuela Nacional de Ciencias Biológicas – Instituto Politécnico Nacional.

³ Unidad Médica de Alta Especialidad, Centro Médico Nacional La Raza, Instituto Mexicano del Seguro Social.

Antecedentes: el trasplante alogénico de células progenitoras hematopoyéticas (TACH) es una terapia que puede restablecer la función medular y se utiliza en el tratamiento de numerosas enfermedades hematológicas. Para llevar a cabo este procedimiento es necesario tener una cantidad adecuada de células progenitoras, las cuales se encuentran en una cantidad muy reducida (menos del 0.1% de las células nucleadas) en sangre periférica; por esta razón se somete al donador a un proceso de movilización de dichas células usando el factor estimulador de colonias granulocíticas (G-CSF) durante 5 días, después se somete al donador a un proceso de aféresis para colectarlas y posteriormente infundirlas en el paciente. Se ha observado que el proceso de movilización tiene un efecto sobre las células CD4+ promoviendo un fenotipo Th2, sin embargo no se conoce el efecto de este factor sobre las células T CD8+,

y se ha observado en otras patologías estas células pueden contribuir en el desarrollo de tolerancia.

Objetivo: observar si el G-CSF tiene un efecto sobre las células T CD8+, promoviendo la expresión de moléculas y citocinas de regulación, para correlacionarlo con la evolución clínica de los pacientes, ya que dentro de los inconvenientes de esta terapia se encuentran: el desarrollo de enfermedad injerto contra huésped (EICH), recaída o desarrollo de infecciones por microorganismos oportunistas.

Material y método: se estudiaron 13 pacientes sometidos a TACH y a sus respectivos donadores, teniendo como controles 7 individuos sanos. Se procesaron muestras de sangre periférica para el análisis de moléculas y citocinas de regulación, posteriormente se analizaron por citometría de flujo.

Resultados: se observó que el G-CSF no sólo tiene efecto sobre las células CD4+ sino también sobre las células CD8+, promoviendo la expresión de moléculas y citocinas de regulación como CD73, CD39, IL-10 y TGF- β . Se demostró que estas células son estables, ya que más del 80% expresa la proteína anti apoptósica BCL-2 y solo un 4% la proteína pro apoptósica caspasa 3 activa. Por otra parte, se evidenció que la baja actividad de estas células de responder a estímulos policlonales con producción de citocinas reguladoras correlacionó con el desarrollo de EICH.

Conclusiones: podemos concluir que el G-CSF promueve un fenotipo regulador en un pequeño porcentaje de las células T CD8+, lo cual parece contribuir con el control de la EICH post trasplante, mientras que la falta de respuesta de las células T CD4+ y CD8+ frente a estímulos policlonales es de mal pronóstico para el paciente.

A1137

Influencia de factores neonatales en la calidad de las unidades de células de cordón umbilical almacenadas en el Banco Altruista Mexicano de Células de Cordón Umbilical

Pérez-Villagómez F,¹ Vázquez-AA,¹ Rodríguez UD,¹ Sánchez GE,² Solís ME,¹ Flores AH,¹ Gorodezky C¹

¹ Departamento de Inmunología e Inmunogenética, INDRE, Secretaría de Salud y Fundación Comparte Vida. ² Fundación Comparte Vida.

Antecedentes: para el trasplante de CPHs (células progenitoras hematopoyéticas) con UCU, es prioritario un número alto de CD34+, de células totales nucleadas (CTN) y compatibilidad en HLA-A, B,C,DRB1,DQB1. Se ha demostrado que diversos factores obstétricos, (género, ABO y algunas características neonatales) son relevantes en la calidad final de las UCU criopreservadas para uso en trasplante. Por ello, es muy importante, considerar estos factores en cualquier banco público que ofrece unidades a nivel nacional/internacional, para incrementar la calidad de las UCU.

Objetivo: el propósito del trabajo fue analizar algunos datos para incrementar la calidad de las unidades en BACECU. Se analizaron en las UCU, parámetros que pueden tener impacto en la conc. de CTN y/o CD34+, gé-

nero, peso del infante, grupo ABO, ya que las UCU criopreservadas en BACECU están en primer lugar de genes únicos entre los bancos pertenecientes a BMDW.

Material y método: de las 373 UCU cosechadas hasta enero 2013, 52 (13.9%) fueron desechadas, por no cumplir con los criterios para criopreservación. Seis se usaron para trasplante, tres están reservadas y 7 están guardadas por indicaciones médicas. Se examinan: marcadores de infecciones, viabilidad, microbiología, tipificación molecular HLA-A,B,C,DRB1,DQB1, CTN, CD34+, y volumen. Se analizaron 281 UCU de madres mexicanas, quienes firmaron consentimientos y completaron historias clínicas extensas validadas por el ginecólogo. El análisis se efectuó con el SPSS17 y las comparaciones con la prueba de U-Mann-Whitney.

Resultados: la frecuencia de ABO es: A=35.6 %; B=13.9 %; AB=2.1%; O=46.6%; dividimos el peso del infante en rangos: <2.5 kg=20(7.1%); 2.5-3.0 kg=76(27.0%); 3.0-3.5 kg=138 (49.1%); 3.5-4.0 kg N=36(12.8%); >4.0 kg N=3(1.1%). El género se encontró equitativamente distribuido (M=49.8%; F= 49.8%). Las CTNx107 tuvieron un X=71.29; CD34+ (X=2.25 x 106). El peso X fue 3.08 kg. No hubo diferencias significativas en concentraciones de CD34+ o CTN relacionadas al ABO; las UCU femeninas tuvieron >número de CTN (p=0.046); las UCU de infantes con peso de 3 y 4 kg tuvieron >CTN (p=0.008, 0.028) y CD34 +(NS).

Conclusiones: aun cuando BACECU tiene un número pequeño de UCU, el peso y el género tienen impacto sobre la calidad de las unidades. A diferencia del Banco coreano, el ABO

no parece tener influencia, quizás por el tamaño aún pequeño del BACECU. El grupo étnico, peso y género se asocian con el rendimiento de CTN y CD34+, datos que concuerdan con otros autores y con la composición de genes más mediterráneos/caucásicos que amerindios y africanos presentes en BACECU en contraste con el DONORMO.

A1150

Donación de sangre de cordón umbilical en México: causas de baja

Montaño-Figueroa EH, Ramírez-Pérez S, Rojo-Medina J

Centro Nacional de la Transfusión Sanguínea, SSA.

Antecedentes: actualmente existe un incremento considerable de pacientes con enfermedades hematológicas que requieren como tratamiento un trasplante de células progenitoras hematopoyéticas (CPH), desafortunadamente el 30% de ellos no tendrán un donante compatible, siendo las CPH de SCU la única opción disponible, es por ello que la difusión de la donación altruista de SCU debe ser una prioridad en la agenda de salud del país. Una unidad de SCU debe cumplir con requisitos estrictos para ser apta para trasplante: cantidad de muestra, celularidad suficiente y ausencia de agentes infecciosos entre otros.

Objetivo: conocer las principales causas de baja de unidades de SCU en el banco del Centro Nacional de la Transfusión Sanguínea en la última década.

Material y método: se analizaron los datos de los expedientes de donantes de SCU al banco del CNTS en el periodo de noviembre 2003 al diciembre 2012.

Resultados: se recibieron un total de 4112 donaciones; el 46.0 % (n=1901) cumplió con los criterios de inclusión y fueron criopreservadas. El inadecuado volumen (<80 mL) de las unidades recibidas es la principal causa de no aceptación, seguido de cantidad insuficiente de glóbulos blancos iniciales y serología infecciosa positiva en la donante. Ver cuadro con causas completas.

Conclusiones: la mayor parte de las unidades de SCU dadas de baja se debe a deficiencias en la técnica de recolección, por lo que es prioritario la adecuada asesoría y capacitación de médicos en los centros de recolección. Además la correcta elección de donantes, es la clave para el aumento del acervo de unidades criopreservadas en el BSCU esto aumentaría el índice de utilización que actualmente se encuentra en 17%, superior a lo reportado por otros bancos. Esto reduciría los costos por inutilización de material. Los resultados obtenidos de bajas de unidades de SCU muestran datos similares a lo informado en otros países como España 53%, EUA 48%, lo que supone un problema no exclusivo de México.

Causa	%
Volumen recolectado menor a 80 mL	47
Células nucleadas iniciales insuficiente	15
Cuenta de CD34+ baja	10
Microbiología positiva en SCU	9
Serología positiva en donante	5
Caducidad de la unidad (>48 hr)	5
Sin documentación suficiente y otras	5

A1154

Trasplante de células precursoras hematopoyéticas en tres pacientes con síndrome de Wiskott Aldrich. Experiencia de una institución

Pompa-Garza MT,¹ González-Villareal MG,¹ Sandoval-González AC,² Hernández R³

¹Instituto Mexicano del Seguro Social.

²Unidad Médica de Alta Especialidad 25, Departamento de Hematopediatría.

³Unidad Médica de Alta Especialidad 25 Hematología adultos.

Antecedentes: el síndrome de Wiskott-Aldrich es un trastorno hereditario ligado al cromosoma X caracterizado por trombocitopenia, plaquetas pequeñas, infecciones recurrentes y eccema además de alteraciones inmunológicas que afectan a la función de los linfocitos T, niveles de inmunoglobulinas e inmunidad celular todo lo cual lleva al deceso temprano de los niños que la padecen a no ser de que se realice un trasplante de precursores hematopoyéticos.

Objetivo: presentar tres casos de trasplante de precursores hematopoyéticos en esta patología en nuestro hospital.

Material y método: se presentan los casos de tres pacientes con síndrome de W-A en los que se realizó TCPH obtenidas de unidades de cordón umbilical con régimen de acondicionamiento con BUCY y con una compatibilidad 5/6.

Resultados: el primer caso se realizó el 25 de agosto 2010, a la edad de 7 años, tuvo múltiples complicaciones hemorrágicas y recuperación hematológica hasta el día + 90, pero logró quimerismo completo con un seguimiento hasta el momento de 2 años 5 meses y cursa asintomático aunque se detectaron lesiones hipoecoicas en hígado durante un ultrasonido las cuales al biopsiar reportaron enfermedad linfoproliferativa asociada a trasplante estadio I de órgano blanco hígado. El segundo caso es un paciente de cinco

años con antecedente de W-A detectado a los 5 meses de edad con antecedente de hermano fallecido con la misma patología. Cursó con neumopatía crónica secundaria a múltiples procesos infecciosos previos al trasplante el cual no se realizó anteriormente por falta de unidad de cordón compatible. Se realizó el TCPH de cordón el 31 de agosto del 2010, tuvo una evolución tórpida, presentó sepsis y falleció el día +28 sin injerto. El tercer caso diagnosticado a los 2 meses de vida por antecedente de primo con W-A en el cual se realizó estudio molecular confirmando el diagnóstico. Se realizó el trasplante con una unidad de cordón compatible 5/6 el 14 mayo 2012 y logró recuperación de neutrófilos el día +21 pero no se logró quimerismo por lo que continúa con petequias y equimosis diseminadas y continúa con infusiones gamaglobulina intravenosa mensual y con plan de retrasplantarlo.

Conclusiones: el pronóstico en el síndrome de Wiskott-Aldrich es muy negativo, pero el trasplante con células hematopoyéticas de cordón umbilical es una alternativa útil aunque es recomendable realizarlo en forma temprana ya que cuando hay secuelas de infecciones crónicas las posibilidades de éxito disminuyen considerablemente.

A1173

Tratamiento de la mucositis oral con factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos en pacientes con trasplante de células progenitoras hematopoyéticas en el INCAM

Zurita-Martínez H, Rivera-Fong L, Espinoza-Zamora JR, Valero-Saldaña LM, Labardini-Méndez JR

Instituto Nacional de Cancerología. México.

Antecedentes: la mucositis es un proceso patológico caracterizado por daño de la mucosa, que van desde la inflamación leve a ulceraciones profundas y afectan a una o más partes del tracto digestivo. Ocurre en el 80-99% de los pacientes sometidos a trasplante de células progenitoras hematopoyéticas (TCPH); con una duración de 7-20 días. El uso tópico de FEC-GM se ha utilizado como un intento de reducir la gravedad y duración de la mucositis en pacientes que reciben dosis altas de quimioterapia, ya que estimula la migración y proliferación de las células endoteliales, así como el crecimiento de los queratinocitos.

Objetivo: determinar la prevalencia de mucositis en pacientes trasplantados en el INCAM. Comparar el grado de mucositis y su tiempo de resolución que presenten los pacientes de acuerdo al tipo de trasplante.

Indagar la eficacia de la aplicación local del FEC-GM.

Material y método: estudio retrospectivo, transversal, durante el periodo comprendido del 1 de enero de 2009 al 13 de septiembre de 2012. Para el análisis de los datos se realizó estudio descriptivo y prueba t de Student para comparar el grado de mucositis entre pacientes de trasplante autólogo y alogénico. La administración del FEC-GM fue mediante la aplicación tópica con enjuagues bucales frecuentes con una solución de 400 µg de FEC-GM en 500 ml de agua inyectable.

Resultados: se incluyeron 139 pacientes 74 (54%) género masculino, 65 (46%) género femenino; promedio de edad 36 años con rango de 15-71, según el tipo de trasplante, alogénico 95 (68%), autólogo 44 (31%); por diagnóstico, LnH 41 (56.9%), EH 17 (23.6%),

MM 37 (23.6%), tumor germinal 3 (4%), LGC 1 (1.3%), LAL 26 (36%), LAM 9 (12.5%), anemia aplásica 2 (2.7%), SMD 3 (4%); por esquema de acondicionamiento MA 130 (93%), NMA 9 (6%), presentación de la mucositis de acuerdo al tipo de trasplante; autólogo G0 25(26%), G1 51(53%), G2 18(19%)G3 1(1%), G4 0 (0%); alogénico GO 2(5%), G1 30(68%), G2 9(20%), G3 2(5%), G4 1(2%).

Conclusiones: la incidencia de mucositis es alta (80-99%) , mostrando en pacientes con TAUChP una severidad de G0 = 32%, G1 y G2= 52%, G3 y G4= 14% y en pacientes con TAlOChP severidad de G0= 17%, G1 y G2= 48%, G3 y G4= 35% (15) y nuestro estudio reporta mayor incidencia de mucositis, sin embargo, se limita a G1 y G2. Sugerimos que fue consecuencia de la indicación de FEC-GM por enjuague bucal al primer síntoma o signo de mucositis, lo que impidió que progresara.

A1177

Efectos de una evacuación e intervención psicológica en pacientes sometidos a trasplante hematopoyético de células madre

Rivera-Fong L,¹ Riveros-Rosas A,² Valero-Saldaña LM,¹ Zurita-Martínez H,¹ Rojas-Castillo E¹

¹ Instituto Nacional de Cancerología-UNAM.

² Universidad Nacional Autónoma de México.

Antecedentes: el trasplante hematopoyético de células progenitoras es un procedimiento capaz de producir altos niveles de ansiedad, depresión y distress como consecuencia de factores como ser método médico invasivo, los efectos secundarios,

aislamiento, periodos prolongados de incertidumbre en relación a los resultados del trasplante, cambios en la imagen corporal y pérdida de independencia. De acuerdo con la bibliografía estos síntomas se presentan con mayor intensidad el día de la hospitalización y previo a la infusión de células y tienden a disminuir una semana después del trasplante; en algunos casos se presenta un nuevo pico días previos al alta.

Objetivo: implantar una evaluación psicológica sistemática del paciente y evaluar el impacto de una intervención cognitivo conductual multicomponente sobre la ansiedad, depresión y distress.

Material y método: se invitará a participar a todos los pacientes que sean candidatos a THCP durante el periodo comprendido de agosto 2012 a febrero 2013. Diseño preexperimental en que los resultados de nuestros pacientes serán comparados con un grupo histórico de pacientes trasplantados durante el 2012. Se realizará un análisis estadístico de las variables demográficas y comparación entre variables psicológicas y una prueba de Friedman para variables dependientes.

Resultados: en este momento se han evaluado 8 pacientes, de los cuales 6(75%) fueron mujeres y 2(25%) varones; siendo el diagnóstico más frecuente el linfoma 4(50%), seguido de leucemias 3(37.5%) y finalmente mieloma múltiple 1(12.5%). Por lo cual el trasplante más indicado es autólogo 5(62.5%) y en 3(37.5%) se requerirá de un trasplante alogénico. La sintomatología identificada con mayor frecuencia, a pesar de no ser clínicamente significativa es distress, seguida de ansiedad y finalmente

depresión. De manera parcial se ha identificado que el número de interconsultas a psiquiatría se ha reducido al igual que la indicación de medicamentos antidepresivos o ansiolíticos. Tras la evaluación psicológica uno se consideró no apto para ser sometido a THCP, por lo que se refirió a servicio de psicooncología para valoración e intervención.

Conclusiones: este estudio representa uno de los primeros esfuerzos por evaluar sistemáticamente a pacientes; hasta el momento se muestra una tendencia a mayor intensidad de síntomas de distress y ansiedad durante el proceso de evaluación de candidatos, sin embargo no contamos con datos suficientes. Se considera indispensable llevar a cabo este tipo de evaluaciones debido a que permiten identificar oportunamente sintomatología psicológica previa a la cronicidad de la misma, lo que facilita el proceso de adaptación al trasplante.

A1182

Análisis de costos del trasplante de células progenitoras hematopoyéticas en pacientes adultos: experiencia del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán

León-Rodríguez E,¹ Guzmán-Uribe P,¹ Pérez-Álvarez SI,¹ Casares-Elcoro L²

¹ Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán.

² Unidos, Asociación Protrasplante de Médula Ósea Francisco Casares Cortina.

Antecedentes: el trasplante de células progenitoras hematopoyéticas (TCPH) se ha convertido en una estrategia indispensable para el tra-

tamiento de diversas enfermedades. Sin embargo, en países en desarrollo la accesibilidad al mismo se encuentra frecuentemente limitada por factores socioeconómicos. La información respecto a los costos del procedimiento en México es escasa lo que limita el desarrollo de políticas públicas en el área.

Objetivo: describir los costos globales del TCPH, los costos específicos de los recursos utilizados en un hospital gubernamental de tercer nivel en la ciudad de México.

Material y método: estudio retrospectivo, descriptivo y observacional. Se calculó la mediana de costo global por trasplante en los primeros 30 días, así como la mediana de costo por categoría de recurso, utilizando SPSS versión 17.

Resultados: se evaluó un total de 16 procedimientos durante el período de enero a diciembre de 2012. De los TCPH registrados, 68.7% fueron autólogos. La mediana de costos para el alo-TCPH fue de \$405,410 M.N (31,000 USD), mientras que para auto-TPH fue de \$155,115 M.N. (12,000 USD). Los gastos específicos se dividieron en los siguientes rubros: quimioterapia de acondicionamiento - movilización para alo-TCPH: \$53,135 M.N y acondicionamiento-movilización-FEC postrasplante para auto-TCPH: \$64,685 M.N, hospitalización: \$111,300 M.N para alo-TCPH y \$49,617 M.N para auto-TCPH, estudios de laboratorio e imagenología: \$66,550 M.N para alo-TCPH y \$22,955 M.N para auto-TCPH, medicamentos-insumos-banco de sangre: \$174,425 M.N para alo-TCPH y \$21,291 M.N para auto-TCPH.

Conclusiones: los datos reportados contribuyen al escaso conocimiento de

los costos del TCPH en nuestro país. El costo del TCPH en el INCMNSZ (institución gubernamental) es 5-10 veces menor que en EUA, destacando el importante papel de las instituciones no lucrativas que permiten el desarrollo de estos programas.

A1190

Anemia aplásica posterior a radioterapia para cáncer testicular tratada con trasplante alogénico de médula ósea. Reporte de un caso y revisión de la bibliografía

Chávez-Trillo C, Guzmán-Chores L, Hernández-Caballero A, Solís-Anaya L

Hospital General Regional 1 Dr. Carlos Macgregor Sánchez Navarro, IMSS.

Antecedentes: la anemia aplásica se define como pancitopenia en sangre periférica en presencia de una médula ósea hipocelular. La forma más frecuente es de origen iatrogénico, ya que es común la falla medular transitoria en pacientes sometidos a quimioterapia y/o radioterapia. Sin embargo, dosis bajas de radiación administradas de forma repetida pueden dañar la médula ósea y se pueden asociar a anemia aplásica, sin embargo solo un número muy pequeño de individuos expuestos pueden desarrollar esta complicación.

Objetivo: comunicar el caso de un paciente con anemia aplásica posterior a la administración de radioterapia como tratamiento de cáncer testicular, su manejo con trasplante alogénico de médula ósea y su evolución posterior

Resultados: paciente masculino de 42 años de edad a quien en el mes de junio de 2008 se le detectó un semi-

noma típico derecho, que fue operado. Recibe radioterapia fraccionada 20 sesiones en octubre de 2008, presenta pancitopenia en abril de 2009, se diagnóstica anemia aplásica en enero de 2010. Recibe ciclosporina, prednisona, eritropoyetina y filgrastim, sin respuesta. Visto en nuestro servicio el 30 de junio de 2011.

A su ingreso en nuestro servicio con Hb 5.4 gr/dL, Hto 15.7%, Leu $0.8 \times 10^9/L$, Neu $0.2 \times 10^9/L$, Plt $5.0 \times 10^9/L$, el frotis de sangre periférica con escasos leucocitos y plaquetas prácticamente ausentes. El aspirado de médula ósea mostró solo escasos linfocitos y sustitución grasa en el extendido, biopsia de hueso con celularidad del 3%. El cariotipo normal 46XY. Clona HPN negativa. Se realizó búsqueda de donador de CPH con hermano compatible HLA 6/6, recibió acondicionamiento con GAT/Cy, y ciclosporina/metotrexate como profilaxis contra EICH. Se realizó infusión de CPH los días 18 y 19 de octubre de 2011, con dosis de células CD34 de 8×10^6 por kilogramo de peso, presentando injerto mieloide en el día +20 del trasplante. En febrero de 2012 presenta enfermedad de injerto contra huésped (EICH) grado I/IV en piel, la cual responde al manejo con esteroide, sin mayores complicaciones. Su control en enero de 2013 con Hb 14.4 gr/dL, Hto 44.2%, Leu 5.72×10^9 , Nt 1.98 $\times 10^9$, Lo 3.21×10^9 , Plt 200×10^9 y sin datos de actividad de EICH.

Conclusiones: la pancitopenia asociada a radioterapia es común, sin embargo la anemia aplásica asociada a radioterapia es extremadamente rara y existen muy pocos casos reportados en la bibliografía. El manejo de estos casos responde bien al trasplante alogénico de médula ósea.

Subtipificación de los linfomas/leucemias de células B pequeñas

Alejandra Zárate Osorno

Las linfomas de células B pequeñas representan un grupo heterogéneo de trastornos linfoproliferativos frecuentemente encontrados en la práctica rutinaria. Las entidades principales en esta categoría, son el linfoma folicular (LF), linfoma de linfocitos pequeños/leucemia linfocítica crónica (LLP/LLC), linfoma de la célula del manto (LCM), linfoma de la zona marginal (LZM) y el linfoma linfoplasmacítico (LPL), y se distinguen entre sí por sus características morfológicas, clínicas y citogenéticas. Como grupo corresponden a poco más del 30% de todos los linfomas no Hodgkin (LNH) y basados en su curso clínico, se dividen en indolentes y agresivos, además de la posibilidad de progresión en casi todos los tipos a un linfoma B difuso de células grandes (LDCGB), de aquí se desprende la importancia de clasificar adecuadamente a este tipo de linfomas.

Otra característica común en este grupo de linfomas, es su comportamiento clínico indolente en la mayoría de ellos, con excepción del LCM, en el cual se han encontrado casos con una evolución más agresiva.

Morfológicamente, la célula corresponde a un linfocito pequeño, cuyo núcleo es menor al de un histiocito o una célula endotelial. Los núcleos tienen un espectro morfológico amplio, desde un aspecto maduro, con cromatina distribuida en grumos pequeños, como en la LLC/LLP, hasta el "blastoide", caracterizado por cromatina fina, similar a la de los linfoblastos, en la variante blastoide del LCM. El patrón morfológico en estos linfomas también es motivo de confusión ya que los cinco tipos principales puede tener un patrón folicular (o nodular) o difuso.

En este grupo de linfomas, la inmunohistoquímica

(IHQ) es de gran utilidad, y con un perfil relativamente limitado de anticuerpos, es posible clasificarlos adecuadamente. Dos de estos linfomas que pueden ser indistinguibles morfológicamente, la LLC/LLP y el LCM se caracterizan por la coexpresión frecuente de CD5 y CD43 (ambos marcadores de células T) por las células B neoplásicas, con la diferencia de que el LCM expresa, en más del 90% de los casos, ciclina D1, una proteína quimérica resultado de la translocación 11:14; por el otro lado, la LLC/LLP expresa CD23 en una proporción variable. En esta circunstancia, un perfil de anticuerpos que incluya CD5, CD43, CD23 y ciclina D1 es muy útil.

EL LF de bajo grado, que comprende los grados 1 y 2, cuando tiene un patrón folicular prominente, es fácil de diagnosticar. No ocurre así en el patrón difuso, ya que los centrocitos son indistinguibles de las células similares a centrocitos del LZM, sin embargo, los centrocitos expresan CD10 y bcl-6, antígenos raramente expresados por el LZM y otros linfomas de células pequeñas.

Es necesario enfatizar la semejanza morfológica frecuente entre el LZM y el LPL, ya que ambos pueden tener diferenciación plasmocitoide prominente, al mismo tiempo que expresan marcadores de células plasmáticas como el CD38 y CD138 y demuestran restricción de cadenas ligeras monoclonales. En este caso, es importante complementar el estudio histopatológico y de IHQ con las características clínicas y los resultados de laboratorio, ya que es común encontrar gamapatía monoclonal por IgM en los LPL, lo cual no ocurre en el LZM.

En resumen, un perfil de anticuerpos relativamente limitado, el cual incluye CD20, CD3, CD5, CD23, Ciclina D1, CD10, bcl-6, CD43 y por supuesto Ki-67, nos permite clasificar adecuadamente a este grupo de linfomas B de células pequeñas.

Tabla No. 1 Inmunofenotipo de las neoplasias de células B pequeñas (modificado de Higgins RA y cols. Arch Pathol

Linfoma	CD5	CD10	CD23	Ciclina D1	CD43	TRAP	Anexina –A1	bcl-6
LLC/LLP	+	-	+/-	-/+	+/-	-	-	-
LCM	+	-	-	+	+/-	-	-	-
LF	-	+	-/+	-	-/+	-	-	+
LZM	-	-	-	+ (débil)	+/-	-	-	-
LCP	-	-	-	+ (débil)	+/-	+	+	-
LPL/MW	-	-	-/+	-	-/+	-	-	-

BIBLIOGRAFÍA

- Higgins RA, Blankenship JE y Kinney MC. Application of Immunohistochemistry in the Diagnosis of Non-Hodgkin and Hodgkin Lymphomas. Arch Pathol Lab Med. 2008; 132:441-461.
- García CF y Swerdlow SH. Best Practices in Contemporary Diagnostic Immunohistochemistry: Panel Approach to Hematolymphoid proliferations. Arch Pathol Lab Med. 2009;133:756-765.
- Cook JR. Nodal and Leukemic Small B Cell Neoplasms. Modern Pathology. 2013;26:S15-S28
- Boyd SD, Natkunam Y, Allen JR y cols. Selective Immunophenotyping for Diagnosis of B-cell Neoplasms: Immunohistochemistry and Flow Cytometry Strategies and Results. Appl Immunohistochem Mol Morphol 2013;21:116-131.

Treatment advances in acute promyelocytic leukemia

Bruno C. Medeiros, MD

ABSTRACT

The current World Health Organization (WHO) classification of Tumors of Hematopoietic Tissues defines acute promyelocytic (APL) leukemia as an acute myeloid leukemia (AML) with recurrent genetic abnormalities. APL is an uncommon form of AML

(5-8% of all cases of AML) characterized by the accumulation of abnormal promyelocytes containing translocations involving the retinoic acid receptor alpha (*RARA*) gene on chromosome 17q12. The most common reciprocal translocation partner is the promyelocytic leukemia (*PML*) gene located on 15q22 leading to the classic t(15;17)(q22;q12).

INTRUDUCTION

Historical Data in Acute Promyelocytic Leukemia

Initially described in 1957, APL was recognized as the “most malignant form of acute leukemia” given its very rapid fatal clinical course and associated life-threatening bleeding diathesis secondary to fibrinolysis and thrombocytopenia.¹ Two decades later, it was recognized that APL blasts are particularly sensitive to exposure to anthracyclines. In clinical trials, the augmented sensitivity to anthracyclines lead to higher complete remission (CR) rates and improved overall survival, but it was also associated with exacerbation of the coagulopathy and an increased risk of early death from cerebral hemorrhage (occurring in as many as 20-30% of patients).² Prior to the introduction of all-trans retinoic acid (ATRA), the clinical outcomes from large multicenter clinical trials for APL patients using conventional (anthracycline plus cytarabine-based induction) therapy followed by post-remission therapy demonstrated CR rates ranging between 65-85%, induction deaths varying between 10-30% and overall survival rates at 5-8 years between 35- 60%.³

Development of APL-directed therapy

All-Trans Retinoic Acid (ATRA)

The discovery that leukemia blasts can undergo *in vitro* and *in vivo* differentiation following exposure to ATRA revolutionized the treatment of patients with APL.² Single agent ATRA is able to induce complete remissions, without significant bone marrow aplasia and improvement of the coagulopathy, in approximately 85% of APL patients. Unfortunately, these remissions tend to be short-lived (3-6 months) as consequence of progressive resistance to the drug triggered by reduction in the plasma concentration due to increased metabolism following continuous therapy. Furthermore, pre-clinical studies have demonstrated that ATRA is able to trigger differentiation and decreased the pool size in APL cells; it does not affect the survival of leukemia initiating cells eventually leading to clinical relapse.⁴ These observations lead to the development of clinical trials testing the combination of ATRA plus conventional chemotherapy (CT). It was rapidly determined that concomitant use of ATRA plus CT lead to improved long term results compared to sequential treatment strategies. Also, the benefit of maintenance therapy was demonstrated in Europe and the USA.¹ Since these promising early results, clinical research in APL has focused in two main objectives: 1. Development of risk-adapted strategies to tailor therapy according to risk of treatment failure and 2. Reduce morbidity and mortality, caused by

Departamento de Patología, Hospital Español de México

www.nietoeditores.com.mx

hemorrhagic complications and differentiation syndrome, during the induction phase. The results of several international cooperative clinical trials have led to several observations, such as cytarabine being omitted during the induction phase without compromise of CR rates and decrease of the adverse events, the benefit of cytarabine during consolidation may be limited to patients with high-risk features, prophylactic use of steroids may decrease the incidence and intensity of differentiation syndrome and the increased risk of central nervous system relapses may warrant use of prophylactic intrathecal chemotherapy in high-risk patients.⁵ Over the past 30 years, the addition of ATRA to conventional chemotherapy has led to a progressive improvement in the outcomes of APL patients, whereas CR rates with modern treatment regimens consistently exceed 90%, relapse rates have decreased to less than 10% and more than 80% of all patients are still alive after 4 years of their diagnosis.⁵

Arsenic Trioxide (ATO)

ATO is one of the 3 forms of inorganic arsenic and it has been used in the treatment of acute and chronic leukemia since the late 18th century (in the form of Fowler's solution).² Development of ATO in patients with APL started following the observation in China that Ailing-1 (containing 1% of ATO) induced complete remissions and long-term survivors in patients with APL.¹ These results were subsequently confirmed both in China (Shanghai Institute of Hematology) and North America, where high rates of complete remission were observed following treatment with single agent ATO in newly diagnosed and relapsed APL patients.¹ More recently, two multicenter studies from India and Iran confirmed the high remission rate and long term survival in newly diagnosed APL.⁶ ATO appears to selectively induce both apoptosis as well as differentiation in APL cells *in vivo*. Furthermore, unlike ATRA alone, when ATO and ATRA are given in combination, these two agents have marked synergism for both disease regression and loss of leukemia initiating cells.⁴ These recent observations explain why single agent ATRA induces complete remissions and restores normal hematopoiesis without leading to complete eradication of APL, while single agent ATO and the combination of ATRA plus ATO can, not only trigger differentiation but also lead to long-term eradication of the disease.

Gemtuzumab Ozogomicin (GO)

APL cells demonstrate homogeneous, high density surface membrane expression of CD33 in nearly 100% of cases.² GO is a recombinant humanized anti-CD33 monoclonal antibody conjugated to calicheamicin. Early stage development of GO in APL patients with evidence of molecular relapse demonstrated a high rate of molecular remissions following two or three doses. Unfortunately, in June, 2010, GO was voluntarily removed from commercial availability due to concerns about increased toxicity without added clinical benefit in patients with untreated AML.

Current Therapeutic Regimens for APL

Anthracycline-containing regimens

Treatment regimens containing, at least, an anthracycline (daunorubicin, idarubicin or mitoxantrone) in combination with ATRA have been considered the standard of care for the treatment of newly diagnosed APL since their initial clinical development 20 years ago. Although, most recent regimens demonstrate high rates of complete remissions and excellent long term survival, I will focus my discussion on the results of 4 recently published clinical trials. The third iteration of the Spanish Programa para el Estudio y Tratamiento de las Hemopatías Malignas (PETHEMA) cooperative group APL trial included a risk-adapted strategy to reduce toxicity in low-intermediate risk patients and improve the outcome for patients with high-risk APL (WBC < 10 x 10⁹/L). All patients received the same induction regimen (ATRA (45 mg/m²/d) given until complete hematologic remission and idarubicin (12 mg/m²/d) given on days 2, 4, 6, and 8). For high-risk patients, post-remission therapy included, in addition to an anthracycline (dose reduced for patients with low-intermediate risk APL) plus ATRA given for 3 consecutive cycles, cytarabine (1,000mg/m² for 4 days) on cycles 1 and 3. For low- and intermediate-risk patients, hematological toxicities and duration of hospitalization were significantly reduced without an increase in the relapse rate. Importantly, for high-risk patients, the relapse rate at 3 years was significantly lower (11%) than the previously observed (26%).⁵ Strikingly similar results were reported by the GIMEMA (Gruppo Italiano Malattie Ematologiche dell'Adulto) group following the AIDA-2000 clinical trial. In their study, the risk-adapted addition of cytarabine to the consolidation regimen also led to a relapse rate of less than 10% in patients with high-risk APL.⁷

The North American Acute Leukemia Intergroup took a different approach to improve the outcome of APL patients. In their study (C9710), they randomized patients to receive or not two 25-day cycles of ATO consolidation immediately after conventional induction therapy with ATRA, daunorubicin and infusional cytarabine (7+3-like).⁸ Addition of ATO to this conventional, albeit outdated, regimen improved event-free survival in all patients with APL. However, several observations need to be made from these results. First, it confirms previous observations that addition of cytarabine during induction may be associated with higher mortality, especially in higher risk patients.^{5,7} Second, a different anthracycline was chosen, daunorubicin instead of idarubicin or mitoxantrone in the PETHEMA or GIMEMA trials. Third, the outcomes of the control cohort were worse than previously reported, questioning the benefit of ATO addition to more active regimens.

The Australasian Leukaemia and Lymphoma Group recently reported the results of the APL4 trial combining ATRA, idarubicin and ATO.⁹ During induction, ATO was superimposed on an idarubicin plus ATRA backbone, with scheduling designed to exploit antileukemic synergy while minimizing cardiotoxicity and the severity of differentiation syndrome. Consolidation comprised 2 cycles of ATRA and ATO without chemotherapy, followed by 2 years of maintenance. Their results were remarkable with high complete remission rates (95%), low incidence of early mortality (<3.5%), no excessive cardiotoxicity, low relapse rate (<3%) and promising long term outcomes (>93%), albeit with short follow up (2 years). In summary, the combined results of these 4 large clinical trials confirm the high activity level and low relative low toxicity of ATRA plus anthracycline-based treatment regimens for new diagnosed APL.

ATRA-ATO combination regimens

Perhaps one of the most appealing therapeutic strategies in APL is the development of chemotherapy-free regimens. To explore this hypothesis, the Shanghai group randomly assigned newly diagnosed APL patients to ATRA alone, ATO alone, or both for induction and maintenance. The combination arm improved molecular responses and led to superior disease free survival, although all patients received consolidation/maintenance conventional chemotherapy likely decreasing the effect of the combination.² Subsequently, the MD Anderson group tested a completely

chemotherapy-free regimen.⁶ Low risk APL patients received ATO plus ATRA for induction followed by 6 months with ATO on a 4 weeks on alternating with 4 weeks off plus ATRA for 2 weeks of every 4 weeks. High-risk patients received identical regimen with the addition of GO on day 1. The authors noted a high complete hematological remission rate, low cumulative incidence of relapse and 5-year probability of survival of nearly 90%.⁶ These promising results prompted the initiation of GIMEMA/SAL-AMLSG trial that randomly assigned low-risk patients to ATO plus ATRA or to standard ATRA plus idarubicin.^{6,7} Complete hematologic remission rate was similar in both arms (100% vs. 95%, $p=0.12$). However, after 30+ months, the 2 year EFS (97% vs. 86.7%, $p=0.03$) and OS (98.7% vs. 91.1%, $p=0.03$) were significantly better for the ATRA plus ATO arm.¹⁰ Furthermore, 99% of patients had achieved a complete molecular remission after the completion of the 3rd cycle of consolidation. Finally, the results of the North American Intergroup Study of ATRA, ATO and GO in Patients with Previously Untreated High-Risk Acute Promyelocytic Leukemia should define the role of chemotherapy-free regimens for high-risk patients.

Remaining challenges

Despite the recent advances in the treatment of APL, early mortality (EM), variably defined as death from any cause within 7 to 30 days from diagnosis, remains a significant problem. Although, most recent clinical trials report EM rates between 1% and 4%,^{5-7,9,10} these results likely represent an underestimation of early mortality as a result of involuntary selection bias in multicenter clinical trial enrollment (approximately 30% of APL patients are not enrolled into a clinical trial at diagnosis). Several retrospective analyses recently demonstrated that EM continues to reach 20-25% rates in general APL patients. Thus, improvement of the EM rates for patients unable to participate in clinical trials continues to be a significant challenge for the future treatment of patients with newly diagnosed APL.

CONCLUSIONS

Improvements in the understanding of the pathophysiology of PML-RARA-induced leukemia have culminated in remarkable advances in the treatment and outcomes of patients with APL. Modern treatments are associated with

nearly universal complete remission and negligible risk of relapse, however early recognition and treatment of APL and aggressive supportive management of bleeding diathesis remain crucial elements in these patients.

REFERENCES

1. Degos L. The history of acute promyelocytic leukaemia. *Br J Haematol.* 2003;122(4):539-53.
2. Wang ZY, Chen Z. Acute promyelocytic leukemia: from highly fatal to highly curable. *Blood.* 2008;111(5):2505-15.
3. Avvisati G, Petti MC, Lo-Coco F, Vegna ML, Amadori S, Baccharani M et al. Induction therapy with idarubicin alone significantly influences event-free survival duration in patients with newly diagnosed hypergranular acute promyelocytic leukemia: final results of the GIMEMA randomized study LAP 0389 with 7 years of minimal follow-up. *Blood.* 2002;100(9):3141-6
4. Nasr R, Guillemin MC, Ferhi O, Soilihi H, Peres L, Berthier C et al. Eradication of acute promyelocytic leukemia-initiating cells through PML-RARA degradation. *Nat Med.* 2008;14(12):1333-42.
5. Sanz MA, Montesinos P, Rayón C, Holowiecka A, de la Serna J, Milone G et al. Risk-adapted treatment of acute promyelocytic leukemia based on all-trans retinoic acid and anthracycline with addition of cytarabine in consolidation therapy for high-risk patients: further improvements in treatment outcome. *Blood.* 2010;115(25):5137-46.
6. Estey EH, Hutchinson F. Newly diagnosed acute promyelocytic leukemia: arsenic moves front and center. *J Clin Oncol.* 2011;29(20):2743-6.
7. Lo-Coco F, Avvisati G, Vignetti M, Breccia M, Gallo E, Rambaldi A et al. Front-line treatment of acute promyelocytic leukemia with AIDA induction followed by risk-adapted consolidation for adults younger than 61 years: results of the AIDA-2000 trial of the GIMEMA Group. *Blood.* 2010;116(17):3171-9.
8. Powell BL, Moser B, Stock W, Gallagher RE, Willman CL, Stone RM et al. Arsenic trioxide improves event-free and overall survival for adults with acute promyelocytic leukemia: North American Leukemia Intergroup Study C9710. *Blood.* 2010;116(19):3751-7.
9. Iland HJ, Bradstock K, Supple SG, Catalano A, Collins M, Hertzberg M et al. All-trans-retinoic acid, idarubicin, and IV arsenic trioxide as initial therapy in acute promyelocytic leukemia (APML4). *Blood.* 2012;120(8):1570-80
10. Lo-Coco F, Avvisati G, Orlando SM, Ferrara F, Vignetti M, Fazi P et al. ATRA and Arsenic Trioxide (ATO) Versus ATRA and Idarubicin (AIDA) for Newly Diagnosed, Non High-Risk Acute Promyelocytic Leukemia (APL): Results of the Phase III, Prospective, Randomized, Intergroup APL0406 Study by the Italian-German Cooperative Groups Gimema-SAL-AML5G. *Blood.* 2012, American Society of Hematology meeting, abstract 6.

Tratamiento de leucemia linfoblástica aguda del adulto

Juan Fernando Pérez Rocha

La leucemia linfoblástica aguda es un trastorno maligno que se origina en un célula progenitora de estirpe B o T. La proliferación y acumulación de blastos en la médula ósea, da como resultado supresión de la hematopoyesis y, más adelante anemia, trombocitopenia y neutropenia.¹

La iniciación y progresión de la leucemia linfoblástica aguda son el resultado de una serie de mutaciones que alteran las funciones celulares, incluyendo un incremento en la habilidad de autorenovación, un bloqueo en la diferenciación, y una resistencia incrementada a las señales de apoptosis.^{2,3}

La leucemia linfoblástica aguda es una enfermedad maligna relativamente poco común, con aproximadamente el 20% de las leucemias nuevas en los Estados Unidos, en donde en el 2012 se diagnosticaron 6050 casos nuevos y acontecieron 1440 muertes (adultos y niños).⁴

En contraste a los niños en quienes el grado de curación alcanza el 90%, menos de la mitad de adultos logra erradicar la enfermedad cuando son sometidos a un trasplante de células tallo hematopoyéticas.⁵

La supervivencia para adultos con leucemia linfoblástica aguda ha mejorado con cada esquema de tratamiento sucesivo, un estudio del Reino Unido muestra sus esquemas sucesivos en los últimos 35 años y se observa la supervivencia global mejora con el tiempo. Figura 1

La supervivencia global en los adultos es mucho menor que en los niños. La respuesta inicial a quimioterapia

combinada es casi tan alta como en los niños. De cualquier manera la posibilidad de recaída o mortalidad relacionada al tratamiento es mayor en adultos con respecto a niños.⁶ Una duda es si las diferencias relacionadas a la edad en el resultado a tratamientos son determinados por la biología de la enfermedad *per se* o si son el resultado de una manera diferente de abordar el tratamiento o tolerancia al mismo.⁷

Hay cambios evidentes en la biología de la enfermedad con la edad. Más notablemente, la incidencia de alteraciones citogenéticas de muy alto riesgo, tales como el cromosoma Filadelfia (Ph+) en leucemia linfoblástica aguda, incrementa con la edad. La leucemia linfoblástica aguda (Ph+) se estima aproximadamente 25% de los adultos con leucemia linfoblástica aguda mientras que en los niños es poco común (aproximadamente 3%).⁸

La heterogeneidad inherente a la leucemia linfoblástica aguda requiere que las decisiones de tratamiento reflejen una asignación exacta de riesgo. Rowe revisó las características clínicas pronosticas al diagnóstico de la leucemia linfoblástica aguda:

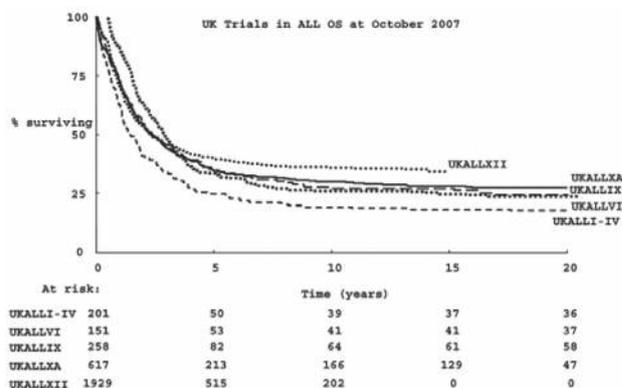


Figura 1. Ensayos sucesivos en el Reino Unido, en Leucemia Linfoblástica Aguda del adulto, en los últimos 35 años: Supervivencia global. (ASH 2008)

Médico adscrito al servicio de hematología, profesor de postgrado de la especialidad, titular de la clínica de leucemia linfoblástica del adulto. Centro Médico Nacional SXXI, Hospital de Especialidades Dr. Bernardo Sepúlveda. Servicio de Hematología.

www.nietoeditores.com.mx

<i>Factores de riesgo</i>	<i>Asociación pronóstica</i>
A la presentación	A la presentación
Edad	resultado adverso con edad avanzada
Infiltración a SNC	Resultado adverso
Conteo de Leucocitos	Adverso: fenotipo B: >30,000 Adverso: para fenotipo T: >100,000
Inmunofenotipo	Adverso: con expresión CD20.
Citogenética	Adverso: t (9:22); t (4:11); complejo (>5 anormalidades) Bajo: hipodiploidia, tetraploidia. Favorable: Hiperdiploidia; del 9q
Anormalidades moleculares	Adverso: JAK2; IKFZ1; PAX5; TLX3; ERG; BAALC Favorable: TLX1

Terapia de inducción en leucemia linfoblástica aguda en adultos

Leucemia linfoblástica aguda Ph-

Los resultados de tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda han mejorado substancialmente en la última década, principalmente por la intensificación y optimización de quimioterapia, el uso de trasplante de médula ósea adaptado a riesgo, y mejoría en los cuidados de soporte.^{13,14,15}

Estrategias de tratamiento individualizado basados en factores pronósticos, incluyendo la evaluación y monitoreo de enfermedad mínima residual han contribuido a mejorar los resultados. De cualquier manera, los resultados en pacientes adultos son considerablemente inferior a los de pacientes con leucemia linfoblástica aguda pediátricos, y la toxicidad es una barrera para llevar a cabo la intensificación de terapias estándar, particularmente en pacientes mayores.¹²

Hay un gran acuerdo en cuanto a las drogas más apropiadas para usar durante la inducción a la remisión en leucemia linfoblástica aguda Ph- del adulto, esquemas que comprenden el uso de esteroides, vincristina, y L-Asparaginasa, usualmente con antracíclicos, y otros con la adición de ciclofosfamida y citarabina. Grados comparables de remisión completa de aproximadamente 85% a 95% y una mortalidad relacionada a tratamiento han sido publicados en diversos regímenes. El grado de mortalidad relacionada a tratamiento es de 5% a 10% - mucho más alto que menos de 1% en niños.⁷ HyperCVAD (ciclofosfa-

mida, vincristina, doxorubicina y dexametasona), el cual no contiene L-asparaginasa, alcanza grados de remisión completa altos en pacientes diagnosticados de novo y es una alternativa razonable para terapia de inducción, pero aún no ha mostrado ser superior a protocolos de inducción tradicionales.

La dexametasona se prefiere a prednisolona por el grado de linfocitotoxicidad superior, mejor penetración a SNC y pocos eventos tromboembólicos; estos datos son derivados de estudios pediátricos.¹⁰ Poli (etilen-glicol) – asparaginasa quizá se asocie a una depleción más efectiva de la asparaginasa y esto en su momento permita un mejor resultado.¹¹ Pero esto requiere un estudio aleatorio comparativo.

Nuevas terapias basadas en anticuerpos

Un mayor punto de interés en el tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda es la disponibilidad de terapias blanco contra transcriptasas específicos, tales como la proteína de fusión bcr-abl por inhibidores de cinasa de tirosina, o antígenos específicos por anticuerpos monoclonales. Todos los blastos expresan una variedad de antígenos específicos (CD19, CD20, CD33, CD52) que sirven de blanco para los anticuerpos monoclonales. En la actualidad la mayor información disponible es para anti- CD20 (rituximab), el cual ha sido combinado con quimioterapia para el tratamiento de leucemia linfoblástica aguda-B/linfoma Burkitt. También se han llevado a cabo estudios con Rituximab en leucemia linfoblástica aguda-pre B. Otro antígeno, el CD19, es de gran interés debido a su grado alto de expresión en leucemia linfoblástica aguda. El CD19 puede ser blanco para un anticuerpo monoclonal biespecífico, blinatumomab, que actúa directamente contra CD19 y CD3. También se han llevado a cabo estudios pequeños o se dispone de casos reporte con el uso de anti-CD52 (alentuzumab), anti-CD22 (epratuzumab), y anti-CD33 (gentuzumab). Datos disponibles demuestran que la terapia con anticuerpos monoclonales en leucemia linfoblástica aguda es altamente prometedora. De cualquier manera, varios detalles para un tratamiento óptimo, tales como el nivel de expresión del antígenos que se requiere, esquemas, dosis y estadio de la enfermedad, aún están por definirse.¹² La terapia con anticuerpos monoclonales no es solo blanco dirigido, es también específica de subtipo y comparado con la quimioterapia, tiene diferentes mecanismos de acción y efectos secundarios. Los anticuerpos monoclonales pueden administrarse (I) en una forma no conjugada (rituximab);

(II) conjugado a inmunotoxinas o agentes quimioterapéuticos, los cuales son liberados a la célula blanco por el anticuerpo (gentuzumab); (III) conjugados a moléculas radiactivas, las cuales liberan radiación selectiva a células malignas; o (IV) como anticuerpos biespecíficos los cuales son dirigidos a 2 antígenos blanco o recluta células activas inmunológicamente al blasto leucémico. Además el efecto sinérgico de la combinación de anticuerpo y quimioterapia puede ser usado.¹²

Terapia de consolidación, intensificación y mantenimiento

Lo poco que se sabe de esta terapia es basada en evidencia en adultos. El número óptimo, la intensidad y los componentes de la terapia de consolidación son todos inciertos. El valor de la terapia de mantenimiento ha sido mostrado por un estudio aleatorizado comparando trasplante autólogo con mantenimiento continuo observando que se produce 10% de supervivencia mejor.¹⁶

Cuidados de soporte y manejo de complicaciones

1. Infecciones: los pacientes son de alto riesgo de infección bacteriana debido a la profunda neutropenia y altas dosis de esteroides. Muchos clínicos manejan al paciente como externo, pero ocasionalmente, los pacientes mueren por sepsis. La ciprofloxacina o agentes relacionados son dados como profilaxis, pero la evidencia de que ellos reduzcan la mortalidad relacionada a la infección es cuestionable, y ello quizá incremente el riesgo de *Clostridium difficile*. La incidencia de probable infección micótica es incierta, pero no es un problema poco común. Drogas como el itraconazol no puede darse concomitantemente con vincristina porque incrementa su biodisponibilidad, y se puede usar intermitentemente cnfotericina liposomal o caspofungina.⁹
2. Anormalidades de la coagulación durante la terapia con L-asparaginasa. Desafortunadamente no está claro esta complicación, muchos pediatras recomiendan monitorizar y solo recomiendan el reemplazo de factores de coagulación si existe hemorragia. En adultos hay poca evidencia de esta práctica muchos monitorean las pruebas de coagulación y reemplazan con plasma fresco y crioprecipitados si es necesario. La trombosis es un problema más común.⁹

3. Necrosis avascular: la cruda incidencia en un estudio fue del 4% con una alta incidencia en pacientes jóvenes, y sorprendentemente pacientes tratados con quimioterapia.¹⁷
4. Hepatotoxicidad: alrededor del 10% de los pacientes desarrollan pruebas de función hepática anormales la cuales son frecuentemente relacionado a los medicamentos. La suspensión de los medicamentos quizá resulten en una mejoría. A veces, cuando las bilirrubinas se encuentren elevadas y la quimioterapia sea retrasada o la dosis reducida, hace que estos pacientes sean los más difícil de manejar.⁹

Papel del trasplante de médula ósea alogénico

Régimen de acondicionamiento de intensidad reducida.

El trasplante de médula ósea alogénico quizá sea la terapia más efectiva antileucémica en el adulto con leucemia linfoblástica aguda, pero los resultados son comprometedores por la alta incidencia de mortalidad relacionada al tratamiento, aproximadamente un 35% en pacientes >35 años. En un intento de reducir la alta mortalidad relacionada a tratamiento observada en los esquemas de acondicionamiento normal y para aprovecharse del efecto injerto contra leucemia, los investigadores han explorado el papel del régimen de acondicionamiento de intensidad reducida. Hay pocos estudios publicados a gran escala acerca de la eficacia de intensidad reducida en pacientes adultos con leucemia linfoblástica aguda. Las dos grandes series son de European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) y CIBMTR, ambos indican alrededor de un 35% a 40% con supervivencia de 2 a 3 años aunque en un selecto grupo de pacientes.

Leucemia linfoblástica aguda Ph+

Una cuarta parte de todos los adultos con leucemia linfoblástica aguda son cromosoma Filadelfia positivos y la incidencia se incrementa con la edad. Los resultados de estudios recientes demuestran que pacientes con leucemia linfoblástica aguda Ph+ han sido manejados con quimioterapia más inhibidores de cinasa de tirosina. El Imatinib ha demostrado en diversos estudios porcentajes de remisión completa >90% y hace que más pacientes sean elegibles para trasplante. Se ha reportado un incremento de mutaciones resistentes a Imatinib lo que se traduce en recaída y refractariedad de los pacientes. El dasatinib que inhibe cinasas de src y tirosina, se ha considerado una promesa.

También quizá sea efectivo en infiltración a SNC. En estudios recientes de Francia e Italia con Dasatinib solo en personas adultos mayores han alcanzado muy alto grado de remisión con mejoría de la supervivencia. Es probable que la combinación con quimioterapia no convencional de inducción se requiera y que el trasplante de células tallo ya no sea una necesidad.⁹

CONCLUSIONES

Los sucesos alcanzados en el tratamiento de leucemia linfoblástica aguda en pacientes pediátricos en los últimos 40 años han influido y continuaran influyendo en el tratamiento de leucemia linfoblástica aguda de adultos. Los avances de TMO alogénico promete que los regímenes de acondicionamiento de intensidad reducida pueden explotar el efecto de injerto contra leucemia con toxicidad reducida, estos estudios son prometedores, pero también incrementa la incertidumbre en la mente de los clínicos para tratar a adultos con leucemia linfoblástica aguda de la manera más óptima. Nuevos agentes de inmunoterapia o quimioterapia, se incorporan a la línea terapéutica para el manejo de esta enfermedad difícil. La identificación de nuevas anormalidades moleculares incrementará nuestra habilidad para establecer pronóstico y nos permitirán la identificación de nuevas drogas. La determinación de enfermedad mínima residual es y seguirá siendo importante para estratificar pacientes para riesgo de recaída y establecer terapias individualizadas.⁵

REFERENCIAS

1. Ching-Hon Pui Acute lymphoblastic leukemia Williams Hematology Eighth Ed.
2. Pui Ch, Relling MV, Downing JR: Acute lymphoblastic leukemia, N Eng J Med 350:1535,2004.
3. Pui CH, Robinson LL, Look AT : Acute lymphoblastic leukemia, Lancet 371:1030,2008
4. Sieegel R, Naishadhan D, Jema A. Cancer statistics, 2012 C.A. Cancer J Clinic 2012;62(1):10-29
5. Hillard M. Lazarus and Anjali S.Advani ASH 2012, 382-388
6. Pui Ch, Evans WE. Treatment of acute lymphoblastic leukemia. N Engl J Med 2006, 354:166-178
7. Adele Fielding ASH 2008 The treatment of adults with acute lymphoblastic leukemia. 381-389
8. Jones LK, Sahc V. Philadelphia positive acute lymphoblastic leukemia oh childhood. Br J Haematol. 2005;130:489-500
9. David I. Marks Treating the older adult with acute lymphoblastic leukemia ASH 2010, 13-20
10. Mitchell CD, Richards SM, Kinsey SE, Lilleyma J, Vora A, Eden TO. Benefits of dexamethasone compare with prednisolone for childhood acute lymphoblastic leukemia: results of the UK Medical Research Council ALL97 randomized trial. Br J Haematol 2005; 129: 734- 735.
11. Wetzler M, Sanford BL, Kurtaberg J, et al. Effective asparagine depletion with pegylates asparaginasa results in improved outcomes in adult acute lymphoblastic leukemia: Cancer and Leukemia Group B Study 9511. Blood, 2007;109: 4164-4167
12. Dieter Hoelzer ASH 2011
13. Gökbüget N and Hoelzer D (2004) Treatment with monoclonal antibodies in acute lymphoblastic leukemia : current knowledge and future prospects. Ann Hematol 83 (4) 201-205
14. Bassan R and Hoelzer D (2011) Modern therapy of acute lymphoblastic leukemia J Clin Oncol 29 (5): 532-543
15. Pui CH and Evans WE (2006) Treatment of acute lymphoblastic leukemia. N Engl J Med 354 (2) 166-178
16. Goldstone AH, Richards SM, Lazarus HM, et al. In adults with standard-risk acute lymphoblastic leukemia, the greatest benefit is achieved from a matched sibling allogeneic transplantation is less effective than conventional consolidation/ maintenance chemotherapy in all patients: final results of the international ALL Trials (MRC UK ALL XII7 ECOG E2993) Blood 2008; 111 1827 1833
17. Patel B., Richards SM, Rowe JM, Goldstone AH, Fielding AK. High incidence of avascular necrosis in adolescents with acute lymphoblastic leukemia. Clin Adv Hematol Oncol 2009;7:600-606.

Unraveling the molecular pathophysiology of myelodysplastic syndromes

Rafael Bejar MD, PhD

ABSTRACT

The clinical heterogeneity observed in patients with myelodysplastic syndromes (MDS) is reflected in the variety of molecular abnormalities responsible for their development and progression. While roughly 50% of patients carry a large scale chromosomal abnormality, more than 70% will have a somatic mutation in one or more recurrently mutated genes. The frequency with which certain pathways are affected by these lesions identifies MDS as disea-

ses of aberrant splicing and epigenetic dysregulation. Alterations of growth factor signaling pathways and transcription factors also contribute to the MDS phenotype. Many of these abnormalities have important clinical significance in that they are associated with disease features, prognosis, and the likelihood of response to specific therapies. In particular, *TP53* mutations may identify patients with a particularly poor prognosis. This review will outline recent discoveries into these molecular and genetic mechanisms responsible for the pathogenesis of MDS.

INTRODUCTION

Myelodysplastic syndromes (MDS) represent a collection of hematopoietic neoplasms characterized by inefficient differentiation, cytopenias of the peripheral blood, and frequent progression to acute myeloid leukemia (AML). The clinical manifestations of MDS are highly variable, particularly when compared with related myeloid disorder like the myeloproliferative neoplasms (MPN) and AML.¹ Over the last several years, we have learned that the clinical heterogeneity seen in MDS is mirrored by the complex patterns of molecular lesions that underlie these disorders.² Typical cytogenetic abnormalities, like del(5q), del(7q), and trisomy 8 (+8), are found in some patients and recurrent somatic mutations in over 40 genes have been identified with varying regularity.^{3,4} No single gene is mutated in the majority of patients, but most will

carry one or more recurrent lesions.⁵ The nature of these genetic driver events has identified key molecular mechanisms responsible for the development or progression of disease. We now know that MDS are not simply disorders of growth and differentiation pathways. Instead, they are more frequently characterized by mutations in epigenetic regulators and RNA splicing machinery.⁶ This understanding has revealed new therapeutic targets and has begun to impact the clinical care of patients with MDS

Studies examining somatic mutations in MDS have identified lesions associated with clinical features, thus explaining the basis for the heterogeneity seen between patients. For example, mutations in certain genes, like *SF3B1* or *TP53*, are strongly linked to ring sideroblasts and complex karyotypes, respectively; both features used to classify MDS subtypes and to risk stratify patients.^{7,8} More importantly, specific mutations can improve the prediction of prognosis and others may predict response to various treatments.^{4,8-10}

This article will give an overview of the most frequent genetic alterations associated with each molecular mechanism implicated in the pathogenesis of MDS. It will summarize the normal function of the gene or genes in the pathway, the impact of mutations and their frequency in MDS, and their potential clinical implications.

Division of Hematology and Oncology, University of California, San Diego, Moores Cancer Center, La Jolla, CA, USA

Correspondence: Dr. Rafael Bejar. 3855 Health Sciences Drive MC 0820, La Jolla, CA 92093-0820, USA. E-mail: rabejar@ucsd.edu

www.nietoeditores.com.mx

Alterations in Epigenetic Pathways

The term 'epigenetic' refers to covalent modifications of chromatin that, unlike genetic mutations, do not alter the base sequence of DNA. Epigenetic modifications can occur directly on DNA molecules or on histones - DNA-associated protein complexes that make up nuclear chromatin. There are numerous epigenetic chromatin modifications that can have broad and often opposing effects on the expression of neighboring genes. Patterns of epigenetic marks can be maintained through cell division, making these changes heritable.

Somatic mutations of genes encoding proteins that regulate epigenetic marks are among the most common genetic abnormalities identified in MDS. While some of these lesions are mutually exclusive, patients can acquire mutations in multiple epigenetic regulators, suggesting that there are several independent epigenetic pathways that contribute to the pathogenesis of MDS.

DNMT3A - Normal Function: This gene encodes an enzyme responsible for the de novo 5²-methylation of cytosine residues (figure 1). Methylated cytosine residues (5mC) can have different effects based on the genomic context in which they occur. However, in clusters of CpG dinucleotides located near gene promoters, 5mC marks are associated with a closed chromatin state and decreased local gene expression. **Mutation Frequency:** 10-15% of MDS, more common in AML with normal cytogenetics (30%).^{4,11,12} **Effect of Mutations:** Mutations are presumed to cause a loss of function since they often create disruptive frameshifts, splice site changes, or premature stop codons. However, recurrent missense mutations of codon 882 are also common, suggesting the potential for dominant negative activity or gain of function for these hotspot abnormalities. Mouse models of *Dnmt3A* loss demonstrate enhanced self-renewal and decreased differentiation of hematopoietic stem cells.¹³ The animals did not have dysplasia or spontaneous transformation, suggesting the need for cooperating mutations to generate clinically evident disease. **Clinical Implications:** Mutations of *DNMT3A* have been associated with poor prognosis in MDS and AML.¹⁴ These lesions are not unique to myeloid neoplasms as they have been observed in lymphoid malignancies and even in older patients with clonal hematopoiesis who do not have abnormal blood counts.^{15,16}

TET2 - Normal Function: This gene encodes an alpha-ketoglutarate (aKG) dependent oxygenase that catalyzes

the conversion of 5mC to 5²-hydroxymethylcytosine (5hmC) and more oxidized cytosine forms (Figure 1).^{17,18} This alters the 5mC epigenetic mark in a way that may lead to functional or actual DNA demethylation. Alternatively, 5hmC residues may themselves interact with chromatin associated proteins. **Mutation Frequency:** This is one of the most commonly mutated MDS genes, found in 20% of cases, and up to 40% of CMML. **Effect of Mutations:** These disruptive mutations cause a loss of function and often affect both alleles in a cell. The net result is decreased 5hmC and a relative increase in 5mC in diseased cells. Mouse models of *Tet2* deletion demonstrate enhanced stem cell activity, skewed myeloid differentiation, and the development of a CMML like disease.¹⁹ **Clinical Implications:** *TET2* mutations have not been associated with prognosis in untreated MDS patients. However, these abnormalities may predict a greater likelihood of response to treatment with the hypomethylating agent azacitidine.⁹ Like *DNMT3A*, mutations of *TET2* can be present in lymphoid malignancies and have been found in rare asymptomatic patients with clonal hematopoiesis.^{15,16}

IDH1 and IDH2 - Normal Function: These genes encode metabolic enzymes that generate NADPH while converting isocitrate to aKG in the cytosol (*IDH1*) or in mitochondria (*IDH2*). **Mutation Frequency:** They are mutated in 5-10% of MDS and more frequently in AML (15-20%). **Effect of Mutations:** *IDH* mutations are always heterozygous missense mutations that occur only at specific codons. These hotspot mutations alter the function of the enzymes causing them to convert aKG into 2-hydroxyglutarate (HG), an 'oncometabolite' that is not present in normal cells. HG is believed to interfere with the enzymatic activity of many aKG dependent enzymes including *TET2*, histone modifying enzymes, and *EGLN* hydroxylases (Figure 1).^{20,21} In both MDS and AML, *IDH* mutations are exclusive of each other and of *TET2* mutations, suggesting they share a common molecular mechanism.^{8,14} **Clinical Implications:** Reports on the clinical significance of *IDH* mutations in MDS are mixed, although in MPN, the acquisition of an *IDH* mutation is associated with leukemic transformation.^{8,22-25}

EZH2 - Normal Function: This polycomb gene encodes the catalytic component of the protein repressor complex 2 (PRC2) responsible for methylating lysine residue 27 of histone 3 (H3K27). This epigenetic mark is associated with gene silencing. **Mutation Frequency:**

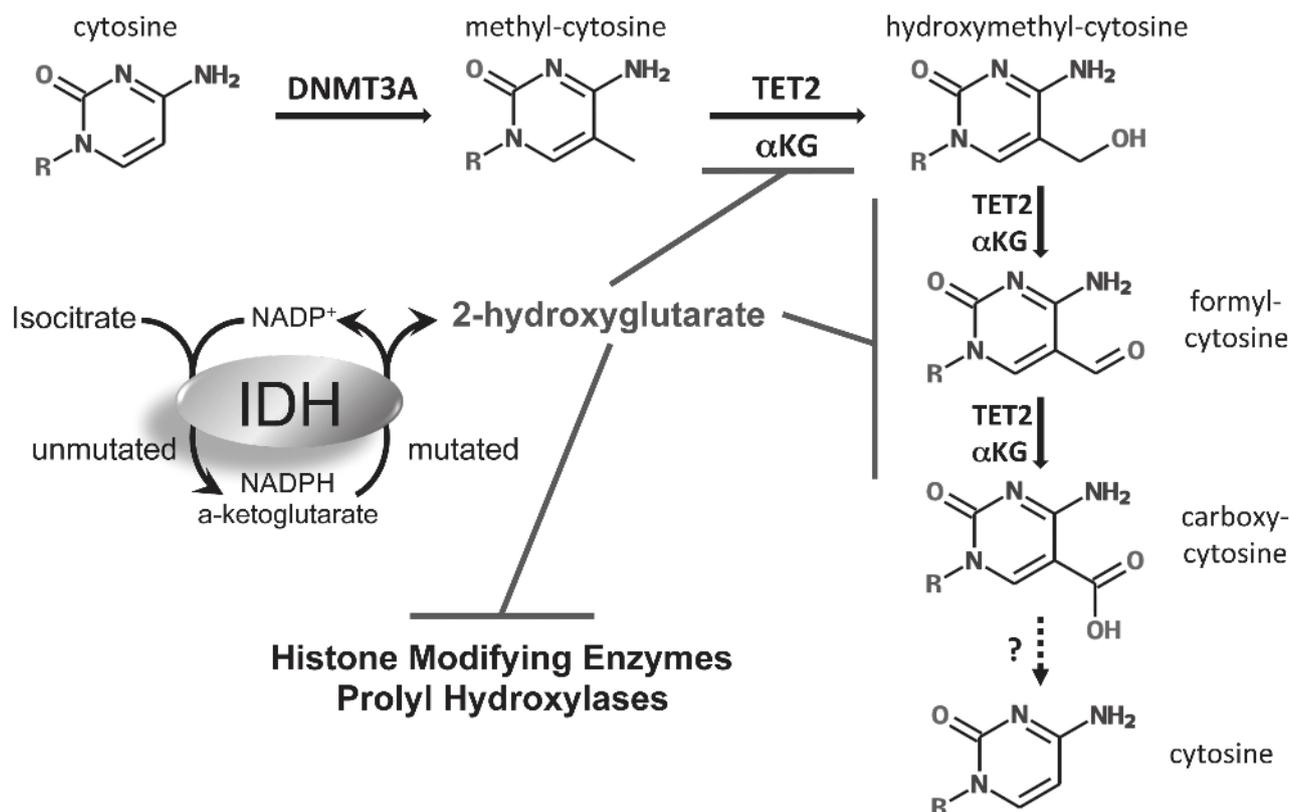


Figure 1. Epigenetic Pathways Affected by Mutations in MDS. The epigenetic cytosine modifications catalyzed by DNMT3A and TET2 are shown. Mutations of these enzymes result in a loss of function. Alpha-ketoglutarate (aKG) is a required co-factor for TET2 and is the normal product of the reaction catalyzed by unmutated IDH1 and IDH2 (blue side of IDH oval). Mutated IDH proteins consume aKG to produce 2-hydroxyglutarate (red side of IDH oval), a metabolite that interferes with aKG dependent enzymes like TET2.

EZH2 mutations are found in 6% of MDS and 12% of CMML, but largely absent in AML. **Effect of Mutations:** Mutations cause a loss of function and can be present on both alleles.^{26,27} This is in contrast to other malignancies in which *EZH2* may be over expressed or acquires gain-of-function mutations. **Clinical Implications:** *EZH2* abnormalities have been strongly associated with a poor prognosis independent of prognostic scoring systems, particularly in patients predicted to have lower risk disease.^{4,8,26}

***ASXL1*. Normal Function:** This polycomb transcriptional co-activator contains protein domains that recognize epigenetic marks. It has been shown to bind several regulatory proteins, including *EZH2*, and may direct the PRC2 to its chromatin substrates such as the *HOX* gene locus.²⁸ **Mutation Frequency:** *ASXL1* mutations occur in 15% of

MDS and 40% of CMML. **Effect of Mutations:** These are typically heterozygous lesions and frequently cause frameshifts in the distal portion of the gene. It is not clear if this produces a truncated protein with a novel activity or result in loss of function. Conditional deletion of *Asx11* in mouse models can result in cytopenias, dysplasia, and sporadic development of a CMML-like syndrome in some mice.^{28,29} **Clinical Implications:** Mutations of *ASXL1* are independently associated with a poor prognosis in MDS.^{8,30}

Mutated Splicing Factors

Splicing factors form large multi-unit complexes responsible for the production of mature mRNA. Patterns of alternative gene splicing have been known to occur in various malignancies, but only recently have mutations in the splicing machinery itself been identified. In no tu-

mor type are these more common than in MDS.^{31,32} They are present in well over 50% of cases, almost always in a mutually exclusive manner, likely indicating a shared mechanism of action. The three most frequently mutated splicing factors (described below) all have heterozygous missense mutations of specific codons or insertions or deletions that preserve the amino acid reading frame. Other splicing factor genes, like *ZRSR2*, can have more disruptive loss of function mutations. Despite their shared mechanism, mutations in different splicing factor genes may have different clinical consequences.^{33,34}

***SF3B1* - Normal Function:** This gene encodes a member of the U2-spliceosome responsible for intron branch point recognition. **Mutation Frequency:** This varies by the subtype of MDS, but is about 15% overall. **Effect of Mutations:** Since these heterozygous missense mutations at specific codons are expressed as mRNA, they are presumed to cause a gain or change in protein function. Intron retention, increased nonsense mediated decay, and small changes in gene expression patterns have been noted in *SF3B1* mutant cells.^{7,32} How these alterations drive the pathogenesis of MDS is not yet known, but changes in gene splicing could have various effects on mRNA expression (figure 2a). **Clinical Implications:** Mutations are tightly associated with the presence of ring sideroblasts (RS).⁷ About 80% of patients with the refractory anemia with RS (RARS) subtype of MDS have *SF3B1* mutations and mutant patients with other MDS subtypes typically have evidence of RS as well. Several studies indicate that *SF3B1* mutations are more common in lower risk MDS and are associated with a more favorable prognosis, but their prognostic value may not be independent of clinical risk assessments.^{4,33,35,36}

***U2AF1* & *SRSF2* - Normal Function:** These genes encode splicing factors responsible for the recognition of 3'-splice sites and their adjacent polypyrimidine sequence. **Mutation Frequency:** Each of these genes are mutated in about 10-15% of cases, with *SRSF2* mutations found more often in cases of CMML (30%). **Effect of Mutations:** These mutually exclusive heterozygous hotspot mutations are presumed to cause a change or gain of protein function. How they drive the development of MDS is not clear. Early studies overexpressing these mutant splicing factors in competitive murine bone marrow transplant experiments found that mutant cells had a selective disadvantage.³² This counterintuitive result suggests that the expression level

of the mutant construct may be critical or that cooperating mutations are necessary for these lesions to become oncogenic drivers. **Clinical Implications:** Mutations of these factors have been associated with shorter overall survival in some studies.^{4,34,37}

Transcription Factors

Genetic abnormalities involving transcription factors are very common in hematologic malignancies. In leukemias, they often take the form of translocations such those that define promyelocytic leukemia (*PML-RAR α*), the core binding factor leukemias (*RUNX1-RUNX1T1*, *CBFB-MYH11*), and some lymphoid leukemias (*ETV6-RUNX1*). Translocations are rare in MDS where transcription factor abnormalities are typically point mutations or focal deletions. In some cases, these mutations are familial or present in the germline, giving rise to disease only after the acquisition of cooperating mutations.

***RUNX1* - Normal Function:** This gene encodes one of the principal hematopoietic transcription factors and forms a heterodimer with core binding factor b. It is required for definitive hematopoiesis. **Mutation Frequency:** *RUNX1* is mutated 10-15% of MDS, often in higher risk patients. **Effect of Mutations:** *RUNX1* mutations can disrupt the DNA binding domain or the more distal transactivation domain. Mouse models of *RUNX1* mutations have variable phenotypes, but most show some degree of dysplasia or AML-like proliferation.³⁸⁻⁴⁰ Rare patients with congenital *RUNX1* mutations show abnormal platelet count or function as well as a risk of developing AML after several decades.⁴¹ **Clinical Implications:** MDS patients with *RUNX1* mutations are more likely to have excess blasts, thrombocytopenia, and a significantly shorter overall survival than predicted by clinical scoring systems.⁸

***GATA2* - Normal Function:** This gene encodes another canonical hematopoietic transcription factor. **Mutation Frequency:** Unlike *RUNX1*, *GATA2* is not known to be somatically mutated in MDS. Instead, congenital or familial mutations have been identified in rare cases.^{42,43} **Effect of Mutations:** Mutations alter the zinc-finger binding domains and are presumed to disrupt the DNA binding ability of this transcription factor. The phenotypes of congenital *GATA2* mutations can be variable but often include monocytopenia, NK cell dysfunction, and propensity for mycobacterial infections which are collectively termed the MonoMAC syndrome. Such patients are at

high risk of developing MDS-like bone marrow failure, often in association with monosomy 7 and somatic *ASXL1* mutations.⁴²⁻⁴⁴ **Clinical Implications:** MDS in the setting of congenital *GATA2* mutation has a poor prognosis.

Other transcription factors, like *ETV6* and *WT1*, are mutated in rare cases of MDS and AML. Mutations of *ETV6* have been shown to predict a shorter overall survival that predicted by clinical risk assessment.⁸

Tyrosine Kinase Pathway (TKP) Mutations

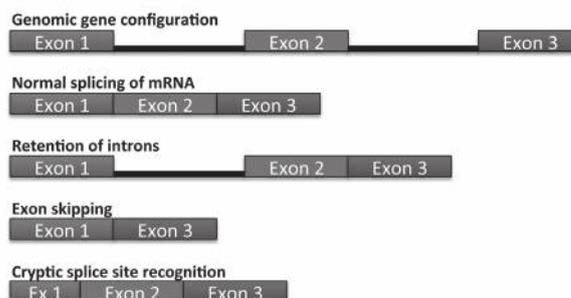
Response to growth factors are largely mediated by signals amplified by a kinase cascade beginning with receptor tyrosine kinases present on the cell surface. Mutations that enhance TKP signaling occur at various points along the pathway and tend to be mutually exclusive (figure 2b). These types of mutations are common in MPN, often defining disease subtypes. In MDS, TKP mutations are less common (about 20% of cases) with the most frequently mutated genes being *NRAS*, *JAK2*, and *CBL*. Mutations in other pathway members like, *MPL*, *BRAF*, *PTPN11*, and *NF1* are rarer. Mutations of *NRAS* and *CBL* are associated with adverse clinical features like excess blasts and may predict a poorer prognosis. Mutations of *JAK2*, present in <5% of MDS cases overall, are more common in cases of RARS with thrombocytosis (50%), but have no clear impact on clinical outcomes.⁴⁵ There is evidence that TKP mutations in MDS are often subclonal, indicating that they were acquired later and may portend disease progression.⁸

Chromosomal Abnormalities and TP53 mutations

Chromosomal abnormalities detectable by a routine karyotype are present in about 50% of MDS cases. Many of these are recurrent and have prognostic importance.³ The recent revision to the International Prognostic Scoring System (IPSS-R) explicitly includes all of the more frequent lesions.⁴⁶ Most of these are large deletions that encompass many genes, often making it difficult to discern the molecular mechanism driving the selection of these abnormalities. However, there are two examples of acquired chromosomal damage that are particularly important given our understanding of their underlying pathophysiology and their impact on prognosis, del(5q) and karyotypes associated with *TP53* mutation.

Del(5q) – Loss of the long arm of chromosome 5 is the most frequent cytogenetic abnormality seen in MDS. It is present in 15% of cases, half of which will also have mul-

A. Potential Consequences of Splicing Factor Mutations



B. Receptor Tyrosine Kinase Signaling Pathway

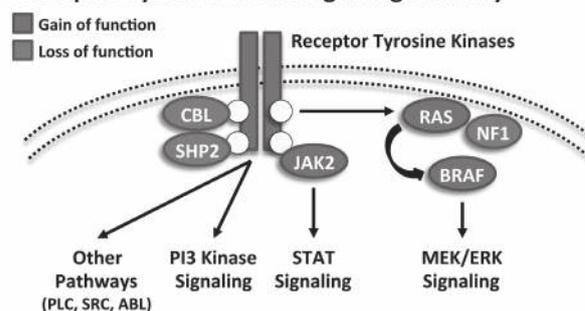


Figure 2. Splicing Factor and Tyrosine Kinase Signaling Pathway Mutations. A) This panel demonstrates some of the potential splicing errors that may occur when the spliceosome is dysregulated. Errors that shift the reading frame are likely to produce premature stop codons and lead to non-sense mediated decay. In frame rearrangements could produce proteins with impaired or novel functions. B) This panel highlights the proteins in the receptor tyrosine kinase signaling cascade that have been found to carry mutation in MDS. Those shown in red acquire gain of function mutations while those in blue typically have more disruptive loss of function mutations. SHP2 is the protein encoded by the *PTPN11* gene.

iple other abnormalities. This is always a heterozygous event. Mutations have not been identified in the remaining 5q arm, suggesting that haploinsufficiency of one or more genes, and not biallelic loss, is the pathogenic driver associated with del(5q). Several 5q genes have been shown to have effects on hematopoiesis when their expression is reduced or one copy is deleted. These include *HSPA9*, *CTNNA1*, *EGR1*, *RPS14*, *APC* and genes that lie just outside the commonly deleted 5q region such as *NPM1* and *MAML*. No single gene deletion completely explains the phenotype observed in patients with del(5q) as their sole cytogenetic abnormality, namely dyserythropoiesis with relatively preserved platelet numbers, lower risk of transformation to AML, and a very high response rate

to lenalidomide.¹⁰ And, isolated deletions of these genes are not known to be recurrent events, suggesting that cooperation among multiple haploinsufficient 5q genes are needed to produce the phenotype.⁴⁷ However, these shared clinical features define ‘isolated del(5q)’ as the only genetically classified subtype of MDS.¹ In AML, del(5q) abnormalities are a poor prognostic marker as is the case when del(5q) in MDS is accompanied by two or more chromosomal abnormalities. The size of the deletion in these cases maybe larger, indicating the involvement of additional genes that alter the phenotype.⁴⁸

Complex Cytogenetics, Monosomal Karyotypes, and TP53 Mutations - A complex karyotype is defined by the presence of three or more cytogenetic abnormalities. This occurs in about 12% of cases. There are innumerable types of lesions that can occur, but they frequently include del(5q), del(7q), abnormalities of chromosome 17, and loss of entire chromosomes, particularly 5 and/or 7. Despite their genomic instability, patients with complex karyotypes have a much lower rate of mutations in genes other than *TP53*.⁸ Clinically, complex karyotypes are universally associated with a poor prognosis by clinical risk assessment

tools.⁴⁶ However, simply counting the number of abnormalities may be a less precise way to predict risk in this patient population.⁴⁹ Monosomal karyotypes, defined as two or more autosomal monosomies or a single autosomal monosomy accompanied by a structural abnormality, may identify a group of patients with an even worse prognosis (Figure 3a), although this may be driven by the high frequency of -5 and -7 in these patients.⁵⁰

Another approach for parsing risk in patients with multiple cytogenetic abnormalities is to examine the mutation status of the *TP53* gene. This transcription factor is a canonical tumor suppressor gene that can be altered in practically any tumor type. It has many functions, but is primarily involved in cellular responses to stress and DNA damage. In MDS, *TP53* mutations are present in roughly 10% of patients, although this frequency increases in higher risk patients and in patients with therapy related MDS. Mutations of *TP53* are strongly associated with complex and monosomal karyotypes.⁸ Nearly 80% of *TP53* mutant patients will have a complex karyotype and about 50% of patients with complex cytogenetics will have a *TP53* mutation. Despite their strong association with recogni-

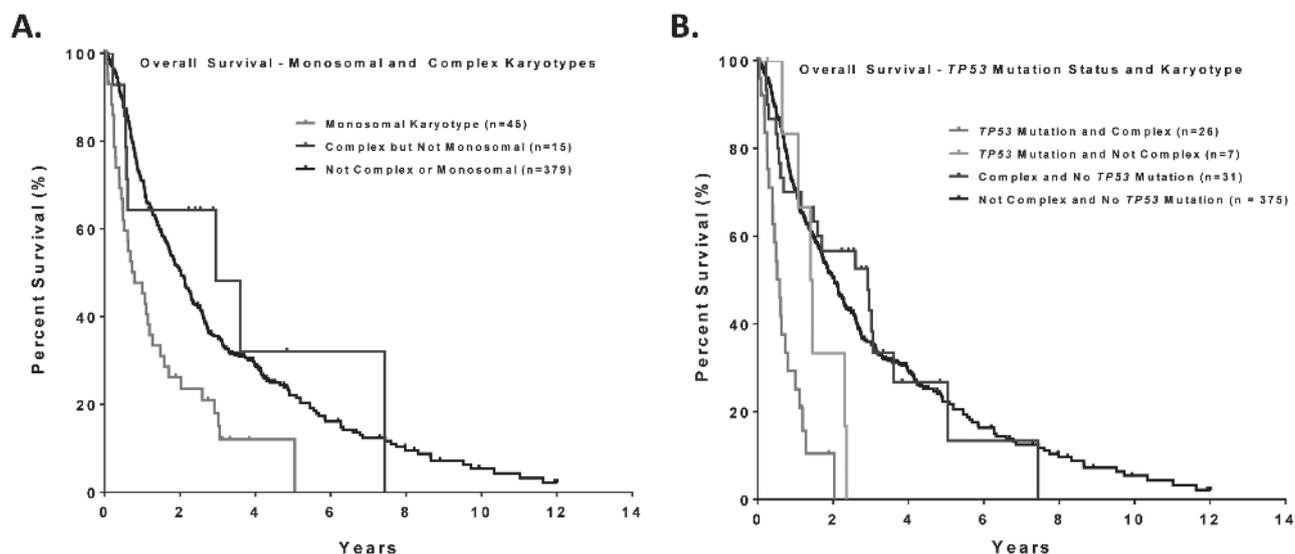


Figure 3. Survival of MDS Patients Stratified by Complex Cytogenetics, Monosomal Karyotype, and TP53 Mutation Status. A) MDS patients with monosomal karyotypes (red curve) have a shorter overall survival than patients with complex, but non-monosomal karyotypes (blue curve). The overall survival of this latter group is no different than that of MDS patients with other karyotypes (black curve). B) MDS patients with *TP53* mutations, whether with or without a complex karyotype (red and green curves, respectively), show a shorter overall survival compared with *TP53* wildtype patients (black curve). The survival of patients with a complex karyotype and normal *TP53* is no different than that of MDS patients with neither a complex karyotype nor a *TP53* mutation. Survival curves adapted from data originally presented in Clinical Effect of Point Mutations in Myelodysplastic Syndromes, Bejar et al, *The New England Journal of Medicine*. 364;26, page 2504.⁸ Copyright © 2011 Massachusetts Medical Society. Reprinted with permission.

zed adverse prognostic features, *TP53* mutations carry additional, independent prognostic significance. In fact, patients with complex cytogenetics and normal *TP53* have an overall survival that is comparable to that of patients without multiple karyotype abnormalities (Figure 3b). Those with mutant *TP53* fare much worse. This suggests that the adverse prognostic significance attributed to a complex karyotype is entirely driven by the high frequency of *TP53* mutations in this population. Even small *TP53* mutant subclones may portend a poor outcome even in patients without complex cytogenetics. These may represent emerging subclones with relative resistance to treatment and greater likelihood of progression to AML.^{51,52}

CONCLUSION

Discoveries about molecular abnormalities present in MDS have redefined these disorders as diseases of abnormal splicing and epigenetic regulation. Several other pathways are involved and can shape the manifestations of the disease. We are beginning to understand how these genetic abnormalities can combine to produce the broad range of clinical phenotypes seen in patients. This knowledge is helping identify find novel therapeutic targets. It will inform the molecular classification of MDS, grouping patients with more homogeneous clinical features, prognosis, and response to specific therapies.

REFERENCES

- Vardiman JW, Thiele J, Arber DA, et al. The 2008 revision of the World Health Organization (WHO) classification of myeloid neoplasms and acute leukemia: rationale and important changes. *Blood* 2009;114:937-51.
- Lindsley RC, Ebert BL. Molecular pathophysiology of myelodysplastic syndromes. *Annual review of pathology* 2013;8:21-47.
- Schanz J, Tuchler H, Sole F, et al. New comprehensive cytogenetic scoring system for primary myelodysplastic syndromes (MDS) and oligoblastic acute myeloid leukemia after MDS derived from an international database merge. *J Clin Oncol* 2012;30:820-9.
- Bejar R, Stevenson KE, Caughey BA, et al. Validation of a prognostic model and the impact of mutations in patients with lower-risk myelodysplastic syndromes. *J Clin Oncol* 2012;30:3376-82.
- Walter MJ, Shen D, Ding L, et al. Clonal architecture of secondary acute myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2012;366:1090-8.
- Bejar R, Steensma DP. Molecular Genetics of Myelodysplastic Syndromes. In: eLS: John Wiley & Sons, Ltd; 2012.
- Papaemmanuil E, Cazzola M, Boultonwood J, et al. Somatic SF3B1 mutation in myelodysplasia with ring sideroblasts. *N Engl J Med* 2011;365:1384-95.
- Bejar R, Stevenson K, Abdel-Wahab O, et al. Clinical effect of point mutations in myelodysplastic syndromes. *N Engl J Med* 2011;364:2496-506.
- Itzykson R, Kosmider O, Cluzeau T, et al. Impact of TET2 mutations on response rate to azacitidine in myelodysplastic syndromes and low blast count acute myeloid leukemias. *Leukemia* 2011;25:1147-52.
- List A, Dewald G, Bennett J, et al. Lenalidomide in the myelodysplastic syndrome with chromosome 5q deletion. *N Engl J Med* 2006;355:1456-65.
- Walter MJ, Ding L, Shen D, et al. Recurrent DNMT3A mutations in patients with myelodysplastic syndromes. *Leukemia* 2011;25:1153-8.
- Ley TJ, Ding L, Walter MJ, et al. DNMT3A mutations in acute myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2011;363:2424-33.
- Challen GA, Sun D, Jeong M, et al. Dnmt3a is essential for hematopoietic stem cell differentiation. *Nature genetics* 2012;44:23-31.
- Patel JP, Gonen M, Figueroa ME, et al. Prognostic relevance of integrated genetic profiling in acute myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2012;366:1079-89.
- Couronne L, Bastard C, Bernard OA. TET2 and DNMT3A mutations in human T-cell lymphoma. *N Engl J Med* 2012;366:95-6.
- Busque L, Patel JP, Figueroa ME, et al. Recurrent somatic TET2 mutations in normal elderly individuals with clonal hematopoiesis. *Nat Genet* 2012;44:1179-81.
- Ko M, Huang Y, Jankowska AM, et al. Impaired hydroxylation of 5-methylcytosine in myeloid cancers with mutant TET2. *Nature* 2010;468:839-43.
- Ito S, Shen L, Dai Q, et al. Tet proteins can convert 5-methylcytosine to 5-formylcytosine and 5-carboxylcytosine. *Science* 2011;333:1300-3.
- Moran-Crusio K, Reavie L, Shih A, et al. Tet2 loss leads to increased hematopoietic stem cell self-renewal and myeloid transformation. *Cancer Cell* 2011;20:11-24.
- Dang L, White DW, Gross S, et al. Cancer-associated IDH1 mutations produce 2-hydroxyglutarate. *Nature* 2009;462:739-44.
- Losman JA, Looper R, Koivunen P, et al. (R)-2-Hydroxyglutarate Is Sufficient to Promote Leukemogenesis and Its Effects Are Reversible. *Science* 2013.
- Thol F, Weissinger EM, Krauter J, et al. IDH1 mutations in patients with myelodysplastic syndromes are associated with an unfavorable prognosis. *Haematologica* 2010;haematol.2010.025494.
- Patnaik MM, Hanson CA, Hodnefield JM, et al. Differential prognostic effect of IDH1 versus IDH2 mutations in myelodysplastic syndromes: a Mayo Clinic study of 277 patients. *Leukemia* 2012;26:101-5.
- Tefferi A, Jimma T, Sulai NH, et al. IDH mutations in primary myelofibrosis predict leukemic transformation and shortened survival: clinical evidence for leukemogenic collaboration with JAK2V617F. *Leukemia* 2012;26:475-80.
- Abdel-Wahab O, Manshouri T, Patel J, et al. Genetic Analysis of Transforming Events That Convert Chronic Myeloproliferative Neoplasms to Leukemias. *Cancer Res* 2010;70:447-52.
- Ernst T, Chase AJ, Score J, et al. Inactivating mutations of the histone methyltransferase gene EZH2 in myeloid disorders. *Nat Genet* 2010;42:722-6.

27. Nikoloski G, Langemeijer SMC, Kuiper RP, et al. Somatic mutations of the histone methyltransferase gene EZH2 in myelodysplastic syndromes. *Nat Genet* 2010;42:665-7.
28. Abdel-Wahab O, Adli M, LaFave Lindsay M, et al. ASXL1 Mutations Promote Myeloid Transformation through Loss of PRC2-Mediated Gene Repression. *Cancer Cell* 2012;22:180-93.
29. Fisher CL, Pineault N, Brookes C, et al. Loss-of-function Additional sex combs like 1 mutations disrupt hematopoiesis but do not cause severe myelodysplasia or leukemia. *Blood* 2010;115:38-46.
30. Thol F, Friesen I, Damm F, et al. Prognostic significance of ASXL1 mutations in patients with myelodysplastic syndromes. *J Clin Oncol* 2011;29:2499-506.
31. Makishima H, Visconte V, Sakaguchi H, et al. Mutations in the spliceosome machinery, a novel and ubiquitous pathway in leukemogenesis. *Blood* 2012;119:3203-10.
32. Yoshida K, Sanada M, Shiraishi Y, et al. Frequent pathway mutations of splicing machinery in myelodysplasia. *Nature* 2011;478:64-9.
33. Malcovati L, Papaemmanuil E, Bowen DT, et al. Clinical significance of SF3B1 mutations in myelodysplastic syndromes and myelodysplastic/myeloproliferative neoplasms. *Blood* 2011;118:6239-46.
34. Thol F, Kade S, Schlarman C, et al. Frequency and prognostic impact of mutations in SRSF2, U2AF1, and ZRSR2 in patients with myelodysplastic syndromes. *Blood* 2012;119:3578-84.
35. Damm F, Thol F, Kosmider O, et al. SF3B1 mutations in myelodysplastic syndromes: clinical associations and prognostic implications. *Leukemia* 2012;26:1137-40.
36. Patnaik MM, Lasho TL, Hodnefield JM, et al. SF3B1 mutations are prevalent in myelodysplastic syndromes with ring sideroblasts but do not hold independent prognostic value. *Blood* 2012;119:569-72.
37. Damm F, Kosmider O, Gelsi-Boyer V, et al. Mutations affecting mRNA splicing define distinct clinical phenotypes and correlate with patient outcome in myelodysplastic syndromes. *Blood* 2012;119:3211-8.
38. Dowdy CR, Xie R, Frederick D, et al. Definitive hematopoiesis requires Runx1 C-terminal-mediated subnuclear targeting and transactivation. *Hum Mol Genet* 2009;19:1048-57.
39. Harada Y, Harada H. Molecular pathways mediating MDS/AML with focus on AML1/RUNX1 point mutations. *J Cell Physiol* 2009;220:16-20.
40. Matheny CJ, Speck ME, Cushing PR, et al. Disease mutations in RUNX1 and RUNX2 create nonfunctional, dominant-negative, or hypomorphic alleles. *Embo J* 2007;26:1163-75.
41. Owen C. Insights into familial platelet disorder with propensity to myeloid malignancy (FPD/AML). *Leuk Res* 2010;34:141-2.
42. Hahn CN, Chong CE, Carmichael CL, et al. Heritable GATA2 mutations associated with familial myelodysplastic syndrome and acute myeloid leukemia. *Nature genetics* 2011;43:1012-7.
43. Kazenwadel J, Secker GA, Liu YJ, et al. Loss-of-function germline GATA2 mutations in patients with MDS/AML or Monomac syndrome and primary lymphedema reveal a key role for GATA2 in the lymphatic vasculature. *Blood* 2012;119:1283-91.
44. Bodor C, Renneville A, Smith M, et al. Germ-line GATA2 p.THR354MET mutation in familial myelodysplastic syndrome with acquired monosomy 7 and ASXL1 mutation demonstrating rapid onset and poor survival. *Haematologica* 2012.
45. Szpurka H, Tiu R, Murugesan G, et al. Refractory anemia with ringed sideroblasts associated with marked thrombocytosis (RARS-T), another myeloproliferative condition characterized by JAK2 V617F mutation. *Blood* 2006;108:2173-81.
46. Greenberg PL, Tuechler H, Schanz J, et al. Revised international prognostic scoring system for myelodysplastic syndromes. *Blood* 2012;120:2454-65.
47. Barlow JL, Drynan LF, Hewett DR, et al. A p53-dependent mechanism underlies macrocytic anemia in a mouse model of human 5q- syndrome. *Nat Med* 2010;16:59-66.
48. Jerez A, Gondek LP, Jankowska AM, et al. Topography, Clinical, and Genomic Correlates of 5q Myeloid Malignancies Revisited. *Journal of Clinical Oncology* 2012;30:1343-9.
49. Breems DA, Van Putten WL, De Greef GE, et al. Monosomal karyotype in acute myeloid leukemia: a better indicator of poor prognosis than a complex karyotype. *J Clin Oncol* 2008;26:4791-7.
50. Valcárcel D, Ademà V, Solé F, et al. Complex, Not Monosomal, Karyotype Is the Cytogenetic Marker of Poorest Prognosis in Patients With Primary Myelodysplastic Syndrome. *Journal of Clinical Oncology* 2013.
51. Jädersten M, Saft L, Pellagatti A, et al. Clonal heterogeneity in the 5q- syndrome: p53 expressing progenitors prevail during lenalidomide treatment and expand at disease progression. *Haematologica* 2009;94:1762-6.
52. Jädersten M, Saft L, Smith A, et al. TP53 Mutations in Low-Risk Myelodysplastic Syndromes With del(5q) Predict Disease Progression. *Journal of Clinical Oncology* 2011;29:1971-9.

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, resulta dos y conclusiones. Con esta estructura se deberán enunciar claramente los propósitos, procedimientos básicos, metodología, principales hallazgos (datos concretos y su relevancia estadística), así como las conclusiones más relevantes. Al final del resumen proporcionarán de 3 a 10 palabras o frases clave. 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. Expresé brevemente el propósito del artículo. Resume el fundamento lógico del estudio u observación. Mencione las referencias estrictamente pertinentes, sin hacer una revisión extensa del tema. No incluya datos ni conclusiones del trabajo que está dando a conocer.
 - b) Material y método. Describa claramente la forma de selección de los sujetos observados o que participaron en los experimentos (pacientes o animales de laboratorio, incluidos los testigos). Identifique los métodos, aparatos (nombre y dirección del fabricante entre paréntesis) y procedimientos con detalles suficientes para que otros investigadores puedan reproducir los resultados. Explique brevemente los métodos ya publicados pero que no son bien conocidos, describa los métodos nuevos o sustancialmente

modificados, manifestando las razones por las cuales se usaron y evaluando sus limitaciones. Identifique exactamente todos los medicamentos y productos químicos utilizados, con nombres genéricos, dosis y vías de administración.

- c) Resultados. Preséntelos siguiendo una secuencia lógica. No repita en el texto los datos de los cuadros o figuras; sólo destaque o resume las observaciones importantes.
 - d) Discusión. Insista en los aspectos nuevos e importantes del estudio. No repita pormenores de los datos u otra información ya presentados en las secciones previas. Explique el significado de los resultados y sus limitaciones, incluidas sus consecuencias para la investigación futura. Establezca el nexo de las conclusiones con los objetivos del estudio y absténgase de hacer afirmaciones generales y extraer conclusiones que carezcan de respaldo. Proponga nueva hipótesis cuando haya justificación para ello.
 - e) Referencias. Numere las referencias consecutivamente siguiendo el orden de aparición en el texto (identifique las referencias en el texto colocando los números en superíndice y sin paréntesis). Cuando la redacción del texto requiera puntuación, la referencia será anotada después de los signos pertinentes. Para referir el nombre de la revista utilizará las abreviaturas que aparecen enlistadas en el número de enero de cada año del Index Medicus. No debe utilizarse el término "comunicación personal". 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 transfieren 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