

## LIX Congreso Nacional de Hematología

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

25 al 29 de abril de 2018, Nuevo Vallarta

### **S1 PROGRAMA EDUCATIVO**

#### **TRABAJOS LIBRES**

- S95 Fisiología de los eritrocitos**
- S100 Gammopatías monoclonales**
- S108 Hematopoyesis**
- S112 Hemostasia y trombosis**
- S126 Leucemias agudas**
- S159 Leucemias crónicas**
- S168 Linfomas**
- S186 Medicina transfusional**
- S189 Síndromes mielodisplásicos y neoplasias mieloproliferativas**
- S200 Trasplante de células progenitoras hematopoyéticas**
- S221 Casos clínicos**



# Revista de **HEMATOLOGÍA**

**Rev Hematol Mex 2018;19: Suplemento 1**

## **EDITORES EN JEFE**

César Homero GUTIÉRREZ-AGUIRRE. Monterrey, México  
Luis M. VILLELA-MARTÍNEZ. Hermosillo, México

## **EDITORES ASOCIADOS**

Oscar GONZÁLEZ-LLANO. Monterrey, México  
Carlos BEST-AGUILERA. Guadalajara, México  
Amalia BRAVO-LINDORO. Ciudad de México, 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-ARGÜELLES. Puebla, México  
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  
José Francisco TOMAS. Madrid, España  
Enrique TORRE-LÓPEZ. San Luis Potosí, México  
Jorge VELA-OJEDA. Ciudad de México, México

## **FUNDADOR**

Dr. Luis SÁNCHEZ-MEDAL<sup>†</sup>

## **PRESIDENTA**

Dra. Adolfinia BERGÉS-GARCÍA

## **VICEPRESIDENTE**

Dr. Oscar HERNÁNDEZ-ZAMUDIO

## **SECRETARIA**

Dra. María Antonieta VÉLEZ-RUELAS

## **TESORERA**

Dra. M. Patricia OROPEZA-MARTÍNEZ

## **VOCAL DE ACTIVIDADES ACADÉMICAS**

Dr. Carlos MARTÍNEZ-MURILLO

## **VOCAL DE MEMBRESÍA**

Dra. María Luisa DE LA ROSA-CANO

## **COORDINADORA ADMINISTRATIVA**

Mayra OVIEDO-PELL

## **COORDINADORA ACADÉMICA**

M en C Ximena CASTRO-SANTOS

**Revista de Hematología**, año 19, Suplemento 1, 2018, es una publicación trimestral editada por la Agrupación Mexicana para el Estudio de la Hematología, A.C. San Francisco 1626, Desp. 406, Colonia Del Valle, Delegación Benito Juárez, CP 03100, México, DF. Tel.: 52 (55) 5524-1112, 52 (55) 5534-1856, [www.amehac.org](http://www.amehac.org).

Editor responsable: César Homero Gutiérrez-Aguirre. Reserva de Derechos al Uso Exclusivo otorgado por el Instituto Nacional del Derecho de Autor: 04-2013-012813573700-102. ISSN: 2448-4709, otorgado por el Instituto Nacional del Derecho de Autor. Certificado de Licitud de Título en trámite. Certificado de Licitud de Contenido en trámite, otorgados por la Comisión Calificadora de Publicaciones y Revistas Ilustradas de la Secretaría de Gobernación. Autorización como Publicación Periódica por Sepomex en trámite.

Impresa en Roma Color SA de CV. Pascual Orozco 70, colonia San Miguel Iztacalco, CP 08650, México, DF. Este número se terminó de imprimir el 20 de abril de 2018.

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

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

Editada y distribuida por Edición y Farmacia SA de CV (Nieto Editores®). Cerrada de Antonio Maceo 68, colonia Escandón, 11800 Ciudad de México. Teléfono: 5678-2811, [www.nietoeditores.com.mx](http://www.nietoeditores.com.mx).



---

**CONTENIDO**

---

**PROGRAMA EDUCATIVO**

- S1** **Trastornos hematológicos en el neonato: trombocitopenia aloimmune fetal-neonatal**  
*Octavio Martínez-Villegas*
- S5** **Cambios en la clasificación diagnóstica de la OMS 2016 en linfomas no Hodgkin**  
*Luis Mario Villela-Martínez*
- S8** **Metodología diagnóstica en los linfomas: de lo clínico a lo molecular**  
*Elsa Verónica Ávila-Arreguín*
- S12** **Leucemia linfoblástica aguda: mecanismos genéticos**  
*Elva Jiménez-Hernández*
- S15** **Evolución del tratamiento de la leucemia aguda linfoblástica en México**  
*Rogelio Paredes-Aguilera*
- S18** **Current status and future directions in the management of NK/T-cell lymphomas**  
*Stefan K Barta*
- S20** **Mecanismos de regulación de la hematopoyesis**  
*Christian Omar Ramos-Peñañiel*
- S23** **Avances en el conocimiento de la fisiología del hierro**  
*Carolina García-Castillo*
- S27** **Indicaciones absolutas de los quelantes de hierro**  
*Yanet Ventura-Enríquez*
- S31** **Epidemiología de las leucemias agudas en niños mexicanos**  
*Juan Manuel Mejía-Aranguré, Juan Carlos Núñez-Enríquez, Elva Jiménez-Hernández*
- S36** **Marcadores moleculares en LAM: trascendencia en el pronóstico**  
*David Gómez-Almaguer*
- S40** **Citopenia(s) de significado indeterminado**  
*Joseph Xavier López-Karpovitch*
- S41** **Seguridad transfusional: ¿cuál es el reto para garantizarla?**  
*Sergio Arturo Sánchez-Guerrero*
- S44** **La respuesta inmune en mieloma múltiple**  
*Jorge Vela-Ojeda, Miriam A García-Ruiz Esparza*
- S47** **Metodología diagnóstica en el mieloma múltiple**  
*José Ramiro Espinoza-Zamora*
- S50** **New molecules in haemostasis and thrombosis**  
*Eduardo Angles-Cano*
- S52** **Linfoma de Hodgkin en niños. Algunas consideraciones acerca del tratamiento**  
*Oscar González-Llano*
- S54** **Pruebas de trombofilia primaria. ¿Cuándo y cuáles?**  
*Aurora De la Peña-Díaz*
- S56** **Resultados del tratamiento de LAL en adultos**  
*Erick Crespo-Solis, Karla Espinosa-Bautista, Martha Alvarado-Ibarra, Etta Rozen-Fuller, Fernando Pérez-Rochat, Chantal Nava-Gómez, Maricela Ortiz-Zepeda, José Luis Álvarez-Vera, Christian Omar Ramos-Peñañiel, Luis Antonio Meillón-García, Sergio Rodríguez-Rodríguez, Alan Pomerantz-Okon, Roberta Demichelis-Gómez*
- S59** **Enfermedad mínima residual en las enfermedades oncohematológicas: de la remisión completa a la sensibilidad para detectar una célula neoplásica en 10 millones de células normales**  
*Pedro Arturo Zárate-Rodríguez*
- S64** **Abordaje diagnóstico terapéutico de la fiebre en el paciente con cáncer que desarrolla neutropenia**  
*Norma Angélica Matías-Juan*
- S67** **Comorbilidades del paciente con hemopatía maligna y tratamiento con quimioterápicos**  
*Nidia Paulina Zapata-Canto*
- S69** **¿Se puede prevenir la lisis tumoral?**  
*María de los Angeles Del Campo-Martínez*
- S72** **Leucemia mieloide crónica en la era actual**  
*Nancy Delgado-López*
- S77** **Mielofibrosis primaria: cómo diagnosticarla. Terapia actual**  
*José Alejandro Limón-Flores*
- S80** **Anemia en cáncer**  
*Yvette Neme-Yunes*
- S83** **Manifestaciones hematológicas de las enfermedades sistémicas**  
*María Paula Hernández*
- S87** **Trasplantes de células progenitoras hematopoyéticas: Estado del arte en el mundo**  
*Guillermo José Ruiz-Argüelles*
- S89** **Experiencia de grupos mexicanos en el trasplante de células progenitoras hematopoyéticas en adultos: resultados a largo plazo**  
*Eucario León-Rodríguez*
- S91** **Beyond A cell-based model of hemostasis**  
*Maureane Hoffman*

**TRABAJOS LIBRES**

**FISIOLOGÍA DE LOS ERITROCITOS**

**PRESENTACIÓN ORAL**

- S95** **FFE0006 Talasemia beta intermedia con diferentes bases moleculares en tres familias mexicanas**  
*Lourdes del Carmen Rizo de la Torre, Bertha Ibarra Cortés, Víctor Manuel Rentería López, María Teresa Magaña Torres, Francisco Javier Sánchez Anzaldo, Francisco Javier Perea Díaz*

**PRESENTACIÓN EN CARTEL**

- S96** **FFE0003 Características clínicas en pacientes con anemia hemolítica autoinmune atendidos en el Hos-**

**pital Infantil de México Federico Gómez durante 2011-2016**

*Liliam Elizabeth Campoverde Coronel, Io Daiela Castillo Martínez, Mashenka Aida Moreno González, Lizette Velazquez Marmolejo, Robinson Rolando Ramírez Ruiz*

**S97 FFE0004 Características de la presentación clínica, evolución, diagnóstico y respuesta al tratamiento de la anemia hemolítica autoinmune en un centro de referencia del Noreste de México**

*Patrizia Elva Aguilar Calderón, José Carlos Jaime Pérez, Lorena del Carmen Salazar Cavazos, Luis Javier Marfil Rivera, José Luis Herrera Garza, David Gómez Almaguer*

**S98 FFE0007 Hemopatías benignas en adultos del Hospital Universitario Dr. José Eleuterio González: panorama epidemiológico del 2017**

*César Octaviano Pezina Cantu, Andrés Gómez De León, Diana Edith García Camarillo, Oscar Márquez Pinedo, Paola Santana Hernández, Emmanuel Bugarin Estrada, Roberto Vázquez Garza, Luz Tarín Arzaga, César Homero Gutiérrez Aguirre, David Gómez Almaguer*

**S99 FFE0008 Ferumoxylot comparado con carboximaltosa férrica como tratamiento de deficiencia de hierro con y sin anemia en población mexicana**

*Roberto Ovilla Martínez, Xóchitl Cota Rangel, Pamela Elena Báez*

**GAMMAPATÍAS MONOCLONALES**

**PRESENTACIÓN ORAL**

**S100 GMO0004 Impacto pronóstico de la coexistencia de amiloidosis de cadenas ligeras y mieloma múltiple. Experiencia de 10 años de un Instituto de Referencia en México**

*Marilyn Mendoza Baquedano, Eric Ochoa Hein, Deborah Martínez Baños*

**S100 GMO0005 Desempeño diagnóstico de la cuantificación de cadenas ligeras libres para la detección de mieloma múltiple**

*Guillermo José Ruiz Argüelles, Gilda Zagoya Tlalpachicatl, Alejandro Ruiz Argüelles*

**PRESENTACIÓN EN CARTEL**

**S101 GMO0002 Estudio comparativo del aislamiento de células plasmáticas para la detección de anomalías cromosómicas por FISH en mieloma múltiple**

*Víctor Alfredo Pérez Contreras, Rosa Michel Martínez Contreras, Carlos Cortés Penagos, Carlos Alonso Muñoz*

**S102 GMO0003 Mieloma múltiple: reporte de incidencia, prevalencia y mortalidad en un seguimiento de 5 años en los servicios médicos de salud de Petróleos Mexicanos, estudio retrospectivo, multicéntrico nacional**

*Efraín Isaías Camarín Sánchez, María Magdalena Bahena García, Cesar Alejandro Arce Salinas, Patricia Galindo Delgado, Ana Elena Limón Rojas*

**S102 GMO0006 Patrones de tratamiento y resultados de supervivencia en pacientes latinoamericanos con mieloma múltiple de reciente diagnóstico:**

**estudio retrospectivo de revisión de expedientes, 2008-2016**

*Deborah Martínez Baños, Vania Hungría, Carlos Eduardo Miguel, Jorge Vela Ojeda, Guillermina Remaggi, Carmen Cao, María Silvana Cugliari, Telma Santos, Christian Omar Ramos Peñafiel, Eduardo Santos, Gerardo Machnicki, Jennifer Hsiang-Ling Lin, Fernando Barroso Duarte, Yen-Wen Chen, Paula Barreyro*

**S103 GMO0007 Punto de corte de globulinas como tamizaje para gammapatías monoclonales, análisis por curvas ROC**

*Luz del Carmen Tarín Arzaga, Carlos Alejandro de la Cruz de la Cruz, Omar Cantú Martínez, Odra Lizzette Martínez González, Roberto Israel Vázquez Garza, Perla Rocío Colunga Pedraza, Andrés Gómez de León, Paola Santana Hernández, David Gómez Almaguer*

**S104 GMO0008 Evaluación de la profundidad de respuesta en pacientes en primera línea de acuerdo a los criterios del International Myeloma Working Group en el Instituto Nacional de Cancerología**

*Elisa Barroeta Echeagaray, José Ramiro Espinoza Zamora, Nidia Zapata Canto, Eduardo Cervera Ceballos, Myrna Candelaria Hernández, Alejandro Sosa, Laura García, Celia López, Magnolia Vieyra, Florencia Delgado*

**S105 GMO0009 Reporte de un caso: paciente con criterio para leucemia neutrofilica crónica, que debuta con mieloma múltiple**

*Jesús Manuel López Valles, Juan Carlos Solís Poblano, Lilia Adela García Stivalet*

**S105 GMO0010 Utilidad de la cuantificación de cadenas ligeras libres en el diagnóstico de gammapatías monoclonales**

*Deborah Martínez Baños, Adriana Telio, Isabel Lastra, Sergio Inclan, Eduardo Javier Valladares, Iván Pérez, Jesús Méndez del Ángel, Florencia Delgado*

**S106 GMO0011 Mieloma múltiple. Experiencia en el Servicio de Hematología del Hospital Civil de Guadalajara Dr. Juan I. Menchaca**

*Noe Banegas Deras, Juan Antonio Flores Jiménez, Dante Vega Cortes, Karen Griselda Tovar Rojas*

**S106 GMO0012 Talidomida-ciclofosfamida-dexametasona (TaCyDex) como tratamiento de inducción en pacientes con mieloma múltiple de nuevo diagnóstico**

*Deborah Martínez Baños, Flor Armillas Canseco, Armando Martínez Rueda, Antonio Olivas Martínez*

**S107 GMO0013 Carfilzomib en el tratamiento de paciente con mieloma múltiple recaída/refractarios experiencia del CMN 20 de Noviembre**

*José Luis Álvarez Vera, Shendel Paulina Vilchis González, Ana Carolina Reynoso Pérez, Patricia Estrada Domínguez, Verónica Mena Zepeda, Maria Eugenia Espitia Ríos, Santa Maricela Ortiz Zepeda, Martha Alvarado Ibarra*

**HEMATOPOYESIS**

**PRESENTACIÓN EN CARTEL**

**S108 HEM0003 Anemia aplásica, resultados de eltrombopag en pacientes con más de una línea de tratamiento**



- Santa Maricela Ortiz Zepeda, Verónica Mena Zepeda, José Luis Álvarez Vera, María Eugenia Espitia Ríos, Martha Alvarado Ibarra, Ana Carolina Reynoso Pérez, Shendel Paulina Vilchis González
- S108 HEM0004 Papel del aspirado y biopsia de médula ósea en el diagnóstico de pacientes con VIH y citopenias**  
 César Omar Vargas Serafín, Sandra Rajme López, Roberta Demichelis Gómez, Brenda Eloisa Crabtree Ramírez, Rodrigo Luna Santiago, Christianne Bourlon de los Ríos
- S109 HEM0005 Anemias carenciales en el servicio de hematología del Centro Médico Nacional 20 de Noviembre ISSSTE, experiencia institucional: reporte de casos 2007-2017**  
 María Eugenia Espitia Ríos, Flavio Rojas Castrejón, Leire Montoya Jiménez, Martha Alvarado Ibarra, Santa Maricela Ortiz Zepeda, José Luis Álvarez Vera, Verónica Mena Zepeda
- S110 HEM0006 El caseinato de sodio y la  $\alpha$ -caseína inhiben la proliferación de la línea celular mieloides de ratón 32D cl3 vía TNF- $\alpha$**   
 Ana Rocío Rivera Martínez, Edelmiro Santiago Osorio, Itzen Aguiñiga Sánchez, Benny Weiss Steider, Yolanda Córdova Galaviz, Edgar Ledesma Martínez
- S110 HEM0007 Análogos del receptor de trombopoyetina para el tratamiento de anemia aplásica severa en pacientes jóvenes que han perdido la respuesta a globulina anti-timocito.**  
 Adrián Morales Maravilla
- HEMOSTASIA Y TROMBOSIS**
- PRESENTACIÓN ORAL**
- S112 HTR0012 Comparación de dos métodos para la detección de anticuerpos plaquetarios en pacientes con trombocitopenia inmune primaria**  
 Guillermo J Ruiz Argüelles, JA Arizaga Berber, DS Zaragoza Maldonado, VH Sánchez Chimeu, Alejandro Ruiz Argüelles
- PRESENTACIÓN EN CARTEL**
- S112 HTR0002 Análisis de las deficiencias congénitas de los factores de la coagulación II, V, VII, X, XI, XII, XIII y fibrinógeno, su frecuencia y características clínicas**  
 Benito Alejandro Bautista Martínez, Adrian Santacruz Guillén, Mario Enrique Rendón Macías
- S113 HTR0003 Detección de la inversión del intrón 22 y de sus variantes estructurales en familias con hemofilia a severa**  
 Iveth Mendoza Salas, Irma Olarte Carrillo, Angélica Vázquez González, Rafael Cerón Maldonado, Anel García Laguna, Adrián De la Cruz Rosas, Emma Rosario Mendoza García, Juan Collazo Jaloma, Enrique Miranda Peralta, Adolfo Martínez Tovar
- S113 HTR0004 Papel de la obesidad en el perfil de biomarcadores de activación de la coagulación e inflamación en pacientes con neoplasias hematológicas**  
 Leidy Johana Herrera Rodríguez, Jesus Sahagún Anguiano, Sandra Guzmán Silahua, Nayelli Cristal Garcia Barragan, Arnulfo Nava Zavala, Benjamín Rubio Jurado
- S114 HTR0005 Púrpura trombocitopénica trombótica en México: presentación clínica inicial y desenlace en adultos atendidos en dos centros de referencia**  
 Emmanuel Bugarin Estrada, Yadhith Karina López García, Erik Alejandro Díaz Chuc, María Leticia Galindo Alvarado, Manuel Priesca Marin, Guillermo J. Ruiz Argüelles, David Gómez Almaguer
- S115 HTR0006 Respuesta y evolución en pacientes con púrpura trombocitopénica trombótica**  
 Yubia María López Salvio, Jesús Sahagún Anguiano, Ivette Lenina Carrasco Martínez, Cintia Valeria Mata Oranday, Sandra Guzman Silahua, Benjamín Rubio Jurado
- S116 HTR0007 Mutación PAI: desenlaces perinatales en el Instituto Nacional de Perinatología**  
 Cintia María Sepúlveda Rivera, Samuel Vargas Trujillo, Virginia Medina Jiménez, Marco Julio Carlón Grajales, Alejandra Marcela Santiago Aguirre, Arturo Maximiliano Ruiz Beltrán
- S116 HTR0008 Tratamiento con rituximab en niños con trombocitopenia inmune primaria crónica**  
 María Madia Corolla Salinas, Adriana Carolina Sandoval González, María Guadalupe González Villarreal
- S117 HTR0009 Inversión del intrón 22 del gen del factor VIII: su relación con el desarrollo de inhibidores y sangrados en pacientes pediátricos con hemofilia a severa**  
 María Madia Corolla Salinas, Adriana Carolina Sandoval González, María Guadalupe González Villarreal, Luz Maria Sánchez Sánchez
- S118 HTR0010 ¿Cómo impacta la atención integral en la calidad de vida de los pacientes pediátricos con hemofilia?**  
 Laura Villarreal Martínez, Atenas Meléndez Aguirre, Ileana Velasco Ruiz, Marcela Cantú Moreno, Sulia Eloisa Pope Salazar, Marbely Quiroga Treviño, Domingo Garay Mendoza, José Ángel Garza Cantú, Marisol Ibarra Ramírez, Óscar González Llano, David Gómez Almaguer
- S118 HTR0011 Fisiopatología del tromboembolismo venoso en mujeres con cáncer de ovario**  
 Javier López Salazar, Rosario Villa Márquez, Laura-Alejandra Ramírez Tirado, Nora Margarita de Jesus Gómez Contreras, Elvira Villa Ramírez, Dolores Gallardo Rincón, Gabriela Nora Cesarman Maus
- S119 HTR0013 Inducción a la tolerancia inmune en pacientes hemofílicos con inhibidores: experiencia de su eficacia en nuestro medio**  
 José Eduardo Mares Gil, Cynthia Anahí Salinas Silva, Emma Lizeth Estrada Rivera, Sulia Eloisa Pope Salazar, Marbely Quiroga Treviño, Yhaira Valentine Jiménez Antolinez, Oscar González Llano, David Gómez Almaguer, Laura Villarreal Martínez
- S120 HTR0015 Los calcio antagonistas disminuyen la concentración de micropartículas en pacientes con síndrome coronario agudo**  
 Brandon Morales Pineda, Jean Christian Daniel Lamothe Flores, Orlando Guerra Malacara, Saúl Hernández Aguilar, Daniela Reyes Munguía, Martha Isabel Arroyo Franco, Lilian Miguel Córdova Caraveo, Anna Valeria De la Peña Dueñas, Aurora De la Peña Díaz

**S121 HTR0016 Incremento de dímero D y depósito valvular aórtico de calcio en pacientes mayores de 40 años**

Saúl Hernandez Aguilar, Brandon Morales Pineda, Jean Christian Daniel Lamothe Flores, Daniela Reyes Munguía, Lilian Miguel Córdova Caraveo, Martha Isabel Arroyo Franco, Orlando Guerra Malacara, Aurora de la Peña Díaz

**S122 HTR0017 Experiencia en profilaxis con factor VIII liofilizado en hemofilia clásica: 2013-2018**

Carlos Roberto Best Aguilera, Alicia Elizabeth Guzmán Hernández, Natalia Elizabeth Padilla Durón, Melani Irais Otañez Arce, Oscar Rodrigo Gómez Vázquez, Elva Gabriela García Estrada, Laura Adriana Rivera Mendoza

**S123 HTR0018 Periodos de riesgo de tromboembolismo venoso en mujeres con cáncer cervico-uterino localmente avanzado**

Gabriela Cesarman Maus, Ángel Priego Ranero, David Isla Ortiz, Elvira Cortés Ramírez

**S123 HTR0019 Manejo de trombocitopenia inmune persistente con osetamivir**

Paola Santana Hernández, Perla Rocío Colunga Pedraza, Andrés Gómez de León, Diana Edith García Camarillo, César Homero Gutiérrez Aguirre, David Gómez Almaguer, Luz del Carmen Tarín Arzaga, Oscar Octavio Márquez Pinedo, César Octaviano Pezina Cantú, Olga Graciela Cantú Rodríguez

**S124 HTR0020 Uso de rituximab como terapia de primera línea en pacientes con púrpura trombocitopénica trombótica**

Juan Antonio Flores Jiménez, Dante Vega Cortés, Karen Griselda Tovar Rojas, Ernesto Isahí Silva Franco, Evelyn Guadalupe Muñoz De la Vega, Larissa Lizbeth Lomelí Camarena, Rubí Yuritzy López Fuerte, Patricia Elena Calderón Santos

**S124 HTR0021 Determinación de los polimorfismos C677T de la enzima MTHFR, G20210A de la protrombina y T833C de la cistationina-beta-sintasa en pacientes con enfermedad de Legg-Calvé-Perthes**

César Zavala Hernández, Edgar Hernández Zamora, Elba Reyes Maldonado, Erika Rosales Cruz, Leonora Casas Ávila, Jose Guillermo Buendía Pazarán, Armando O Rodríguez Olivares

**S125 HTR0022 Evaluación del equipo de coagulación Cobas-t411 versus método de referencia. Concordancia de pruebas de tiempo de protrombina, tiempo de tromboplastina parcial activado, tiempo de trombina y fibrinógeno (Fg), en pacientes con tratamiento anticoagulante**

Evelyn Cortina de la Rosa, Alejandro Ramírez Hernández, María Oliva Romero Arroyo, Magdalena Salcedo Hernández, Karen Cortés Cortés, Andrés Cruz Meléndez, Flavio Adrián Grimaldo Gómez, Raúl Izaguirre Ávila, Ángel Arrieta Alvarado

**S126 HTR0023 Evaluación del equipo point of care CoaguChek®Pro-II. Pruebas de tiempo de protrombina (TP) y tiempo de tromboplastina parcial activado (TPPA) en sangre entera; aplicación en el manejo de pacientes anticoagulados con antagonistas de vitamina K (AVK) O HEP**

Evelyn Cortina De la Rosa, Alejandro Ramírez Hernández, Magdalena Salcedo Hernández, Ángel Arrieta Alvarado, Nayeli Hernández Isidro, Karina

Jacobo García, Edgar Morales Hinojosa, Sergio Vázquez, Héctor Pérez Grovas, Raúl Izaguirre Ávila, Flavio Adrián Grimaldo Gómez

**LEUCEMIAS AGUDAS**

**PRESENTACIÓN ORAL**

**S126 LAG0004 Identificación de biomarcadores en niños con leucemia linfoblástica aguda para detectar casos con alto riesgo de recaída**

Juan Carlos Núñez Enríquez, Diego Alberto Bárcenas López, Alfredo Hidalgo Miranda, Arturo Fajardo Gutiérrez, Elva Jiménez Hernández, Vilma Carolina Bekker Méndez, José Refugio Torres Nava, Janet Flores Lujano, Karina Anastasia Solís Labastida, Gabriela Bibiana Martínez Morales, Fausto Sánchez Muñoz, Aurora Medina Sanson, Nora Nancy Núñez Villegas, José Gabriel Peñaloza González, Victoria Bolea Murga, Luz Victoria Flores Villegas, Raquel Amador Sánchez, Laura Eugenia Espinoza Hernández, Rosa Martha Espinosa Elizondo, Jorge Alfonso Martín Trejo, Martha Margarita Velázquez Aviña, Laura Elizabeth Merino Pasaye, Nancy Carolina Reyes Zepeda, Raúl Mojica Espinosa, Cesar Raúl González Bonilla, Mónica Patricia Ortiz Maganda, Ana Itamar González Ávila, Ruy Xavier Pérez Casillas, Alejandra Jimena García Velázquez, Haydeé Rosas Vargas, Angélica Rangel López, Ana Elena Gil Hernández, María Luisa Pérez Saldívar, Omar Sepúlveda Robles, Minerva Mata Rocha, Silvia Jiménez Morales, Juan Manuel Mejía Aranguré

**S127 LAG0033 Hallazgos genéticos y moleculares en adultos mexicanos con leucemia mieloide aguda: análisis de 54 genes por medio de secuenciación masiva dirigida**

Roberta Demichelis Gómez, Yayoi Segura Kato, María Isabel Tusié Luna, Mabel Cerrillo Hinojosa, Erick Crespo Solís, Adriana Rosas López, Ana Cooke, María Teresa Tusié Luna

**PRESENTACIÓN EN CARTEL**

**S129 LAG0001 Profilaxis antimicótica con fluconazol en leucemia aguda sometidos a quimioterapia**

Santa Maricela Ortiz Zepeda, Verónica Mena Zepeda, José Luis Álvarez Vera, Martha Alvarado Ibarra, María Eugenia Espitia Ríos, María Augusta Pacheco Arias

**S129 LAG0003 Periodo libre de recaída en pacientes con leucemia linfoblástica aguda**

Patricia Zagoya Martínez, Lilia Adela García Stivallet, Vanessa Teran Cerqueda, José Alejandro Limón Flores, José Alfredo Vidal Vidal, Juan Carlos Solís Poblano, Cindy Vera Villcaña

**S130 LAG0005 10 años de experiencia en el tratamiento no intensivo de las leucemias agudas en el adulto mayor del Servicio de Hematología del Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, ISSSTE**

José Luis Álvarez Vera, Yayra Pichardo Cepin, Martha Alvarado Ibarra, Santa Maricela Ortiz Zepeda, Verónica Mena Zepeda, María Eugenia Espitia Ríos

- S130 LAG0006 Factores de riesgo asociados al desarrollo de *Clostridium difficile* en pacientes con enfermedades hematológicas**  
 Yu Ling Lee Tsai, Roberta Demichelis Gómez, Alfredo Ponce de León Garduño, Eric Ochoa Hein, Karla María Tamez Torres, Rodrigo Luna Santiago, Christianne Bourlon de los Ríos
- S132 LAG0007 Efecto de la metformina, ácido valpróico e hidralazina en líneas celulares de leucemia aguda linfoblástica**  
 Rafael Cerón Maldonado, Irma Olarte Carrillo, Christian Omar Ramos Peñafiel, Iveth Mendoza Salas, Anel Irais García Laguna, Adrián De la Cruz Rosas, Enrique Miranda Peralta, Adolfo Martínez Tovar
- S133 LAG0008 Frecuencia de expresión del gene de resistencia a multidrogas (ABC-B1) en pacientes con leucemia aguda mieloblástica**  
 Anel Irais García Laguna, Irma Olarte Carrillo, Johanna Elizabeth Paredes Sánchez, Christian Omar Ramos Peñafiel, Rafael Cerón Maldonado, Adrián De la Cruz Rosas, Iveth Mendoza Salas, Enrique Miranda Peralta, Etta Rozen Fuller, Juan Collazo Jaloma, Juan Julio Kassack Ipiña, Adolfo Martínez Tovar
- S133 LAG0009 El mayor peso al nacimiento incrementa el riesgo de desarrollar leucemia en niños mexicanos. Experiencia del grupo mexicano interinstitucional para la identificación de las causas de la leucemia infantil (MIGICCL)**  
 Elva Jiménez Hernández, Arturo Fajardo Gutiérrez, Juan Carlos Núñez Enriquez, Jorge Alfonso Martín Trejo, Laura Eugenia Espinoza Hernández, Janet Flores Lujano, José Arellano Galindo, Aurora Medina Sanson, Rogelio Paredes Aguilera, Laura Elizabeth Merino Pasaye, Martha Margarita Velázquez Aviña, José Refugio Torres Nava, Rosa Martha Espinosa Elizondo, Raquel Amador Sánchez, Juan José Dosta Herrera, Javier Anastacio Mondragón García, Heriberto Valdés Guzmán, Laura Mejía Pérez, Gilberto Espinoza Anrubio, María Minerva Paz Bribiesca, Perla Salcedo Lozada, Rodolfo Ángel Landa García, Rosario Ramírez Colorado, Luis Hernández Mora, María Luisa Pérez Saldívar, Marlene Santamaría Ascencio, Anselmo López Loyola, Arturo Hermilo Godoy Esquivel, Luis Ramiro García López, Alison Ileri Anguiano Avalos, Karina Mora Rico, Alejandro Castañeda Echevarría, Roberto Rodríguez Jiménez, José Alberto Cibrián Cruz, Karina Anastacia Solís Labastida, Rocío Cárdenas Cardós, Armando Martínez Ávalos, Luz Victoria Flores Villegas, José Gabriel Peñaloza González, Ana Itamar González Ávila, Martha Beatriz Altamirano García, Norma López Santiago, Martín Sánchez Ruiz, Roberto Rivera Luna, Luis Rodolfo Rodríguez Villalobos, Francisco Hernández Pérez, Jaime Ángel Olvera Durán, Luis Rey García Cortés, Minerva Mata Rocha, César Raúl González Bonilla, Vilma Carolina Bekker Méndez, Silvia Jiménez Morales, Juan Manuel Mejía Arangurú
- S134 LAG0011 Asociación clínica de los polimorfismos (SNP) C3435T y 421T de los genes ABCB1 y ABCG2 con los factores de riesgo en pacientes con LAM**  
 Irma Olarte Carrillo, Anel Irais García Laguna, Christian Omar Ramos Peñafiel, Johanna Elizabeth Paredes Sánchez, Iveth Mendoza Salas, Rafael Cerón Maldonado, Adrián De la Cruz Rosas, Enrique Mi-
- randa Peralta, Juan Collazo Jaloma, Etta Rozen Fuller, Juan Julio Kassack Ipiña, Adolfo Martínez Tovar
- S135 LAG0012 Respuesta al tratamiento de quimioterapia (7+3) en pacientes con mutaciones en los genes IDH1/IDH2 en pacientes con lma**  
 Irma Olarte Carrillo, Brenda Angélica Arratia Gutiérrez, Anel Irais García Laguna, Christian Omar Ramos Peñafiel, Johanna Elizabeth Paredes Sánchez, Horacio Del Olmo Téllez, Gabriela Hernández Rivera, Juan Collazo Jaloma, Etta Rozen Fuller, Juan Julio Kassack Ipiña, Adolfo Martínez Tovar
- S135 LAG0013 Procalcitonina como marcador pronóstico y de mortalidad en pacientes adultos con neutropenia febril**  
 Olga Graciela Cantu Rodríguez, Alan Ledif Reyes Mondragón, Andrea Cecilia Garza Acosta, César Homero Gutiérrez Aguirre, Perla Rocío Colunga Pedraza, Óscar González Llano, María Del Consuelo Mancías Guerra, David Mauricio Martínez Garza, Brandon Emmanuel Vázquez Castillo, David Gómez Almaguer
- S136 LAG0014 Análisis de la frecuencia de los genes IDH1/IDH2 en pacientes con LMA**  
 Brenda Angélica Arratia Gutiérrez, Irma Olarte Carrillo, Anel Irais García Laguna, Christian Omar Ramos Peñafiel, Johanna Elizabeth Paredes Sánchez, Horacio Del Olmo Téllez, Gabriela Hernández Rivera, Juan Collazo Jaloma, Etta Rozen Fuller, Juan Julio Kassack Ipiña, Adolfo Martínez Tovar
- S137 LAG0015 Impacto de la fibrosis medular en el desenlace de adultos con leucemia linfoblástica aguda**  
 Ana Catalina Cooke Tapia, Daniel Montante Montes, Diego Zúñiga Tamayo, Christianne Bourlon De los Ríos, Álvaro Aguayo González, Roberta Demichelis Gómez
- S137 LAG0016 Toxicidad por L-asparaginasa en pacientes pediátricos con leucemia linfoblástica aguda**  
 Carlos Eugenio González Martínez, Julia Esther Colunga Pedraza, Perla Rocío Colunga Pedraza, Daniel Gómez González, Yajaira Valentina Jiménez Antolínez, Ileana Yazmín Velasco Ruiz, Laura Villarreal Martínez, Emmanuel Adrián Hernández García, Diego Adrian Maldonado Cervantes, Oscar González Llano
- S139 LAG0017 Tratamiento con midostaurina en pacientes con leucemia mieloide aguda y mutaciones en FLT3: experiencia multicéntrica en México**  
 Roberta Demichelis Gómez, Eduardo Terreros Muñoz, Juan Carlos Solís Poblano, Elba Nydia Reyes Pérez, Jorge Luis López Marthen, Lidia Adela García Stivalet, Alejandro Limón Flores, Luis Meillón García, Roberto Ovilla Martínez, Xóchitl Cota Rangel, Álvaro Cabrera García
- S140 LAG0018 Actitudes y prácticas durante la aplicación de quimioterapia intratecal en pacientes con enfermedades hematológicas. Revisión de las recomendaciones actuales y análisis de la realidad en México**  
 Julia Esther Colunga Pedraza, José Eduardo Mares Gil, Perla Rocío Colunga Pedraza, Carlos Eugenio González Martínez, Daniel Gómez González, Valentina Yajaira Jiménez Antolínez, Óscar González Llano
- S141 LAG0019 Incidencia de leucemia de novo en hospitalización de hematología Hospital General de Puebla**  
 Laura Adriana Rivera Mendoza, JA Islas R, W Herrera O



- S141 LAG0020 Respuesta temprana a dexametasona en leucemia linfoblástica aguda de alto riesgo y su asociación a la remisión, enfermedad mínima residual, recaída meníngea y supervivencia**  
Carlos Roberto Best Aguilera, Oscar Rodrigo Gómez Vázquez, Alicia Elizabeth Guzmán Hernández, Melani Irais Otañez Arce, Arianna Robles Rodríguez, Juan Carlos López Hernández
- S141 LAG0021 Validación de las sondas de hidrólisis universal Probelibrary-Roche® para la identificación de genes de fusión asociados a leucemia linfoblástica aguda**  
Víctor Alfredo Pérez Contreras, Carlos Cortes Penagos, Carlos Alonso Muñoz
- S142 LAG0022 El uso de azacitidina en combinación con quimioterapia citotóxica disminuye la severidad y duración de las citopenias en el tratamiento de la leucemia mieloide aguda FLT3(-), sin disminución de la respuesta**  
Adrián Morales Maravilla, Cristina Pérez Figueroa, Wilfrido Herrera Olivares, Sandra Jiménez Hernández
- S143 LAG0023 Panorama de la leucemia promielocítica aguda en dos centros médicos de concentración en México**  
Verónica Mena Zepeda, Nidia Paulina Zapata Canto, Manuel Aguilar Rodríguez, José Ramiro Espinoza Zamora, Eduardo Emir Cervera Ceballos, Juan Labardini Méndez, José Luis Álvarez Vera, Santa Maricela Ortiz Zepeda, María Eugenia Espitia Ríos, Rosa María Jiménez Alvarado, Antonio De la Peña Celaya, Flavio Rojas Castillejos, Alba Edna Morales Hernández, Martha Alvarado Ibarra
- S144 LAG0025 Metformina mejora el pronóstico en pacientes portadores de leucemia aguda linfoblástica que sobreexpresan el gen de resistencia a drogas ABCB1**  
Humberto Baldemar Castellanos Sinco, Christian Omar Ramos Peñafiel, Irma Olarte Carrillo, Etta Rozen Fuller, Adrián Santoyo Sánchez, Rafael Cerón Maldonado, Adolfo Martínez Tovar
- S145 LAG0026 Asociación de variables dinámicas (expresión del gen ABCB1, respuesta favorable a esteroide, blastos en día +8) sobre el riesgo de refractariedad en pacientes adultos portadores de leucemia linfoblástica aguda**  
Humberto Baldemar Castellanos Sinco, María Paula López Galindo, Irma Olarte Carrillo, Etta Rozen Fuller, Efreem Montaña Figueroa, Juan Collazo Jaloma, Christian Omar Ramos Peñafiel
- S145 LAG0027 Impacto de la expresión de genes de resistencia a drogas (ABCB1) sobre la falla terapéutica en adultos portadores de leucemia mieloide aguda**  
Humberto Baldemar Castellanos Sinco, Johanna Paredes Sánchez, Irma Olarte Carrillo, Christian Omar Ramos Peñafiel, Efreem Montaña Figueroa, Rafael Cerón Maldonado, Juan Collazo Jaloma, Adolfo Martínez Tovar
- S146 LAG0028 Experiencia de citometría de flujo con la plataforma EuroFlow y su implementación en el diagnóstico de leucemias agudas en pacientes pediátricos del Hospital General Centro Médico La Raza (HGCMR)**  
Juana Wendy Aguilera Caldera, Sofía Reyes Huesca, Nadia Carpio Mireles, Itzel Quiroz Zepeda, Antonio Quintero Bazaldua
- S146 LAG0029 Bullying en niños con leucemia linfoblástica aguda. Resultados preliminares**  
Laura Villarreal Martínez, Marbely Quiroga Treviño, Fernando Guzmán Gallardo, Atenas Meléndez Aguirre, Sulia Eloísa Pope Salazar, Cynthia Anahí Salinas Silva, Yahaira Valentine Jiménez Antolinez, Oscar González Llano, David Gómez Almaguer
- S147 LAG0030 Deleción de los genes CDKN2B y PAX5 en pacientes pediátricos con leucemia linfoblástica aguda pre B al diagnóstico**  
Alejandro Vázquez Reyes, Ma. de Jesús Durán Avelar, Norberto Vibanco Pérez, Helia J Pimentel Gutiérrez, Juan M Agraz Cibrián, Jaime Sánchez Meza, Zulía F Nieves López, Óscar A Pérez González, Rehotbevely Barrientos Ríos, Miriam F Ayón Pérez
- S147 LAG0031 Determinación de la profundidad de inserción de la aguja en las punciones lumbares en pacientes hematológicos pediátricos**  
Emma Lizeth Estrada Rivera, Daniel Gómez González, Yahaira Valentine Jiménez Antolinez, José Eduardo Mares Gil, Julia Esther Colunga Pedraza, Ileana Jazmín Velasco Ruiz, Oscar González Llano, María del Consuelo Mancías Guerra
- S148 LAG0032 La leucemia linfoblástica es la neoplasia más demandante en el Hospital Universitario Dr. José Eleuterio González. Estadística de la consulta desde el punto de vista del hematólogo**  
Diana Edith García Camarillo, Andrés Gómez de León, Perla Rocío Colunga Pedraza, Paola Santana Hernández, Luz Tarín Arzaga, César Octaviano Pezina Cantú, Oscar Octavio Márquez Pinedo, Emmanuel Bugarin Estrada, Roberto Israel Vázquez Garza, Brandon Emmanuel Vázquez Castillo, Alain Palomares Leal, David Gómez Almaguer
- S149 LAG0034 Estudio de la frecuencia de aneuploidias en leucemia linfoblástica aguda**  
Elik Enrique Alonso Muñoz, Carlos Alonso Muñoz, Carlos Cortes Penagos, Karla Nathalie Gaytan Nares
- S149 LAG0035 Leucemia linfoblástica aguda en adultos del Hospital Universitario: resultados reales a corto plazo (2016-2018)**  
Oscar Octavio Márquez Pinedo, Andrés Gómez De León, Perla Colunga Pedraza, Cesar Pezina Cantu, Diana Garcia Camarillo, Paola Santana Hernández, Emmanuel Bugarin Estrada, Alain Palomares Leal, Roberto Israel Vázquez Garza, Brandon Emmanuel Vázquez Castillo, José Miguel Yáñez Reyes
- S150 LAG0036 Leucemia linfoblástica aguda precursora B con alteraciones del gen CRLF2: alta frecuencia en pacientes mexicanos**  
Daniel Alejandro Martínez Anaya, Rocío Juárez Velázquez, Dañé Moreno Lorenzana, Adrián Hernández Monterde, Montserrat Aguilar Hernández, Oscar Soto Lerma, Martha Herrera Almanza, Marta Zapata Tarrés, Luis Juárez Villegas, Roberto Rivera Luna, Rogelio Paredes Aguilera, Patricia Pérez Vera
- S151 LAG0037 Factores de riesgo asociados al desarrollo de síndrome de diferenciación durante la inducción a la remisión en pacientes adultos con leucemia promielocítica aguda**  
César Borjas Gutiérrez, Juan Fernando Tadeo Rivera Ruvalcaba, Lilia Beatriz Aguilar López, Oscar Miguel Garcés Ruiz, Benjamín Rubio Jurado, Arturo Vega Ruiz, María de Lourdes Borjas Del Toro

- S151 LAG0039 Leucemia linfoblástica aguda del subtipo similar a BCR-ABL1 (Filadelfia-like): identificación a través de un perfil de expresión génica y de la activación de vías de señalización**  
*María del Rocío Juárez Velázquez, Dafné Moreno Lorenzana, Adrián Hernández Monterde, Daniel Alejandro Martínez Anaya, Montserrat Hernández Aguilar, Martha Herrera Almanza, Marta Zapata Tarrés, Luis Juárez Villegas, Roberto Rivera Luna, Rogelio Paredes Aguilera, Oscar Soto Lerma, Patricia Pérez Vera*
- S152 LAG0040 Prevalencia de alteraciones cromosómicas estructurales por cariotipo citogenético en pacientes con diagnóstico de enfermedades oncohematológicas en un centro del noreste de México**  
*Diana Alicia Beltrán García, María del Rosario Salazar Riojas, David Gómez Almaguer*
- S153 LAG0041 La alta expresión del mRNA de la DHFR se asocia con la supervivencia de los pacientes con leucemia linfoblástica aguda**  
*Mónica Virginia Saavedra Herrera, Jorge Organista Nava, Yazmín Gómez Gómez, Berenice Illades Aguiar, Ana Bertha Rivera Ramírez, Marco Antonio Jiménez López, Evelyn Margarita Morales Flores*
- S153 LAG0042 Polimorfismos en los genes del RFC1 y 5,10-MTHFR son asociados con mal pronóstico en leucemia linfoblástica aguda**  
*Monica Virginia Saavedra Herrera, Yazmín Gómez Gómez, Fernando Villanueva Flores, José Silvestre Estrada Brito, Jorge Organista Nava, Ana Bertha Rivera Ramírez, Marco Antonio Jiménez López, Berenice Illades Aguiar, Evelyn Margarita Morales Flores, Marco Antonio Leyva Vázquez*
- S153 LAG0043 La exposición *in vitro* a los insecticidas permetrina y malatión induce alteraciones numéricas y estructurales en genes asociados al desarrollo de leucemia linfoblástica aguda**  
*Patricia Pérez Vera, María del Pilar Navarrete Menezes, Angélica Itzel Pedraza Meléndez, Consuelo Salas Labadía, Dafné Moreno Lorenzana, María Del Rocío Juárez Velázquez*
- S154 LAG0044 Significado clínico de la alta expresión de MIR-24 en leucemia aguda**  
*Mónica Virginia Saavedra Herrera, Jorge Organista Nava, Yazmín Gómez Gómez, Berenice Illades Aguiar, Ana Bertha Rivera Ramírez, Evelyn Margarita Morales Flores, Marco Antonio Jiménez López, Marco Antonio Leyva Vázquez*
- S155 LAG0045 Sobrevida global y libre de recaída en enfermos con leucemia linfoblástica aguda ph positiva en la era de los inhibidores de tirosinquinasa**  
*Martha Alvarado Ibarra, Israel Cervantes Sánchez, José Luis Álvarez Vera, Santa Maricela Ortiz Zepeda, Verónica Mena Zepeda, María Eugenia Espitia Ríos, José Antonio de La Peña Celaya*
- S155 LAG0046 Sobrevida global y sobrevida libre de enfermedad en pacientes con leucemia mieloide aguda *de novo***  
*Martha Alvarado Ibarra, Lidia Virginia Guerra Alarcón, Santa Maricela Ortiz Zepeda, José Luis Álvarez Vera, Verónica Mena Zepeda, María Eugenia Espitia Ríos, José Antonio De La Peña Celaya*
- S156 LAG0047 Eficacia del tinidazol en la profilaxis terapéutica de la colitis amebiana en pacientes con leucemia aguda *de novo* que reciben quimioterapia intensiva**  
*Martha Alvarado Ibarra, Luara Luz Arana Luna, Manuel Antonio López Hernández, Verónica Mena Zepeda, José Antonio De La Peña Celaya, José Luis Álvarez Vera, Santa Maricela Ortiz Zepeda, María Eugenia Espitia Ríos*
- S157 LAG0048 Resultados de atención de la leucemia aguda linfoblástica (LAL) infantil en hospital de segundo nivel Quintana Roo. Factores de riesgo asociados a sobrevida, mortalidad y abandono a tratamiento**  
*Asunción Encarnación Jiménez, Jesús Ernesto Galeana de la Rosa, Arturo Arcos Aponte, Xitlali Monserrat Medrano Pérez, Freddy Sansores Correa, Magdalena Cabrera Díaz, Dalia Loeza Pacheco, Debora Canté Hernandez, Anaís Gabriela García Verastegui, Silvia Antonia Morales Rodríguez, Isidra Montejo de Dios*

## LEUCEMIAS CRÓNICAS

### PRESENTACIÓN ORAL

- S159 LCR0003 Impacto de las alteraciones citogenéticas adicionales en el comportamiento clínico de los pacientes con leucemia mieloide crónica: Primer reporte de una población latinoamericana**  
*Katherinee Morales Chacón, Christianne Bourlon De los Ríos, Aldo Adrián Acosta Medina, Alvaro Aguayo González, Víctor Manuel Anguiano Álvarez, Antonio Olivas Martínez, Elena Juventina Tuna Aguilar*
- S160 LCR0007 primera línea de tratamiento bendamustina-rituximab en pacientes con leucemia linfática crónica**  
*Gilberto Israel Barranco Lampón, María José Terol, Antonio Gutiérrez, Marta Callejas, José Antonio García Marco, María Dolores García Malo, Javier de la Serna, Isabel González Gascón y Marín, Laura García Sanchis, Mónica Ballesteros, Celina Benavente, Isidro Jarque, Juliana Ochoa Gullón, Paola Beneit, Carlos Montalbán, Raquel De Oña, Mónica Estévez, Rebeca Iglesias, Elena Prieto, Antonio Díaz López, Patricia Baltazar, Adolfo De la Fuente*

### PRESENTACIÓN EN CARTEL

- S160 LCR0001 Embarazo complicado por cáncer hematológico**  
*Efreen Horacio Montaña Figueroa, Eugenia Paredes Lozano, Ricardo Rivera Sánchez, Alejandra Flores García*
- S161 LCR0002 Resultados con uso de ITKs en leucemia mieloide crónica en Hospital Zaragoza del ISSSTE**  
*Juan Manuel Pérez Zúñiga, Felipe De Jesús Vicenteño Luna, Rodrigo Reséndiz Olea, Annel Martínez Ríos, Rene García Sánchez*
- S162 LCR0004 Proteína C reactiva ultrasensible como un biomarcador asequible de la expresión cuantitativa del transcrito BCR-ABL en leucemia mieloide crónica. Un estudio exploratorio**

Carlos Roberto Best Aguilera, Melani Irais Otañez Arce, Alicia Elizabeth Guzmán Hernández, Óscar Rodrigo Gómez Vázquez, Laura Adriana Rivera Mendoza, Elva Gabriela García Estrada, Arianna Robles Rodríguez, Juan Carlos López Hernández, Luis Mario Villela Martínez

**S163 LCR0005 Presentación de tres casos de sarcoma mielóide como manifestación inicial de leucemia mielóide crónica en fase blástica**

Josué Iseil Ruiz Contreras, Eleazar Hernandez Ruiz, Sergio García Méndez

**S163 LCR0006 Leucemia de linfocitos grandes granulares: Experiencia de 10 años en un solo centro**

Juan Rangel Patiño, Daniela de Jesús Pérez Sámano, Georgina Barrera Lumbrreras, Elena Juventina Tuna Aguilar

**S164 LCR0008 Asociación de factores de riesgo clínicos, paraclínicos y citogenéticos con la respuesta molecular al imatinib en pacientes con leucemia mielóide crónica**

César Borjas Gutiérrez, Jesus Antonio Sahagún Anguiano, Lilia Beatriz Aguilar López, Oscar Miguel Garcés Ruiz, Arturo Vega Ruiz, Benjamín Rubio Jurado

**S166 LCR0009 Valor pronóstico de CD200 y linfocitos Treg en pacientes con leucemia mielóide crónica**

Rubiraida Molina Aguilar, Elba Reyes Maldonado, Jorge Vela Ojeda, Laura Arcelia Montiel Cervantes

**S167 LCR0011 Determinación de linfocitos Treg, Tgd, células CD14+, CD19+ y expresión de GpP, CD95, CD135 y CD200 en pacientes con LMC tratados con inhibidores de tirosin cinasa**

Rubiraida Molina Aguilar, Santa Victoria Anguiano Peñaloza, Oscar Iván Flores Durante, Elba Reyes Maldonado, Jorge Vela Ojeda, Laura Arcelia Montiel Cervantes

## LINFOMAS

### PRESENTACIÓN ORAL

**S168 LIN0010 Factores pronósticos en linfoma no Hodgkin con afectación del tracto gastrointestinal: rol del Índice Pronóstico Internacional (IPI)**

Lorelí Mejía Fernández, Emmanuel Bugarin Estrada, Rubén Cortés González, Heriberto Medina Franco

### PRESENTACIÓN EN CARTEL

**S169 LIN0002 Enfermedad linfoproliferativa asociada a trasplante. Experiencia en único centro de un hospital de tercer nivel en México**

Alonso Hernández Company, Diego Ángeles Sístac, Víctor Manuel Anguiano Álvarez, Gladys Patricia Agreda Vásquez

**S170 LIN0003 Linfoma difuso de células grandes B primario de sistema nervioso central, análisis clínico y epidemiológico de una serie de casos presentados entre 2011-2015 en un centro de referencia nacional**

Judith Monserrat Corona Herrera, Adriana Palacios, Mayra Ponce, Olga Gutiérrez, Cristina Barrera, Myrna Candelaria Hernández

**S171 LIN0004 Linfoma difuso de células grandes B primario de mama, análisis clínico y epidemiológico**

**de una serie de casos presentados entre el periodo 2011-2015 en un centro de referencia nacional**

Judith Monserrat Corona Herrera, Adriana Palacios, Mayra Ponce, Olga Gutiérrez, Cristina Barrera, Myrna Candelaria Hernández

**S172 LIN0005 Resultados de la aplicación del esquema EVAP (etoposido, vincristina, adriamicina, prednisona) como terapia de primera línea en pacientes con linfoma de Hodgkin**

José Carlos González Acosta, Adriana Ricartti Villagrán

**S172 LIN0007 Análisis clínico y epidemiológico de una serie de casos de linfoma difuso de células grandes B primario de hueso entre el periodo 2011-2015 en un centro de referencia nacional**

Judith Monserrat Corona Herrera, Adriana Palacios, Mayra Ponce, Olga Gutiérrez, Cristina Barrera, Myrna Candelaria Hernández

**S173 LIN0008 Análisis clínico y epidemiológico de una serie de casos de linfoma difuso de células grandes B primario centofacial entre el periodo 2011-2015 en un centro de referencia nacional**

Judith Monserrat Corona Herrera, Adriana Palacios, Mayra Ponce, Olga Gutiérrez, Cristina Barrera, Myrna Candelaria Hernández

**S175 LIN0009 Impacto del manejo del linfoma no Hodgkin con afectación gastrointestinal: experiencia a 10 años en un centro médico de referencia nacional**

Lorelí Mejía Fernández, Jorge Canto Losa, Rodrigo Figueroa Méndez, Rubén Cortés González, Heriberto Medina Franco

**S176 LIN0011 Diagnóstico preciso de neoplasias linfoproliferativas en México, una necesidad urgente**

Manuel Solano Genesta, Adrián Alejandro Ceballos López, Óscar de Jesús Pérez Ramírez, Alvaro Cabrera García, Luis Arteaga Ortiz, Ramón Alejandro Martínez Hernández, David Gómez Almaguer, Miguel Angel Herrera Rojas, Carmen Lome Maldonado, Yuridia Alvarado Bernal, Alejandra Zárate Osorno, Enrique Rico Curiel, Carlos Zuloaga Fernández Valle, Alejandro González Ojeda

**S176 LIN0012 Análisis de la expresión de biomarcadores metastásicos en células tumorales circulantes de pacientes con linfoma difuso de células grandes B**

Rafael Cerón Maldonado, Adolfo Martínez Tovar, Christian Omar Ramos Peñañiel, Laila Gutiérrez Kobeh, María Isabel Soto Cruz, Iveth Mendoza Salas, Anel Irais García Laguna, Adrián De la Cruz Rosas, Enrique Miranda Peralta, Juan Collazo Jaloma, Efree Horacio Montaña Figueroa, Emma Mendoza García, Irma Olarte Carrillo

**S177 LIN0013 Expresión de BCL-6 en células tumorales circulantes de pacientes con linfoma difuso de células grandes B**

Rafael Cerón Maldonado, Adolfo Martínez Tovar, Christian Omar Ramos Peñañiel, Laila Gutiérrez Kobeh, María Isabel Soto Cruz, Iveth Mendoza Salas, Anel Irais García Laguna, Adrián De la Cruz Rosas, Enrique Miranda Peralta, Juan Collazo Jaloma, Efree Horacio Montaña Figueroa, Emma Mendoza García, Irma Olarte Carrillo

**S178 LIN0014 Metformina en combinación con R-CHOP en pacientes con linfoma difuso de células grandes B: resultados preliminares de un estudio de fase I/II**

- Andrés Gómez De León, Paola Santana Hernández, Perla Colunga Pedraza, Guillermo Sotomayor Duque, Óscar Márquez Pinedo, César Pezina Cantu, Diana García Camarillo, David Gómez Almaguer, César Homero Gutiérrez Aguirre
- S178 LIN0015 Asociación de la expresión de osteopontina con factores pronóstico y supervivencia en pacientes con linfoma difuso de células grandes B**  
Gilberto Israel Barranco Lampón, Erika Betzabé Ruiz García, Edith Araceli Fernández Figueroa, María Silvia Rivas Vera, Carmen Lome Maldonado, Roxana Quezada López, Evelin Cortés, José Luis Aguilar Ponce
- S179 LIN0017 Linfoma no Hodgkin de la zona gris: características demográficas y tratamiento**  
Efreeen Horacio Montaña Figueroa, Cristian Omar Ramos Peñañiel
- S180 LIN0018 Presentación de un caso de linfoma óseo primario en el Hospital Regional de Alta Especialidad de Oaxaca**  
Josué Isel Ruiz Contreras, Gabriel Barragán Ibañez, Sergio García Méndez
- S180 LIN0019 Efecto pronóstico del índice GELTAMO-IP1 en función del subtipo celular del linfoma difuso de células grandes B definido por el algoritmo de Hans**  
Gilberto Israel Barranco Lampón, Carlos Montalbán, Antonio Díaz López, Mónica Baile, José M Sánchez, Juan M Sancho, Olga García, Silvana Novelli, Anna Monter-Rovira, Antonio Salar Salar, Mariana Bastos, Antonio Gutiérrez, Leyre Bento, Raúl Córdoba, Teresa Arquero, Sonia González de Villambrosia, Raquel De Oña, Armando López Guillermo, María J Rodríguez Salazar, Juan F Domínguez, Rubén Fernández, José A Queizan, José Rodríguez, Víctor Abraira, Juan F García
- S181 LIN0020 Encefalitis de Bickerstaff en paciente con linfoma difuso de células grandes B en el Instituto Nacional de Cancerología**  
Karen Daniela Pérez Gómez, Ana Florencia Ramírez Ibarguen, Karla Eugenia Bermúdez Ferro, Claudia Cristina Barrera Carmona, Mario Adrián Rojas Nuñez, Adriana Victoria Palacios Campos, Eunice Rojas
- S182 LIN0021 GVD como esquema de salvamento en pacientes con linfoma de Hodgkin que no lograron respuesta completa inicial y pacientes que presentaron recaída**  
Yúbia María López Salvio, Arturo Vega Ruiz, Oscar Miguel Garcés Ruiz
- S183 LIN0022 Neoplasias hematológicas en el Hospital Universitario Dr. José Eleuterio González en los últimos 2 años: resultados de un registro prospectivo**  
Diana Edith García Camarillo, Andrés Gómez de León, César Octaviano Pezina Cantú, Oscar Octavio Márquez Pinedo, Paola Santana Hernández, José Miguel Yáñez Reyes, Brandon Emmanuel Vázquez Castillo, Alain Palomares Leal, Olga Graciela Cantú Rodríguez, David Gómez Almaguer
- S183 LIN0023 Asociación de la expresión de marcadores de células T en el linfoma de Hodgkin y respuesta al tratamiento**  
Bosco Martin McNally Guillén, Oyuky Gissell Aguirre Reyes, Martha Liliana Moreno Martínez, María del Carmen Amanda Lome Maldonado, María Silvia Rivas Vera, Ana Florencia Ramírez Ibarguen
- S184 LIN0025 Epidemiología En LNH Hospital Juárez de México**  
Andrea Iracema Milán Salvatierra, Jorge Cruz Rico, Mónica María Tejeda Romero, Faustino Leyto Cruz
- S185 LIN0026 Frecuencia y variedad de enfermedades hematológicas malignas en un hospital público mexicano de tercer nivel**  
Francisco Javier Gutiérrez Ramírez, Rafael Alejandro Puente Alvarado, Irlanda Campos Pérez, Andrea Sandoval Castellanos, María de la Luz Machuca Rincón, Ulises Guadalupe Martínez Lerma, Lorena Alejandra Cervantes Pérez, Bogar Pineda Terreros, Ana Lucía Ron Magaña, Norma Hilda Chamorro Morales, Laura Olivia Villalobos De la Mora, César Martínez Ayón, Erick González Guzmán, Esperanza Barrera Chairez
- S186 LIN0027 Reto diagnóstico en linfoma periférico cutáneo T**  
Ana Magaly Álvarez Sekely, Silvia Rivas Vera, Ana Janeth Salazar Vargas

**MEDICINA TRANSFUSIONAL**

**PRESENTACIÓN EN CARTEL**

- S186 MTR0001 Reacciones adversas perinfusionales con el uso de rituximab en un hospital de tercer nivel**  
Fernando De la Garza Salazar, Carmen Magdalena Gamboa Alonso, Gloria Mayela Aguirre García, Augusto Andrés Gamboa Alonso
- S187 MTR0002 Correlación entre eficiencia relativa (ER) medida en unidades del separador amicus y cantidad de plaquetas del disponente como predictor de la cantidad de cosechas plaquetarias obtenidas por aféresis**  
Sergio Romero Tecua, Silvia Eliosa Zenteno, Nimbe Arenas Tolentino, Gerardo Ramírez Cruz, Luis Daniel Abreo
- S188 MTR0003 Sobrecarga circulatoria asociada a transfusión en paciente sin cardiopatía ni nefropatía previa, a propósito de un caso**  
Karla Eugenia Bermúdez Ferro, Emmanuel Fernández, Adriana Victoria Palacios

**SÍNDROMES MIELODISPLÁSICOS Y NEOPLASIAS MIELOPROLIFERATIVAS**

**PRESENTACIÓN ORAL**

- S189 SMN0008 Determinación de subpoblaciones de linfocitos Breg y Treg en pacientes con anemia aplásica (AA)**  
Alejandra Espinosa Bonilla, Elba Reyes Maldonado, Moisés Xololt Castillo, Erika Rosales Cruz, Alexa Pérez Pérez, Rodrigo Hernández Córdova

**PRESENTACIÓN EN CARTEL**

- S191 SMN0001 Frecuencia de las mutaciones de los genes JAK2, CALR y MPL en pacientes con trombocitemia esencial y policitemia vera**  
Adrián De la Cruz Rosas, Irma Olarte Carrillo, Christian Omar Ramos Peñañiel, Rafael Cerón Maldonado,



- Anel Iraís García Laguna, Iveth Mendoza Salas, Juan Collazo Jaloma, Juan Julio Kassack Ipiña, Emma Mendoza García, Adolfo Martínez Tovar*
- S191 SMN0002 Epidemiología de la policitemia vera en México y factores asociados a mortalidad y trombosis: resultados de una cohorte procedente de un centro de referencia de la ciudad de México**  
*Antonio Olivas Martínez, Olga Verónica Barrales Benítez, Daniel Montante Montes De Oca, Diana Elodia Aguilar León, Elena Juventina Tuna Aguilar*
- S192 SMN0003 Hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN): suspensión de eculizumab y sus consecuencias**  
*Jorge Contreras Cisneros, Antonio Olivas Martínez, Joseph Xavier López Karpovitch*
- S193 SMN0005 Leucemia mielomonocítica juvenil: reporte de caso**  
*Anahí Loera González, José Luis Toro Castro, Nereyda Salvadora Salinas Pérez, Karen Amayrani Mezquita Sánchez, Angélica Alejandra Venegas Maldonado, Janet Margarita Soto Padilla*
- S194 SMN0006 Evaluación de la carga alélica de JAK2 V617F después del tratamiento con ruxolitinib**  
*Ana Cristina Gómez Galaviz, Sandra Iveth Mendoza Ibarra, María del Rosario Salazar Riojas, David Gómez Almaguer, Luis Javier Marfil Rivera*
- S195 SMN0007 Síndrome hipereosinofílico idiopático: análisis clínico y epidemiológico en el Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional de Occidente**  
*Leidy Johanna Herrera Rodríguez, María Elena Ventura Valenzuela, César Borjas Gutiérrez, Miguel José García Ramírez, Óscar Miguel Garcés Ruiz*
- S196 SMN0009 Tratamiento con talidomida-prednisona para disminuir requerimientos transfusionales en mielofibrosis primaria una alternativa vigente. Experiencia en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán**  
*Elena Juventina Tuna Aguilar, Antonio Olivas Martínez, Gladys Patricia Ágreda Vásquez, María Guadalupe Jiménez Santana, Isabel Galván López, Patricia Couary Aguilera, Daniel Montante Montes de Oca*
- S196 SMN0010 Histiocitosis de células de Langerhans en pacientes pediátricos. Experiencia de un centro universitario**  
*Daniel Gómez González, Julia Esther Colunga Pedraza, Yahaira Valentine Jimenez Antolinez, Emma Lizeth Estrada Rivera, José Eduardo Mares Gil, Óscar González Llano, Ileana Yasmín Velasco Ruiz, María del Consuelo Mancías Guerra*
- S197 SMN0011 Eosinofilia: causas y abordaje**  
*Yadira Janet González Paredes, Judy Alexandra Rojas Ruiz, Dulce María Aguilar Olvera, Carolina Flor Cruz García, Luz Hermila González Figueroa, Tania Araceli Salazar Romero, Lourdes González Pedroza, Rogelio Alejandro Paredes Aguilera*
- S198 SMN0012 Comparación de métodos para monitoreo de carga alélica de JAK2V617F en pacientes con síndrome mieloproliferativo en un laboratorio de referencia al noreste de México**  
*Ana Cristina Gómez Galaviz, Sandra Iveth Mendoza Ibarra, María del Rosario Salazar Riojas, David Gómez Almaguer, Luis Javier Marfil Rivera*

- S199 SMN0013 Reclasificación de la trombocitemia esencial de acuerdo a los criterios OMS 2016: impacto pronóstico en población mexicana**  
*Antonio Olivas Martínez, Olga Verónica Barrales Benítez, Daniel Montante Montes de Oca, Diana Elodia Aguilar León, Jesús Delgado De la Mora, Ricardo Terrazas Marín, Elena Juventina Tuna Aguilar*

**TRASPLANTE DE CÉLULAS PROGENITORAS HEMATOPOYÉTICAS**

**PRESENTACIÓN ORAL**

- S200 TCP0010 Trasplante haploidéntico con ciclofosfamida post-trasplante como profilaxis para enfermedad de injerto contra hospedero, en pacientes pediátricos con enfermedades hematológicas malignas. Reporte de una serie de casos**  
*Gerardo López Hernández, Alberto Olaya Vargas, Martín Pérez García, Nidesha Ramírez Uribe, Angeles Del Campo Martínez*
- S201 TCP0018 Expresión del receptor NKG2D en pacientes con trasplante de células progenitoras hematopoyéticas**  
*Wendy Guadalupe Vázquez González, Esteffy Rosales Hortiales, María Margarita Contreras Serratos, Martha Leticia González Bautista, Marco Alejandro Jiménez Ochoa, Martha Esthela Pérez Rodríguez*

**PRESENTACIÓN EN CARTEL**

- S202 TCP0001 Experiencia del Programa de Trasplantes de Células Progenitoras Hematopoyéticas del INCMNSZ con la afiliación al Seguro Popular**  
*Mónica Magdalena Rivera Franco, Eucario León Rodríguez*
- S202 TCP0002 Experiencia de trasplante de progenitores hematopoyéticos en Hospital San Javier, ¿es necesario comenzar con autólogos?**  
*Manuel Solano Genesta, Ana Jaqueline Bañuelos Ávila, Enrique Rico Curiel, Francisco Javier Rubio Macías, Mauricio Dávila Cacique, Mariana Piña Duarte, Carlos José Zuloaga Fernández del Valle, Alejandro González Ojeda, Luis Alberto García González, María Alejandra Gil Vargas, Ana Olivia Cortés Flores*
- S203 TCP0004 Incidencia de cistitis hemorrágica en pacientes que reciben un trasplante haploidéntico con acondicionamiento ambulatorio**  
*César Homero Gutierrez Aguirre, Alain Palomares Leal, Perla Rocío Colunga Pedraza, Andrés Gómez De León, José Carlos Jaime Pérez, Olga Graciela Cantú Rodríguez, Luz Del Carmen Tarín Arzaga, Óscar González Llano, Consuelo Mancías Guerra, David Gómez Almaguer*
- S203 TCP0005 Impacto del nivel socioeconómico en las complicaciones del trasplante hematopoyético**  
*Emmanuel Bugarin Estrada, Perla Rocío Colunga Pedraza, Andrés Gómez De León, Guillermo Sotomayor Duque, Paola Santana Hernández, Luis Gerardo Cruz Gómez, David Gómez Almaguer*
- S205 TCP0006 Evaluación de la eficacia del programa de trasplante de progenitores hematopoyéticos en un hospital universitario del noreste de México**



- Lorena del Carmen Salazar Cavazos, José Carlos Jaime Pérez, Patrizia Elva Aguilar Calderón, José Luis Herrera Garza, Luis Javier Marfil Rivera, David Gómez Almaguer
- S206 TCP0007 Ineficacia de rituximab como terapia post-trasplante autólogo en la prevención de recaídas en pacientes con esclerosis múltiple**  
Guillermo José Ruiz Argüelles, Gisela B Gómez Cruz, Juan Carlos Olivares Gazca, Andrés León Peña, Guillermo J Ruiz Delgado
- S207 TCP0008 Reconstitución inmunológica en pacientes con anemia de Fanconi y el desarrollo de infecciones post-trasplante de médula ósea**  
Gerardo López Hernández, Olaya Vargas Alberto, Pérez García Martín, Nideshda Ramírez Uribe, Del Campo Martínez Angeles, Froylan Mendoza González, Fabiola Mujica Guzmán, Victoria Romero López
- S208 TCP0009 Trasplante de médula ósea de intensidad reducida en pacientes con anemia de Fanconi**  
Gerardo López Hernández, Alberto Olaya Vargas, Martín Pérez García, Nideshda Ramírez Uribe, Angeles Del Campo Martínez
- S209 TCP0011 Niveles séricos de ciclosporina en el trasplante de células progenitoras hematopoyéticas relacionados con el diagnóstico de la enfermedad del injerto en contra del huésped aguda**  
Marco Alejandro Jiménez Ochoa, María Margarita Contreras Serratos, Martha Leticia González Bautista, Susana Guerrero Rivera, Martha Esthela Pérez Rodríguez
- S211 TCP0012 El Programa de Trasplantes de Células Hematopoyéticas de la Clínica Ruiz: a 25 años de su creación**  
Guillermo José Ruiz Argüelles, Gisela B Gómez Cruz, Juan Carlos Olivares Gazca, Andrés León Peña, Guillermo J Ruiz Delgado
- S211 TCP0013 Eficacia del "método mexicano" de autotrasplantes en pacientes con esclerosis múltiple: un informe de 518 casos**  
Guillermo José Ruiz Argüelles, Gisela B Gómez Cruz, Juan Carlos Olivares Gazca, Andrés León Peña, Guillermo J Ruiz Delgado
- S212 TCP0014 La tasa de filtración glomerular está comprometida en pacientes con esclerosis múltiple, y puede deteriorarse más por el empleo de ciclofosfamida**  
Guillermo J Ruiz Argüelles, Alejandro Ruiz Argüelles, JM Gastélum Cano, MA Méndez Huerta, AB Rodríguez Callegos
- S213 TCP0015 Pegfilgrastim versus filgrastim en trasplante autólogo de células progenitoras hematopoyéticas de sangre periférica**  
José Guadalupe Ríos Contreras, Manuel Antonio Granja Morán, Liliana Rivera Fong, Brenda Lizeth Acosta Maldonado, Luis Manuel Valero Saldaña
- S214 TCP0017 Características clínicas, epidemiológicas y de respuesta a trasplante alogénico de células progenitoras hematopoyéticas en pacientes con diagnóstico de síndrome mielodisplásico: serie de casos**  
Miriam Rubí Baxcajay Segovia, Brenda Lizeth Acosta Maldonado, Antonio De Jesús García Isidro, Osmar Eduardo Mancera Leyva, Liliana Rivera Fong, Luis Manuel Valero Saldaña
- S215 TCP0019 Evaluación de PET-CT como una herramienta para la detección oportuna de la recaída/progresión de linfomas después de trasplante autólogo de células progenitoras hematopoyéticas**  
Manuel Antonio Granja Morán, Brenda Lizeth Acosta Maldonado, Liliana Rivera Fong, José G Ríos Contreras, Silvia Rivas Vera, Luis Manuel Valero Saldaña
- S215 TCP0020 Serie de casos: características clínicas, epidemiológicas y de respuesta al trasplante alogénico de células progenitoras hematopoyéticas (TALOCPH) en pacientes con diagnóstico de anemia aplásica**  
Osmar Eduardo Mancera Leyva, Brenda Lizeth Acosta Maldonado, Antonio De Jesús García Isidro, Miriam Rubí Baxcajay Segovia, Liliana Rivera Fong, Luis Manuel Valero Saldaña
- S216 TCP0021 Efectividad de una dosis reducida de plerixafor en la movilización de células hematopoyéticas para trasplante autólogo**  
Dalila Marisol Alvarado Navarro, Alain Palomares Leal, Gerardo Mejía Jaramillo, Rosario Salazar Riojas, Perla Rocío Colunga Pedraza, Guillermo Sotomayor Duque, José Carlos Jaime Pérez, Olga Graciela Cantú Rodríguez, Oscar González Llano, Consuelo Mancías Guerra, Luz del Carmen Tarín Arzaga, David Gómez Almaguer, Cesar Homero Gutiérrez Aguirre
- S217 TCP0022 Trasplante de microbiota fecal como tratamiento de enfermedad del injerto en contra del huésped aguda y crónica intestinal**  
María Margarita Contreras Serratos, Martha Leticia González Bautista, Marco Alejandro Jiménez Ochoa, José Luis Lecona
- S218 TCP0023 Enfermedad injerto contra huésped: presentación hiperaguda en receptor de trasplante alogénico de células progenitoras hematopoyéticas**  
Eduardo Pérez Rodríguez, Silvia Berenice Sánchez Campos, Lauro Fabián Amador Medina, Dulce Nohemí Aguilar Ortega, Héctor Marín Vera
- S219 TCP0024 Respuesta medular frente a múltiples estimulaciones con filgrastim en pacientes con padecimientos neurológicos**  
María del Consuelo Mancías Guerra, Oscar González Llano, Antonio Ioshy Valencia Alcocer, Julia Esther Colunga Pedraza, Olga Cantú Rodríguez, César Homero Gutiérrez Aguirre, Jane Citlaly López Quezada, Ricardo Cavazos Huerta
- S220 TCP0025 Políticas para el desecho de unidades de células progenitoras hematopoyéticas criopreservadas autólogas, alogénicas y haploidénticas**  
María del Consuelo Mancías Guerra, Antonio Ioshy Valencia Alcocer, Andrés Gómez de León, Oscar González Llano, Sofía Alejandra Carreño Saucedo, Sandra Abigail Sánchez García, María Guadalupe Cepeda Cepeda, César Homero Gutiérrez Aguirre, Olga Graciela Cantú Rodríguez
- CASOS CLÍNICOS**
- PRESENTACIÓN EN CARTEL**
- S221 CCL0003 Apendicitis aguda complicada secundaria a púrpura de Henoch-Schonlein en la edad adulta, una complicación infrecuente**

- Carmen Magdalena Gamboa Alonso, Fernando De la Garza Salazar, Gloria Mayela Aguirre García, Alan Alejandro Garza Cantú
- S222 CCL0004 Reporte de caso: síndrome antifosfolípido catastrófico**  
Gloria Mayela Aguirre García, Luz Estefhany Soto Cossio, Lilia María Rizo Topete, Carmen Magdalena Gamboa Alonso, Fernando De la Garza Salazar
- S223 CCL0005 Rabdomiólisis asociado a brentuximab (anti-CD30) en un paciente con linfoma de Hodgkin. Reporte del primer caso clínico**  
Manuel Solano Genesta, Mauricio Dávila Cacique, Francisco Javier Rubio Macías, Ana Olivia Cortes Flores, Mariana Piña Duarte, Alejandro González Ojeda, Carlos José Zuloaga Fernández Valle
- S224 CCL0006 Caso clínico de interés diagnóstico**  
Roger Rafael Hernández Pérez, Lineth Magali Hodgson Reyes, José Alejandro Espinoza Pérez, Wilber Enrique Cortez Cano, Zamir Alexander Díaz Romero, Andrea Barrios Valle, Carolina Gaitán Cruz, Carlos Benjamín López Luck
- S225 CCL0009 Eltrombopag en el manejo de la anemia aplásica grave. Reporte de caso y revisión de la literatura**  
José Carlos González Acosta, Adriana Ricartti Villagrán
- S225 CCL0011 Desenlaces clínicos en una paciente con anemia aplásica durante el embarazo: reporte de caso y revisión de la literatura**  
Cintia María Sepúlveda Rivera, Samuel Vargas Trujillo, Arturo Maximiliano Ruiz Beltrán, Virginia Medina Jiménez, María Digna Navah Barahona
- S226 CCL0012 Linfoma de Hodgkin en el embarazo**  
Juan Fernando Tadeo Rivera Ruvalcaba, Lilia Beatriz Aguilar López
- S226 CCL0014 Deficiencia de factor X adquirida secundaria a amiloidosis primaria**  
Laura Espinosa Valdespino
- S227 CCL0015 Leucemia mieloide aguda con infiltración extramieloide intradural**  
Santa Maricela Ortiz Zepeda, Shendel Paulina Vilchis González, Ana Carolina Reynoso Pérez
- S228 CCL0016 Baja incidencia y pobre respuesta a ITK en LCM con arreglos en el cromosoma 3. Reporte de un caso**  
Porfirio Martínez Rodríguez, Giselle Ledesma Soto
- S229 CCL0017 Doble evento isquémico, infarto agudo al miocardio y accidente cerebrovascular en paciente con trombocitemia secundario a mielofibrosis; reporte de un caso y revisión bibliográfica**  
Efraín Isaías Camarín Sánchez, María Magdalena Bahena García
- S230 CCL0018 Recaída extramedular en un caso de leucemia aguda indiferenciada. Reporte de un caso y revisión de la literatura**  
José Carlos González Acosta, Javier Pacheco Calleros
- S230 CCL0019 Leucemia aguda de linaje mixto B/mieloide con BCR/ABL1**  
Emmanuel Almanza Huante, Karla Adriana Espinosa Bautista, Alfredo De la Torre Luján
- S231 CCL0020 Diagnóstico de histoplasmosis diseminada por frotis de sangre periférica**  
Judy Alexandra Rojas Ruiz, Dulce María Aguilar Olvera, Carolina Flor Cruz García, Luz Hermila González Figueroa, Yadira Janet González Paredes, Tania Araceli Salazar Romero, Rogelio Alejandro Paredes Aguilera
- S232 CCL0021 Aplasia pura de la serie roja secundaria a infección por parvovirus B19 en una paciente con infección por VIH. Reporte de caso**  
Verónica Giuliana Chacón Juárez, Andrés González De la Rosa, Mónica Prado Rodríguez, Adriana Concepción Lobato Belmonte
- S232 CCL0022 Tromboembolia pulmonar como presentación clínica de policitemia vera. Reporte de caso**  
Jacqueline Paulina Aguirre Sotelo, Jesús Rivera Olivas
- S233 CCL0023 Linfoma difuso de célula grande primario del sistema nervioso central o recaída extraganglionar tardía de un linfoma folicular con transformación agresiva, presentación de un caso**  
Gilberto Israel Barranco Lampón, Ana Teijo, Sara Fernández, Raquel Oña, Francisca I Camacho, Fernando J Pinedo, Margarita Sánchez Beato, Pablo García, Mar López, Julia González Rincón, Adolfo De la Fuente, Mónica Estévez, Rebeca Iglesias, Carlos Montalbán, Juan Fernando García García
- S234 CCL0026 Anemia de células falciformes y embarazo: manifestación clínica impredecible, reporte de un caso y revisión de la literatura**  
Samuel Vargas Trujillo, Alejandra Marcela Santiago Aguirre, Cintia María Sepúlveda Rivera, Tirso Ruvalcaba Ruvalcaba, Jorge Miguel Ibarra Puig, Oralia Alejandra Orozco Guillén, Pamela Garciadiego Fossas, Alfredo Gutiérrez Marin
- S235 CCL0027 Trombocitopenia inmune primaria refractaria asociada a embarazo**  
Carlos Roberto Best Aguilera, Elva Gabriela García Estrada, Laura Adriana Rivera Mendoza, Bárbara García Reyes, Alicia Elizabeth Guzmán Hernández, Melani Irais Otañez Arce, Juan Carlos López Hernández, Arianna Robles Rodríguez
- S235 CCL0028 Desenlaces clínicos en una paciente con hemoglobinuria paroxística nocturna durante el embarazo: reporte de caso y revisión de la literatura**  
Cintia María Sepúlveda Rivera, Samuel Vargas Trujillo, Virginia Medina Jiménez, Marco Julio Carlón Grajales, Alejandra Marcela Santiago Aguirre, Arturo Maximiliano Ruiz Beltrán, Ana Marisol Hernández González
- S236 CCL0031 Síndrome de POEMS: reporte de dos casos**  
Susana Gabriela González Prieto, Edgar Ruiz Velasco Niño, Óscar Miguel Garcés Ruíz, Lilia Beatriz Aguilar López, César Borjas Gutiérrez, Benjamín Rubio Jurado, Arturo Vega Ruiz
- S237 CCL0032 Complicaciones pulmonares agudas en pacientes con patologías hematológicas**  
Jaime David Macedo Reynada, Susana Gabriela González Prieto, Lilia Beatriz Aguilar López, Sandra Yadira Arana González
- S238 CCL0033 Trasplante de células progenitoras hematopoyéticas en esclerosis sistémica: seguimiento de un año**  
María Margarita Contreras Serratos, Marco Alejandro Jiménez Ochoa, Martha Leticia González Bautista, Zaida de los Ángeles Borrego González, Priscila Alexandra Pinos Vázquez
- S239 CCL0035 Neoplasias mieloproliferativas en pacientes con infección por virus de inmunodeficiencia**

- humana. Tratamiento y evolución, experiencia en el Hospital Carlos MacGregor Sánchez Navarro, HGR #1 IMSS  
*Yolanda Lugo García, Jesús Elías Castellanos Galán, Sandra Carlota Treviño Pérez*
- S240 **CCL0036 Leucemia de células plasmáticas como un estado más allá del mieloma múltiple**  
*Adriana Victoria Palacios Campos, José Ramiro Espinoza Zamora, Karla Eugenia Bermúdez Ferro, Juan Rafael Labardini Méndez, Nidia Paulina Zapata Canto, Katheryn Garzón Velázquez, Karen Daniela Pérez Gómez, Alejandro Sosa, Magnolia Vieyra, Celia López, Eduardo Cervera Ceballos, Claudia Cristina Barrera Carmona, José Guadalupe Ríos Contreras*
- S240 **CCL0037 Eltrombopag más dosis bajas de ciclosporina como tratamiento exitoso de la anemia aplásica refractaria a 3 esquemas previos**  
*Carolina Balderas Delgado, Álvaro Cabrera García, Ubaldo Rafael Valencia Rocha, Óscar Escobar Torres*
- S241 **CCL0038 Leucemia mieloide crónica con crisis súbita blástica con infiltración al sistema nervioso central como única manifestación**  
*Verónica Mena Zepeda, Flavio Rojas Castillejos, Pedro Guzmán Mera, José Luis Álvarez Vera, Santa Maricela Ortiz Zepeda, María Eugenia Espitia Ríos, Antonio De La Peña Celaya, Martha Alvarado Ibarra*
- S242 **CCL0039 Un caso de leucemia de células peludas (LCP) tratada en el Instituto Nacional de Cancerología México (INCan)**  
*Katheryn Betsabe Garzón Velásquez, Alfredo Héctor Francisco De la Torre Lujan, Karla Eugenia Bermúdez Ferro*
- S242 **CCL0040 Infarto agudo al miocardio, trombosis intracardiaca y embolismo múltiple a sistema nervioso central en paciente con trombocitosis postesplenectomía y debut de mielofibrosis**  
*Efraín Camarín Sánchez, María Magdalena Bahena García*
- S243 **CCL0041 Síndrome mielodisplásico/neoplasia mieloproliferativa con sideroblastos en anillo y trombocitosis. Reporte de un caso**  
*Daniela de Jesús Pérez Sámano, Ana Catalina Cooke Tapia, Juan Rangel Patiño, César Omar Vargas Serafín, Reyna Virginia Saldaña López, Isabel Galván López, Daniel Montante Montes De Oca, Elena Juventina Tuna Aguilar*
- S244 **CCL0042 Hemofilia B con inhibidor de alta respuesta: presentación de caso**  
*Anahí Loera González, Janet Margarita Soto Padilla, Angélica Alejandra Venegas Maldonado, Karen Amayrani Mezquita Sánchez, Nereyda Salvadora Salinas Pérez*
- S244 **CCL0043 Linfoma T primario cutáneo agresivo, epidermotrópico, citotóxico CD8+ tratado con COEP y radioterapia**  
*Tania Marcela Aguado Vázquez, Martha Liliana Moreno Martínez, María Del Carmen Amanda Lome Maldonado, Gabriela Nora Cesarman Maus, Ana Florencia Ramírez Ibargüen*
- S245 **CCL0044 Neoplasia plasmocitoide de células dendríticas en fase blástica, reporte de un caso clínico**  
*Ulises Guadalupe Martínez Lerma, Esperanza Barrera Chairez, Ana Lucía Ron Magaña, Lorena Alejandra Cervantes Pérez, María de la Luz Machuca Rincón,*
- Bogar Pineda Terreros, Norma Hilda Chamorro Morales, Laura Olivia Villalobos De la Mora, Cesar Martínez Ayon*
- S246 **CCL0045 Involucro intratraqueal por linfoma no Hodgkin anaplásico en paciente pediátrico, como urgencia hematológica. Presentación de caso clínico**  
*Karen Amayrani Mezquita Sánchez, Angélica Alejandra Venegas Maldonado, Anahí Loera González, Nereyda Salvadora Salinas Pérez, Hugo Antonio Romo Rubio*
- S247 **CCL0046 Linfoma de linfocitos pequeños como primera neoplasia en un paciente con síndrome de Li-Fraumeni**  
*Marilyn Gisselle Mendoza Baquedano, Katherinee Morales Chacón, Aldo Adrián Acosta Medina, Gladys Patricia Agreda Vásquez*
- S248 **CCL0047 Eosinofilia por Trichinella**  
*Yadira Janet González Paredes, Judy Alexandra Rojas Ruiz, Dulce María Aguilar Olvera, Carolina Flor Cruz García, Luz Hermila González Figueroa, Tania Araceli Salazar Romero, Lourdes González Pedroza, Rogelio Alejandro Paredes Aguilera*
- S248 **CCL0048 Leucemia mieloide crónica con debut en fase blástica en una paciente embarazada: reporte de caso**  
*Jaime David Macedo Reynada, César Borjas Gutiérrez, Susana Gabriela González Prieto, Emmanuel Alejandro Avendaño Castañeda*
- S249 **CCL0049 Síndrome de Sebastian: macrotrombocitopenia relacionada a trastornos del MYH9**  
*José Eduardo Mares Gil, Emma Lizeth Estrada Rivera, Daniel Gómez González, Julia Esther Colunga Pedraza, Ileana Jazmín Velasco Ruiz, Yahaira Valentine Jiménez Antolínez, Laura Villarreal Martínez, Óscar González Llano*
- S250 **CCL0051 Síndrome linfoproliferativo monomórfico asociado a trasplante renal: reporte de un caso**  
*Emmanuel Avendaño Castañeda, Susana González Prieto, Sandra Yadira Arana González, Benjamin Rubio Jurado, Arturo Vega Ruiz, César Borjas Gutiérrez, Lilia Beatriz Aguilar López, Oscar Miguel Garcés Ruiz*
- S251 **CCL0052 Aplasia pura de serie roja asociada a timoma en un paciente que desarrolló leucemia de células T de linfocitos grandes granulares. Presentación de un caso clínico y revisión de la literatura**  
*María de la Luz Machuca Rincón, Ulises Guadalupe Martínez Lerma, Lorena Alejandra Cervantes Pérez, Bogar Pinedo Terreros, Ana Lucía Ron Magaña, Francisco Javier Gutiérrez Ramírez, Rafael Alejandro Puente Alvarado, Norma Hilda Chamorro Morales, Elías Pérez Becerra, Cesar Martínez Ayon, Guillermo Enrique Juárez López, Esperanza Barrera Chairez, Laura Olivia Villalobos de la Mora*
- S252 **CCL0053 Hemosiderosis pulmonar idiopática: presentación inusual**  
*Carolina Flor Cruz García, Dulce María Aguilar Olvera, Luz Hermila González Figueroa, Yadira Janet González Paredes, Judy Alexandra Rojas Ruiz, Tania Araceli Salazar Romero, Martha Gabriela Tavera Rodríguez, Rogelio Alejandro Paredes Aguilera*
- S252 **CCL0054 Embolia tumoral pulmonar por osteosarcoma**  
*Eunice Rojas Zaldívar, Alejandra Mendoza Torres, Gabriela Cesarman Maus*

- S253 CCL0055 Polineuropatía simétrica distal dependiente de longitud en paciente con enfermedad de Castleman HIV-negativo como síndrome para-neoplásico**  
*Aldo Alfonso Scherling Ocampo, Elizabeth Zárate Rendón, Eduardo Pérez Hernández*
- S253 CCL0056 Parálisis del VI nervio craneal como presentación inicial de un linfoma de Hodgkin**  
*Adriana Victoria Palacios Campos, Ana Florencia Ramírez Ibargüen, María Silvia Rivas Vera*
- S254 CCL0058 Caso clínico de mastocitosis sistémica en paciente con cáncer de mama concomitante**  
*Karla Eugenia Bermúdez Ferro, Alejandra Mendoza Torres, Ana Magaly Alvarez Sekely, Adriana Victoria Palacios Campos, Alfredo de la Torre Lujan*
- S255 CCL0060 Recaída aislada al sistema nervioso central en leucemia linfoblástica aguda en un paciente con abandono de tratamiento: a propósito de un caso clínico**  
*Faustino Leyto Cruz, Carolina Moreira Ponce*
- S255 CCL0061 Neoplasia de células dendríticas plasmocitoides, en pacientes pediátricos. Reporte de un caso**  
*Karen Amayrani Mezquita Sánchez, Anahí Loera González, Héctor Manuel Tiznado García, Alejandra Venegas Maldonado, Nereyda Salvadora Salinas Pérez*
- S256 CCL0062 Leucemia aguda de linaje mixto: presentación de un caso**  
*Susana Gabriela González Prieto, Emmanuel Alejandro Avendaño Castañeda, Jaime David Macedo Reynada, Óscar Miguel Garcés Ruíz, Lilia Beatriz Aguilar López, César Borjas Gutiérrez, Benjamín Rubio Jurado, Arturo Vega Ruíz, Juan Ramón González García*
- S257 CCL0064 Leucemia linfocítica crónica atípica con gammapatía monoclonal IgM vs macroglobulinemia de Waldenström ¿cómo se diferencian?**  
*Carlos Roberto Hernández Pérez, Martín Bernabé Guevara Ochoa, Eduardo Terreros Muñoz*
- S257 CCL0065 Infiltración aislada a órbita en paciente con diagnóstico de LLC. Reporte de caso**  
*Giselle Ledesma Soto, Porfirio Martínez Rodríguez, Vidal Dircio Delgado*
- S258 CCL0066 Púrpura trombocitopénica trombótica: presentación de un caso refractario y su tratamiento**  
*Karen Griselda Tovar Rojas, Juan Antonio Flores Jiménez, Dante Vega Cortés, Noé Banegas Deras, Ernesto Isahí Silva Franco, Evelyn Guadalupe Muñoz de la Vega, Lily Jazmín Bravo García, Larissa Lizbeth Lomelí Camarena, Rubí Yuritzy López Fuerte*
- S259 CCL0067 Deficiencia adquirida de factor X asociado a amiloidosis de cadenas ligeras: reporte de un caso**  
*Ruth Gutiérrez Serdá, Liliana Abril Gutiérrez Solís, Yazmín Alejo Eleuterio, Guillermo Díaz Vargas*
- S259 CCL0068 Hematoma disecante en cuello en paciente con hemofilia A severa con inhibidores positivos**  
*Luz Hermila González Figueroa, Judy Alexandra Rojas Ruiz, Carolina Flor Cruz García, Dulce María Aguilar Olvera, Tania Araceli Salazar Romero, Yadira Janet González Paredes, Angélica Cecilia Monsiváis Orozco, Rogelio Alejandro Paredes Aguilera*
- S260 CCL0069 Necrosis de médula ósea signo de malignidad**  
*Ruth Gutiérrez Serdán, José Antonio Aguilar Hidalgo, Gema Lizeth Gómez Hernández, Antonio Ruiz, Eduardo Gómez Plata, Jesús Duarte*
- S261 CCL0070 Importancia de la determinación de mutación de FLT3 en leucemia mieloide aguda y su negativización con midostaurina**  
*Daniel Rivera Márquez, Eduardo Terreros Muñoz*
- S261 CCL0071 Leucemia mielomonocítica crónica: reporte de 2 casos en el Instituto Nacional de Cancerología**  
*Alejandra Mendoza Torres, Alfredo Héctor Francisco De la Torre Lujan, María de los Ángeles Ivette Huerta Santos*

**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.



### Trastornos hematológicos en el neonato: trombocitopenia aloimmune fetal-neonatal

Octavio Martínez-Villegas

Coordinación de Hematología Perinatal, Instituto Nacional de Perinatología, Servicio de Hematología Pediátrica, CMN La Raza, IMSS, Ciudad de México.

Las plaquetas son fragmentos citoplasmáticos de una célula precursora poliploide llamada megacariocito; a pesar de que carecen de núcleo y organelos, en la actualidad por las funciones que desempeñan algunas de ellas muy especializadas, son consideradas como células. Su principal función la desempeña en la hemostasia, pero además tienen otras funciones como: producción y liberación de mediadores inflamatorios, síntesis proteica y fagocitosis, este último controvertido.<sup>1,2</sup> El conteo plaquetario durante la vida fetal incrementa de manera lineal con la gestación, de un promedio de 187,000/ $\mu$ L a las 15 semanas, hasta 274,000/ $\mu$ L a las 40 semanas.<sup>3</sup> En la etapa postnatal el volumen plaquetario medio incrementa discretamente durante las 2 primeras semanas de vida conforme incrementa el conteo plaquetario. La vida media de las plaquetas en el periodo neonatal es de 7-10 días. La cuenta plaquetaria es una cifra que permanece constante en todas las etapas de la vida, tiene además un rango muy amplio que va de 150,000 a 450,000/ $\mu$ L. La excepción son los recién nacido pretérmino quienes tienen cuentas plaquetarias menores a 150,000/ $\mu$ L, reportándose inclusive en grandes series de recién nacidos menores de 34 semanas cifras inferiores a 100,000/ $\mu$ L.<sup>4</sup> La trombocitopenia es uno de los problemas hematológicos más frecuentes en la etapa neonatal, particularmente en los recién nacido pretérmino y aquellos que ingresan a la unidad de cuidados intensivos neonatales, las causas son diversas (**Cuadro 1**).

**Cuadro 1.** Causas de trombocitopenia neonatal

Incremento en el consumo		Disminución en la producción	
Inmune	Aloimmune	<b>Congénitas</b>	Amegacariocítica
	Autoimmune		Ligada a X
	Inducida por fármacos		Anemia de Fanconi
Consumo periférico	Hiperesplenismo	<b>Infiltración</b>	Wiskott Aldrich
	Sx Kasabach-Merritt		Neoplasias malignas
	CID		Enfermedades por depósito
	Infecciones		Errores innatos del metabolismo
Misceláneo	Toxicidad por medicamentos	<b>Infecciones</b>	Viral
	Daño de cordón umbilical		Bacteriana
	Enfermedad de VW		Fúngica

CID: coagulación intravascular diseminada.

El abordaje inicial de la trombocitopenia neonatal se basa en el tiempo de aparición de manifestaciones clínicas, en este caso síndrome purpúrico y la trombocitopenia en la citometría hemática; de acuerdo a esto la trombocitopenia temprana es aquella que se presenta dentro de las primeras 72 horas de vida, ocasionada principalmente por problemas relacionados con el binomio madre-hijo. Por otro lado la trombocitopenia tardía la cual se presenta posterior a las 72 horas de vida es ocasionada por problemas inherentes al neonato (**Cuadro 2**).<sup>5</sup>

La trombocitopenia fetal-neonatal aloimmune (FNAIT) es la causa más frecuente de trombocitopenia en el recién nacido sano y generalmente va de moderada a grave, este último asociado con mayor riesgo de hemorragia intracraneal.<sup>6,7</sup> Es una patología poco frecuente reportándose una incidencia en algunos estudios prospectivos de cribado de 1:1000 a 2000 recién nacido vivos.<sup>8,9</sup> Los antígenos implicados en la fisiopatología son los antígenos plaquetarios humanos (HPA), que son glucoproteínas que se encuentran en la superficie plaquetaria y forma parte

**Cuadro 2.** Clasificación de trombocitopenia de acuerdo al tiempo de aparición<sup>5</sup>

Temprana < 72 horas		Tardía > 72 horas	
<b>Diabetes gestacional</b>		<b>Sepsis</b>	
Preeclampsia		Trombosis	
RCIU		ECN	
TI materna		CID	
FNAIT		Exanguíneo-Transfusión	
Asfixia		Inmune	
Infecciones		Errores Innatos en el metabolismo	
Trisomía 13, 18, 21		Enfermedades por depósito	

TI: trombocitopenia inmune; FNAIT: trombocitopenia fetal neonatal aloimmune; EC: enterocolitis necrotizante; CID: coagulación intravascular diseminada.



de los complejos glucoproteicos la-IIa, IIb-IIIa, Ib-IX-V y CD109.<sup>10</sup> La aloinmunización materna resulta de la incompatibilidad de los HPA del feto heredados del padre, una vez generados los anticuerpos por la madre de naturaleza IgG, atraviesan la placenta desde la semana 14 de gestación, en este momento los HPA del feto no están expresados completamente si no hasta la semana 18 de gestación, es entonces cuando el feto actúa como un espectador inocente.<sup>11-13</sup> Los aloanticuerpos transferidos se unen a los antígenos plaquetarios a través de la porción Fab de la inmunoglobulina opsonizando las plaquetas a través del receptor Fc de los macrófagos eliminándose así a través del sistema retículo endotelial principalmente en el bazo, además de la destrucción plaquetaria periférica existe disminución en la megacariopoyesis debido a que los megacariocitos expresan al igual que las plaquetas antígenos glucoproteicos.<sup>14-16</sup> A la fecha se han caracterizado completamente 33 HPAs, estos se nombran utilizando el sistema HPA por número en el orden en que fueron descritos por primera vez; seis están agrupados en sistemas bialélicos (HPA-1, -2, -3, -4, -5 y -15) dentro de esta nomenclatura además, son descritos de acuerdo a la frecuencia en la que se presentan dentro de la población, designando la letra "a" para los de alta frecuencia y "b" a lo que tienen frecuencia baja.<sup>17</sup> La frecuencia de los antígenos plaquetarios varían dependiendo de la población, en los caucásicos HPA-1a es el antígeno mayormente implicado en la aloinmunización seguido de HPA-5b y por último HPA-3a. Las bases moleculares se conocen en 22 de los 24 antígenos y en 21 de los 22 genes que codifican para las proteínas de membrana se han encontrado un solo polimorfismo.<sup>17</sup>

La frecuencia de los antígenos plaquetarios varían dependiendo de las poblaciones. En los caucásicos HPA-1a es por mucho el antígeno más común implicado en la NAIT seguido del HPA-5b y por último HPA-3, en contraste en los asiáticos los antígenos comúnmente implicados son HPA-4 y HPA-5 (Cuadro 3).<sup>18-22</sup> La presentación clínica típica de NAIT es en el recién nacido de término con peso adecuado para la edad gestacional que a diferencia de la enfermedad hemolítica del recién nacido por aloinmunización materno fetal, afecta en un 40% a 60% a los primerizos.<sup>23</sup> La trombocitopenia es generalmente inesperada y grave reportándose en algunas series la cuenta plaquetaria promedio de  $19 \times 10^9/L$  en el primer día de vida acompañada generalmente de manifestaciones hemorrágicas. La FNAIT se debe sospechar en neonatos con trombocitopenia grave con síndrome hemorrágico sin evidencia de sepsis, malformaciones óseas o enfermedades sistémicas que causan trombocitopenia incluyendo trombocitopenia inmune primaria materna; sin embargo algunos neonatos afectados están asintomáticos

y los que presentan manifestaciones hemorrágicas la incidencia de acuerdo a lo reportado por una serie de casos es: purpura/petequias en 90%, hematomas en 66%, gastrointestinal en 30% (Cuadro 4).<sup>24</sup> El mayor riesgo de HIC existe cuando la cuenta plaquetaria es menor a  $20 \times 10^9/L$ .<sup>25</sup> Los fetos o neonatos con hermanos que tuvieron HIC tienen un riesgo mayor de presentarla; en estos casos la HIC ocurre de forma más temprana que en el hermano, la hemorragia intraparenquimatosas puede ocurrir desde

**Cuadro 4.** Principales manifestaciones hemorrágicas en pacientes con FNAIT<sup>23</sup>

Manifestación clínica	Núm.	%
Petequias/púrpura	79	90
Hematoma	58	66
Hemorragia gastrointestinal	26	30
Melena	24	27
Hematemesis	2	2
Hemoptisis	7	8
Hematuria	3	3
Retina	6	7
SNC	12	14
Sin manifestaciones	9	10

**Cuadro 3.** Sistemas de antígenos plaquetarios humanos bialélicos<sup>17</sup>

Antígeno	Glicoproteína/cambio de aminoácido	Gen codificante/cambio de nucleótido	Enfermedad asociada
HPA 1a	GPIIIa/L33P	TGB3/T196C	TAFN, PPT
HPA 1b			
HPA 2a	GPI/T145M	GPIAB/C524T	TAFN, PPT
HPA 2b			
HPA 3a	GPIIb/I8433S	ITGA2B/T2621G	TAFN, PPT
HPA 3b			
HPA 4a	GPII/R143Q	ITGB3/G526A	TAFN, PPT
HPA 4b			
HPA 5a	GPI/E505K	ITGA2/G1648A	TAFN, PPT
HPA 5b			
HPA 15a	CD109/Y203S	CD 109/A2108C	TAFN, PPT

la semana 16 de gestación.<sup>24,25</sup> La mayoría de las complicaciones hemorrágicas se presentan durante los primeros días de vida y la recuperación es esperada dentro de la primera y segunda semana; la muerte y/o daño neurológico ocurre en el 25% de los neonatos afectados (**Cuadro 5**).<sup>24</sup>

El diagnóstico de FNAIT se basa en los hallazgos clínicos y de laboratorio; los criterios diagnósticos incluyen trombocitopenia, incompatibilidad feto-materna a un antígeno plaquetario, aloanticuerpos maternos reactivos contra antígenos plaquetarios fetales y una respuesta clínica antígeno-negativa (compatible) pero no antígeno positiva (incompatible) plaquetaria.<sup>26</sup> La historia de un feto afectado provee una fuerte evidencia para el diagnóstico de FNAIT. Los neonatos con cuenta plaquetaria menor a  $100 \times 10^9/L$  se deben considerar como anormal y deben realizarse estudios complementarios para identificar la causa.<sup>26,27</sup> En la actualidad existen ensayos disponibles para la identificación de aloantígenos plaquetarios: pruebas de Inmunofluorescencia en plaquetas suspendidas e inmunoensayo enzimático de unión directa; estas pruebas están limitadas por su baja especificidad ya que no pueden distinguir entre anticuerpos plaquetarios específicos, anticuerpos no específicos asociados a plaquetas,

anticuerpos anti-ABH y anticuerpos anti HLA. El uso de citometría de flujo ha permitido la detección de anticuerpos a nivel plaquetario, sin embargo de igual forma que la inmunofluorescencia, la citometría de flujo también detecta anticuerpos no específicos y reactivos a HLA.<sup>28</sup> El surgimiento de ensayos específicos para glucoproteínas como la inmovilización del anticuerpo monoclonal del antígeno plaquetario (MAIPA) y la radioinmunoprecipitación (RIP) ha permitido la identificación de aloanticuerpos con especificidad para antígenos plaquetarios inclusive con bajos niveles de expresión como HPA-15a/15b en CD109.<sup>28,29</sup>

Una estrategia para poder predecir el riesgo en el neonato para desarrollar trombocitopenia aloinmune y disminuir la morbi-mortalidad es demostrar la incompatibilidad en los HPAs entre la madre y el padre, además evidenciar la presencia de anticuerpos antiplaquetarios en la madre. En Noruega se realizó un cribado en mujeres embarazadas identificando las HPA-1a negativas con presencia de anticuerpos anti-HPA-1a; en ellas se programó la terminación del embarazo por cesárea 2 a 4 semanas previas al término de la gestación, además de tener disponibilidad de concentrados plaquetarios HPA-1a negativos para transfusión en los casos de trombocitopenia grave. Con esta

estrategia lograron disminuir las complicaciones relacionadas con la trombocitopenia además ser mayor el costo-beneficio.<sup>30</sup> Estas estrategias no están disponibles en la gran mayoría de los Países en el mundo, por lo que la estrategia preventiva se basa en el antecedente de un hijo con trombocitopenia y el riesgo para el desarrollo de hemorragia intracraneal:

- Riesgo estándar: hijo previo con trombocitopenia sin hemorragia intracraneal.
- Riesgo alto: hijo previo con trombocitopenia con hemorragia intracraneal en el tercer trimestre o en el periodo neonatal.
- Riesgo muy alto: hijo previo con trombocitopenia con hemorragia intracraneal en el segundo trimestre.

El tratamiento prenatal para la FNAIT se basa principalmente en la administración de IgG humana y prednisona durante la etapa fetal; las dosis y semanas en las cuales deben administrarse varían de acuerdo al riesgo establecido. Si es posible monitorizar la cuenta plaquetaria *in utero* mediante cordocentesis, la transfusión de concentrados plaquetarios (5 a 15 mL/kg) leucorreducidos e irradiados se debe realizar cuando la cifra sea  $< 50,000/\mu L$ , es preciso puntualizar que las plaquetas deben ser obtenidas de la madre las cuales deben ser lavadas para retirar los anticuerpos presentes; otra opción es de un donador con el mismo fenotipo y/o genotipo plaquetario.<sup>31,32</sup> En el periodo neonatal inmediato si existe hemorragia intracraneal (HIC) se deben transfundir concentrados plaquetarios con las mismas características descritas previamente; si hay trombocitopenia  $< 30,000/\mu L$  sin HIC pero con o sin evidencia de hemorragia a otro nivel se deben transfundir concentrados plaquetarios; cuando se transfunden

**Cuadro 5.** Número de casos de FNAIT con HIC<sup>24</sup>

Autor	Periodo	n	%
Pearson, et al	1945-1963	55	12 (22)
Blanchette	1977- 1985	15	3 (20)
Mueller-Eckhardt, et al	1977-1988	88	12 (14)
Uhrynowska, et al	1981	46	5 (11)
Muller, et al	1985	84	7 (8)
Total	-	288	39 (14)

HIC: hemorragia intracraneal.

concentrados plaquetarios elegidos al azar, se recomienda el uso de IgG humana dosis 1 mg/kg, el objetivo es mantener la cuenta plaquetaria > 50,000/ $\mu$ L para prevenir la HIC y/o limitarla.<sup>33</sup> Es importante señalar que habrá un descenso en la cifra plaquetaria alrededor del día 4 a 7 posterior al tratamiento y la presencia de anticuerpos puede persistir por 8 a 12 semanas por lo que el seguimiento de estos pacientes es primordial.

REFERENCIAS

1. Guzman Grenfell AM, Maldonado Noriega L, Mendoza Atencio R, JJ. HG. La función plaquetaria más allá de la hemostasis: participación en las enfermedades respiratorias. *Revista del Insituto Nacional de Enfermedades Respiratorias* 2005;18(3):6.
2. Gear AR, Camerini D. Platelet chemokines and chemokine receptors: linking hemostasis, inflammation, and host defense. *Microcirculation*. 2003 Jun;10(3-4):335-50. PubMed PMID: 12851650.
3. Ferrer-Marin F, Liu ZJ, Gutti R, Sola-Visner M. Neonatal thrombocytopenia and megakaryocytopoiesis. *Seminars in hematology*. 2010 Jul;47(3):281-8. PubMed PMID: 20620440. Pubmed Central PMCID: 2934854.
4. Sainio S, Jarvenpaa AL, Renlund M, Riikonen S, Teramo K, Kekomaki R. Thrombocytopenia in term infants: a population-based study. *Obstetrics and gynecology* 2000 Mar;95(3):441-6. PubMed PMID: 10711560.
5. Chakravorty S, Roberts I. How I manage neonatal thrombocytopenia. *British journal of haematology*. 2012 Jan;156(2):155-62. PubMed PMID: 21950766.
6. Burrows RF, Kelton JG. Fetal thrombocytopenia and its relation to maternal thrombocytopenia. *The New England journal of medicine*. 1993 Nov 11;329(20):1463-6. PubMed PMID: 8413457.
7. Kamphuis MM, Oepkes D. Fetal and neonatal alloimmune thrombocytopenia: prenatal interventions. *Prenatal diagnosis*. 2011 Jul;31(7):712-9. PubMed PMID: 21618560.
8. Maslanka K, Guz K, Zupanska B. Antenatal screening of unselected pregnant women for HPA-1a antigen, antibody and alloimmune thrombocytopenia. *Vox sanguinis*. 2003 Nov;85(4):326-7. PubMed PMID: 14633260.
9. Turner ML, Bessos H, Fagge T, Harkness M, Rentoul F, Seymour J, et al. Prospective epidemiologic study of the outcome and cost-effectiveness of antenatal screening to detect neonatal alloimmune thrombocytopenia due to anti-HPA-1a. *Transfusion* 2005 Dec;45(12):1945-56. PubMed PMID: 16371049.
10. Kamphuis MM, Paridaans NP, Porcelijn L, Lopriore E, Oepkes D. Incidence and consequences of neonatal alloimmune thrombocytopenia: a systematic review. *Pediatrics*. 2014 Apr;133(4):715-21. PubMed PMID: 24590747.
11. Kaplan C, Patereau C, Reznikoff-Etievant MN, Muller JY, Dumez Y, Kessler A. Antenatal PLA1 typing and detection of GP IIb-IIIa complex. *British journal of haematology*. 1985 Jul;60(3):586-8. PubMed PMID: 3160384.
12. Gruel Y, Boizard B, Daffos F, Forestier F, Caen J, Wautier JL. Determination of platelet antigens and glycoproteins in the human fetus. *Blood*. 1986 Aug;68(2):488-92. PubMed PMID: 2425870.
13. Jaegtvik S, Husebekk A, Aune B, Oian P, Dahl LB, Skogen B. Neonatal alloimmune thrombocytopenia due to anti-HPA 1a antibodies; the level of maternal antibodies predicts the severity of thrombocytopenia in the newborn. *BJOG : an international journal of obstetrics and gynaecology*. 2000 May;107(5):691-4. PubMed PMID: 10826588.
14. Wiener E, Abeyakoon O, Benchetrit G, Lyall M, Keler T, Rodeck CH. Anti-HPA-1a-mediated platelet phagocytosis by monocytes in vitro and its inhibition by Fc gamma receptor (FcgammaR) reactive reagents. *European journal of haematology* 2003 Feb;70(2):67-74. PubMed PMID: 12581186.
15. Warwick RM, Vaughan J, Murray N, Lubenko A, Roberts I. *In vitro* culture of colony forming unit-megakaryocyte (CFU-MK) in fetal alloimmune thrombocytopenia. *British journal of haematology*. 1994 Dec;88(4):874-7. PubMed PMID: 7819112.
16. Miyazaki R, Ogata H, Iguchi T, Sogo S, Kushida T, Ito T, et al. Comparative analyses of megakaryocytes derived from cord blood and bone marrow. *British journal of haematology*. 2000 Mar;108(3):602-9. PubMed PMID: 10759720.
17. McQuilten ZK, Wood EM, Savoia H, Cole S. A review of pathophysiology and current treatment for neonatal alloimmune thrombocytopenia (NAIT) and introducing the Australian NAIT registry. *The Australian & New Zealand journal of obstetrics & gynaecology*. 2011 Jun;51(3):191-8. PubMed PMID: 21631435.
18. Simsek S, Faber NM, Bleeker PM, Vlekke AB, Huiskes E, Goldschmeding R, et al. Determination of human platelet antigen frequencies in the Dutch population by immunophenotyping and DNA (allele-specific restriction enzyme) analysis. *Blood*. 1993 Feb 1;81(3):835-40. PubMed PMID: 8427975.
19. Liu TC, Shih MC, Lin CL, Lin SF, Chen CM, Chang JG. Gene frequencies of the HPA-1 to HPA-8w platelet antigen alleles in Taiwanese, Indonesian, and Thai. *Annals of hematology*. 2002 May;81(5):244-8. PubMed PMID: 12029532.
20. Shih MC, Liu TC, Lin IL, Lin SF, Chen CM, Chang JG. Gene frequencies of the HPA-1 to HPA-13, Oe and Gov platelet antigen alleles in Taiwanese, Indonesian, Filipino and Thai populations. *International journal of molecular medicine*. 2003 Oct;12(4):609-14. PubMed PMID: 12964043.
21. El Hage A, Alix JH. Authentic precursors to ribosomal subunits accumulate in *Escherichia coli* in the absence of functional DnaK chaperone. *Molecular microbiology*. 2004 Jan;51(1):189-201. PubMed PMID: 14651621.
22. Halle L, Bigot A, Mullen-Imandy G, M'Bayo K, Jaeger G, Anani L,

- et al. HPA polymorphism in sub-Saharan African populations: Beninese, Cameroonians, Congolese, and Pygmies. *Tissue antigens*. 2005 Mar;65(3):295-8. PubMed PMID: 15730528.
23. Kaplan C, Murphy MF, Kroll H, Waters AH. Feto-maternal alloimmune thrombocytopenia: antenatal therapy with IvlG and steroids--more questions than answers. *European Working Group on FMAIT. British journal of haematology*. 1998 Jan;100(1):62-5. PubMed PMID: 9450792.
  24. Blanchette VS, Johnson J, Rand M. The management of alloimmune neonatal thrombocytopenia. *Bailliere's best practice & research Clinical haematology*. 2000 Sep;13(3):365-90. PubMed PMID: 11030040.
  25. Kaplan C. Alloimmune thrombocytopenia of the fetus and the newborn. *Blood reviews*. 2002 Mar;16(1):69-72. PubMed PMID: 11914000.
  26. Strong NK, Eddleman KA. Diagnosis and management of neonatal alloimmune thrombocytopenia in pregnancy. *Clinics in laboratory medicine*. 2013 Jun;33(2):311-25. PubMed PMID: 23702120.
  27. Tiller H, Killie MK, Skogen B, Oian P, Husebekk A. Neonatal alloimmune thrombocytopenia in Norway: poor detection rate with nonscreening versus a general screening programme. *BJOG : an international journal of obstetrics and gynaecology*. 2009 Mar;116(4):594-8. PubMed PMID: 19250370.
  28. Berkowitz RL, Bussel JB, McFarland JG. Alloimmune thrombocytopenia: state of the art 2006. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2006 Oct;195(4):907-13. PubMed PMID: 16875656.
  29. Gramatges MM, Fani P, Nadeau K, Pereira S, Jeng MR. Neonatal alloimmune thrombocytopenia and neutropenia associated with maternal human leukocyte antigen antibodies. *Pediatric blood & cancer*. 2009 Jul;53(1):97-9. PubMed PMID: 19229975.
  30. Kjeldsen-Kragh J, Husebekk A, Killie MK, Skogen B. Is it time to include screening for neonatal alloimmune thrombocytopenia in the general antenatal health care programme? *Transfusion and apheresis science: official journal of the World Apheresis Association: official journal of the European Society for Haemapheresis*. 2008 Jun;38(3):183-8. PubMed PMID: 18499524.
  31. Rayment R, Brunskill SJ, Soothill PW, Roberts DJ, Bussel JB, Murphy MF. Antenatal interventions for fetomaternal alloimmune thrombocytopenia. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2011 May 11(5):CD004226. PubMed PMID: 21563140.
  32. Vinograd CA, Bussel JB. Antenatal treatment of fetal alloimmune thrombocytopenia: a current perspective. *Haematologica*. 2010 Nov;95(11):1807-11. PubMed PMID: 21037327. Pubmed Central PMCID: 2966900.
  33. Lakkaraja M, Jin JC, Manotas KC, Vinograd CA, Ferd P, Gabor J, et al. Blood group A mothers are more likely to develop anemia during antenatal intravenous immunoglobulin treatment of fetal and neonatal alloimmune thrombocytopenia. *Transfusion* 2016 Oct;56(10):2449-54. PubMed PMID: 27611703.

### Cambios en la clasificación diagnóstica de la OMS 2016 en linfomas no Hodgkin

Luis Mario Villela-Martínez

Servicio de Hematología y Banco de Sangre, Centro Médico Dr. Ignacio Chávez del ISSSTESON, Hermosillo, Sonora, México.

#### Introducción

La Organización Mundial de la Salud (OMS) ha hecho modificaciones al libro azul de tumores hematopoyéticos y tumores linfoides y que fue lanzado en el 2017. El objetivo principal de esta nueva revisión es incluir la nueva información clínica y científica que redefinirá el diagnóstico de varios linfomas, en donde en algunos cambia la nomenclatura para darle solidez a los datos clínicos

y la aparición de nuevas entidades. La lista de aberraciones cromosómicas ha crecido, y algunas de ellas ya pueden ser detectadas por métodos más accesibles a nuestros hospitales (ejemplo la inmunohistoquímica [IHQ]). Tales estudios por IHQ son SOX11 o BRAF que ayudan al diagnóstico de linfoma de células del manto (LCM) o leucemia de células peludas (LCP). Las detecciones moleculares recurrentes como MYD88 y RHOA o IDH2 ayudan a delinear el espectro morfológico de linfomas linfoplasmocíticos (LLP) y de linfomas T-angioinmunoblásticos (AITL), respectivamente.

Intentaremos en enfocarnos en los cambios mayores de la clasificación de la OMS de neoplasias linfoides; esta revisión lo haremos de la siguiente forma: Neoplasias linfoides de células B pequeñas, Linfoma difuso de células grandes B (LDCGB), Linfomas de células B de alto grado y neoplasia de células T y NK maduras.

#### Neoplasias linfoides e células B pequeñas

Son neoplasias referidas como linfomas de células B de "bajo grado". La OMS decidió intencionadamente NO dividirlo por grados, ya que, el comportamiento de los linfomas no es necesariamente indolentes, por lo que se prefiere llamarlos "linfomas de células B pequeñas" (LCBP). Los cambios que se presentan en la revisión de la OMS 2016 son:

- a) Linfocitosis de células B monoclonal. La modificación es que se dividirá en "conteo bajo" (<500 linfocitos) y "conteo alto" (> 500 linfocitos) en sangre periférica. Ya que la linfocitosis de "conteo alto" es reconocida como precursora de LLC/LL.
- b) Linfoma folicular. Se agregan diferentes grupos:
  - Neoplasia *in situ* para evitar la palabra linfoma (anteriormente

- te llamado linfoma *insitu*); ya que estas lesiones son precursoras y con una baja incidencia de progresión.
- LF tipo duodenal. Variante localizada con baja probabilidad de diseminación.
  - LF con infiltración difusa. Nueva variante reconocida, que afectará principalmente la zona inguinal con pérdida del reordenamiento de bcl2. Tiene la característica principal de delección 1p36.
- c) Linfoma folicular tipo pediátrico (LFTP). Linfoma que afecta a niños y adultos jóvenes, con excelente pronóstico, aun con “tratamientos” conservadores. Tiene dos mutaciones características que son: TNFRSF14 y MAP2K1. Los criterios de edad para el diagnóstico deben ser estrictos para evitar errores ya que en adultos puede confundirse con los 3B, considerada una entidad mucho más agresiva.
- d) Linfoma de célula grande B con rearreglo IRF4 (entidad provisional). Linfoma intermedio entre un LFTP y un LDCGB, que afecta a niños y adultos jóvenes, a nivel del anillo de Waldeyer y ganglios cervicales con estadios localizados. Pueden tener comportamiento histológico de LF, folicular/difuso o patrón difuso. Ellos tienen una fuerte expresión por IRF4/MUM1 y BCL-6, así como en un 50% puede llegar a expresar BCL2 y CD10. A pesar de expresar el MUM1 fuertemente, los estudios de expresión génica (GEP) muestran que son centrogerminales. Las respuestas a la quimioterapia son muy buenas.
- e) LCM. Se reconocen dos subtipos:
- El LCM clásico.* Célula B con inmunoglobulinas no mutadas y expresión de SOX11 (que se puede determinar por IHQ). Comportamiento agresivo y estadio avanzado. El LCM de expresión leucémica. No nodal, esplenomegalia, afectación de médula ósea, junto con leucocitosis presente, inmunoglobulinas mutadas, SOX11 negativo. De un comportamiento más indolente, pero puede presentar mutaciones del gen TP53 con la conversión a una entidad mucho más agresiva.
- Linfoma difuso de células grandes B (LDCGB).* Uno de los aspectos “flacos” de la clasificación de entidades linfoproliferativas por la OMS en el 2008 fue el grupo de LDCGB NOS (not otherwise specified). Ya que en este grupo “caían” la mayoría de los LDCGB. Por tanto, en esta nueva clasificación de la OMS 2016 se crean nuevos subtipos:
- *Célula de origen (COO).* En base a los estudios de perfil de expresión génica (GEP) los LDCGB se pueden dividir en 2 subgrupos: centrogerminales (CG) y de células activada B (ABC). Desafortunadamente las plataformas de GEP no se tienen en las unidades hospitalarias de cualquier nivel; por tanto, el uso de la IHQ (donde el ABC se denomina no-CG) ha intentado sustituir dichas plataformas sin mucho éxito. Sin embargo, por el potencial pronóstico de estos subgrupos (CG vs. No-CG) la nueva y revisada clasificación de la OMS requiere la identificación de los dos subtipos de LDCGB utilizando la IHQ en cualquiera de sus algoritmos.
  - *Expresión de MYC y BCL2.* El punto de corte para MYC es de 40% y para BCL2 es del 50%. La doble expresión de estas dos proteínas se da en el 19 a 34% de los LDCGB y tienen un peor pronóstico que los que no expresan dichas proteínas, pero tienen mejor pronóstico que los dobles o triple Hit. Interesantemente, estos dobles expresores se ven más frecuentemente en linfomas ABC o no-CG.
  - *-LDCGB-virus de Epstein Barr (VEB) positivo.* Los LDCGB-VEB positivos se colocan como una entidad definitiva. Sin embargo, el término “viejo” se sustituirá por NOS porque estos linfomas se pueden presentar también en jóvenes.
  - *Úlcera mucocutánea VEB positiva.* Es adicionada como una nueva entidad y se caracteriza por un crecimiento limitado a pesar de su morfología agresiva. Presenta buen pronóstico y su tratamiento puede ser “conservador”. Se asocia a inmunosupresión iatrogénica y relacionada a la edad.
  - *Linfoma Burkitt-like con afectación del cromosoma 11q.* Es una entidad rara, que se adiciona provisionalmente. Morfológicamente parecen linfomas de Burkitt pero no presentan el reordenamiento de MYC, pero si tienen una alteración cromosómica característica y es una ganancia proximal del 1q con pérdida telomérica. Estos tipos de linfomas son más nodales y muestran una conducta clínica muy agresiva.

**Linfomas de células B de alto grado**

Son linfomas intermedios entre linfoma de Burkitt y LDCGB y en la revisión pasada (2008) se les denominaban linfomas de células B no clasificables LCGnc. Con cambio de nomenclatura a Linfomas de células B de alto grado. Este subgrupo tiene una alta incidencia de dobles o tri-



ples hits que van desde 40 a 80%. Por lo que todo linfoma con estas características se le nombrará como alto grado y además se debe anotar en la morfología si es LDCGB vs. LCGBnc vs blastoide). Se presentan en pacientes mayores, estadios avanzados, deshidrogenasa láctica elevada y frecuentemente infiltración en médula ósea y sistema nervioso central. Tienen muy mal pronóstico.

### Neoplasias de células T y NK maduras

Son un grupo heterogéneo de neoplasias linfoides y que se observan en un 15% de todos los linfomas no Hodgkin en forma global. Este tipo de linfomas tienen poca definición genética y su clasificación se basa principalmente en la morfología e IHQ principalmente de dos tipos de células inmunes (innata y adaptativa), así como subgrupo de células T del microambiente denominadas células T auxiliares foliculares (TFH). Los cambios principales en este grupo de entidades se presentan a continuación:

- a) *Linfoma T periférico NOS*. El linfoma T es un diagnóstico de exclusión. El primer cambio en este grupo de linfomas es desde el punto de vista molecular a través del GEP, donde se observan 3 subgrupos: GATA3, TBX21 y expresión de genes citotóxicos. Los dos primeros son genes master reguladores de célula T ayudadoras (TH) que posteriormente se polarizarán hacia TH2 y TH1 respectivamente. El GATA3 tiene peor pronóstico que TBX21 y los anticuerpos Tbet son sobrogados de esta firma genética.
- b) *Linfomas nodales T con fenotipo TFH*. El prototipo de esta entidad es el AITL donde muestra una mutación recurrente de TE2,

RHOA, IDH2 y DNMT3A. El linfoma folicular de célula T es incluido en este grupo, aunque clínicamente se comporta como enfermedad localizada y con menos síntomas. Desde el punto de vista IHQ y para definir el inmunofenotipo de TFH se requiere al menos dos de los siguientes anticuerpos contra el antígeno correspondiente: ICOS, CXL13, CD279/PD1, SAP y CCR5.

- c) *Linfoma anaplásico de célula grande*. Ya es reconocida como una entidad definitiva el linfoma anaplásico ALK negativo con diferentes subgrupos citogenéticos como el subgrupo DUSP22/IRF4 (rearrreglo en cromosoma 6p25) con pérdida de gránulos, parece un grupo con mejor pronóstico. Así también, se ha agregado en forma provisional un grupo de linfoma anaplásico ALK negativo asociado a implantes mamarios.
- d) *Linfoma de células T primario intestinal*. Aquí se reconocen principalmente dos entidades:
  - Linfoma de célula T intestinal asociado a enteropatía (EATL), previamente conocido como tipo I.
  - Linfoma de células T intestinal epiteliotrópico monomórfico (MEITL) previamente conocido como tipo II. No asociado a enfermedad celiaca y es caracterizado por proliferación monomórfica de células linfoides CD8 y CD56, derivadas de células gamma/delta.

### Conclusión

La revisión de la clasificación de linfomas del 2016, mantiene la base de reconocer entidades por la morfología, inmunofenotipo, genética y datos clínicos. Nuevas entidades

provisionales se han adicionado y nuevos resultados científicos e investigación clínica han aportado para que entidades provisionales se conviertan en entidades definitivas. Este campo seguirá evolucionando y seguirá aumentando el número de entidades nuevas definitivas y provisionales, por tanto, el campo de los linfomas se volverá más amplio y complicado. Requerirá que hematólogos interesados en esta área tengan entrenamientos especiales para la atención de dichas patologías.

### BIBLIOGRAFÍA

1. Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood* 2016; 127:2375-2390.
2. Hu SM, Xu-Monette ZY, Tzankov A, et al. MYC/BCL2 protein coexpression contributes to the inferior survival of activated B-cell subtype of diffuse large B-cell lymphoma and demonstrates high-risk gene expression signatures: A report from the international DLBCL rituximab- CHOP consortium program. *Blood* 2013;121:4021-4031.
3. Quintanilla-Martinez L, Sander B, Chan JKC, et al. Indolent lymphomas in the pediatric population: Follicular lymphoma, IRF4/MUM1+lymphoma, nodal marginal zone lymphoma and chronic lymphocytic leukemia. *Virchows Arch* 2016;468:141-157.
4. Meyer PN, Fu K, Greiner TC, et al. Immunohistochemical methods for predicting cell of origin and survival in patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with rituximab. *J Clin Oncol* 2011;29:200-207.
5. Iqbal J, Wright G, Wang C, et al. Gene expression signatures delineate biological and prognostic subgroups in peripheral T-cell lymphoma. *Blood* 2014;123:2915-2923.
6. Castellar ERP, Jaffe ES, Said JW, et al. ALK-negative anaplastic large cell lymphoma is a genetically heterogeneous disease with widely disparate clinical outcomes. *Blood* 2014;124:1473-1480.

**Metodología diagnóstica en los linfomas: de lo clínico a lo molecular**

Elsa Verónica Ávila Arreguín

Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional La Raza, Ciudad de México.

Los linfomas son un grupo heterogéneo de neoplasias hematológicas, que se caracterizan por crecimientos ganglionares, esplenomegalia, inicialmente descritas por Thomas Hodgkin (1798-1866), quien escribe su libro sobre algunos aspectos mórbidos de las glándulas absorbentes y el bazo en 1832. Hodgkin fue reconocido tiempo después de su muerte. Samuel Wilks recopiló 13 casos similares los describía llamándolos como Enfermedad de Hodgkin en 1866. La enfermedad descrita se parecía a otras enfermedades infecciosas, particularmente a la Tuberculosis. Fue T. Langhans quien en 1872 describió con detalles anatomopatológicos de la enfermedad, haciendo por primera vez una clara alusión a la presencia de unas llamativas células gigantes inmersas en un contexto histológico aparentemente inflamatorio, desorganizado, con abundantes células linfoides, células reticulares, células plasmáticas, eosinófilos y algunas bandas de tejido conectivo que circunscribían aparentemente nódulos. Rudolph Virchow hizo mención de un caso de un paciente derivado en consulta y fallecido con múltiples ganglios en el cuello que mostraba una proliferación de células similares a las que el mismo había descrito en la leucemia pero que no se encontraban en la sangre entonces el nombre de linfosarcoma. Karl Stemberg hacia finales del siglo XIX estudiando los ganglios de los pacientes afectados título su trabajo como tuberculosis atípica y en 1903

la patóloga estadounidense Dorothy Reed señala la presencia de células gigantes multinucleadas en esta enfermedad que también creyó inflamatoria, pero descartando la tuberculosis como causa pues no logró su transmisión mediante la inoculación en animales. La historia recogió ambas descripciones denominando a las células bizarras gigantes, multinucleadas con nucléolos muy conspicuos como células de Reed Stemberg. Por otro lado la clasificación propuesta por Rappaport en 1956 antes del advenimiento de la inmunología moderna) se convirtió en la primera clasificación extensamente validada, la organización arquitectónica y su identificación citológica formaron parte de su base histológica. En 1975 Lukes-Collins publicaron su clasificación y en 1982 surge la clasificación de la Workin Formulation en donde se clasifican a los linfomas de acuerdo a grupos de riesgo y en 1994 surge la REAL (Europeo-Americana Revisada de las Neoplasias Linfoides) y con la finalidad de mejorar e incluir el mayor número de linfomas se realiza la clasificación de la WHO (**Cuadro 1**).<sup>10,11</sup> Por otro lado la clasificación de riesgo para los linfomas ha sido parte

fundamental en el pronóstico de los pacientes. El IPI o índice pronóstico internacional se realiza para evaluar los resultados por ejemplo de en los pacientes con LNH agresivos basados en la edad > 60 años, estadio clínico III/IV, DHL elevada, ECOG estatus performans >2, más de un sitio extranodal, la supervivencia oscila entre 26 y 73% a 5 años y hasta la era de la inmunoterapia se realiza el nuevo R-IPI, cambiando la supervivencia.<sup>2</sup>

**Inmunohistoquímica**

El diagnóstico histopatológico de los LNH ha mejorado con el uso de nueva tecnología, permitiendo la descripción de nuevas entidades patológicas y cambiando el tratamiento de las mismas. La clasificación de la REAL en 1994 diferenciaba a los linfomas de acuerdo a sus características clínico-patológicas e inmunogenéticas. Así se identificaron entidades individuales con biología e historia natural diferenciadas. Este nuevo conocimiento conlleva el desarrollo de protocolos específicos de tratamiento para la mayoría de las neoplasias linfoides conocidas. Por ello, en la actualidad, es fundamental el diagnóstico correcto para aplicar el tratamiento específico para cada caso.

**Cuadro 1.** Tomado de Blood, 1 March 2007- volumen 109, número 5: 1857-1861.

Risk group	No. of IPI	% Patients	4-year PFS %	4-year OS
<b>Standard IPI</b>				
Low	0.1	28	85	82
Low-intermediate	2	27	80	81
High-intermediate	3	21	57	49
High	4.5	24	51	59
<b>Revised IPI</b>				
Very good	0	10	94	94
Good	1.2	45	80	79
Poor	3, 4, 5	45	53	55

La clasificación de la REAL se ha adaptado por la Organización Mundial de la Salud (OMS) con escasas modificaciones, creando la clasificación de la WHO/REAL/World Health Organization). En la segunda edición esta clasificación,<sup>4</sup> se especifican la descripción histológica, la inmunohistoquímica y las técnicas de biología molecular necesarias para el correcto diagnóstico de los linfomas.

En líneas generales es posible dividir los biomarcadores, que se utilizan para el diagnóstico de las neoplasias linfoides en 4 grandes grupos.

-Antígenos de la membrana celular relacionados con la diferenciación de los leucocitos humanos. Suelen denominarse con las siglas CD (*clusters of differentiation*) seguidas de un número.<sup>5</sup> La función fisiológica de algunas de estas proteínas no es bien conocida.

- Proteínas relacionadas con el control de la transcripción del ADN o con la regulación del ciclo celular (**Cuadro 2**).

#### Cuadro 2.

• C0-201(1)	• C0- 10
• C0-79	• Bd-15
• C0-19	• MUM-1
• Bd-2	• IgH-CCN01
• C0-5	• Bcl-2-IgH
• C0-23	• Ki-67
• Oáno01	• CD-38
• C0-3	• ZAP-70
• C0-30	• c-myc
• C0-!>6	• CD-4
• C0-15	• CD-8
	• ALK
	• t (2.5)NPM-ALK
	• FISHIVEB
	• BOB-1
	• OCT-2

- Alteraciones cromosómicas y citogenéticas.<sup>6</sup> Habitualmente se trata de traslaciones que dan lugar a que el gen de una proteína, que regula el ciclo celular, quede yuxtapuesto al gen promotor de la síntesis de las inmunoglobulinas.
- Perfiles de expresión de genes, tanto en las células neoplásicas como en aquellos del estoma tumoral.<sup>7</sup>

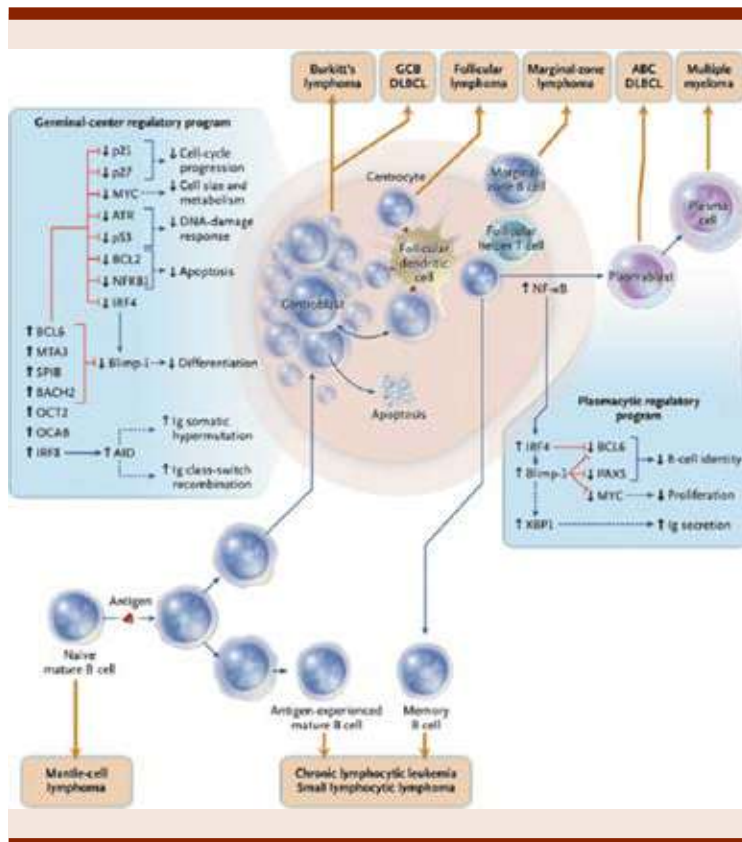
#### Mecanismos de la enfermedad

Las neoplasias linfoides dependen de su estadio de diferenciación de la célula B de la cual se originan. El centro germinal es probablemente el origen de la mayoría de los linfomas. El centro germinal reacciona inicialmente con el antígeno, en conjunto con señales de las células T activadas, las células B activadas maduras, el antígeno específico de las células T, las células dendríticas foliculares. Los centroblastos se dividen y forman la zona oscura, el centrocito expone el antígeno a las células dendríticas foliculares las cuales lo procesan y lo acercan a la célula T. Los centrocitos pueden regresar a centroblastos y reiniciar proliferación, o ellos pueden diferenciarse a células B de memoria. Durante la reacción del centro germinal, 2 distintas modificaciones en el DNA de células B altera al receptor de la célula B: Hipermutación somática y recombinación de cambio de clase, ambas requieren activación inducida por citidín deaminasa (AID).<sup>1</sup>

Las células B del centro germinal (BCL6) pueden expresar genes como Blimp-1 el cual es un regulador maestro en la diferenciación en la diferenciación a células plasmáticas que extingue la expresión génica del programa a células B maduras. El regulador del factor que regula el interferir (IRF4) un factor que se requiere para la conversión a célula plasma tica incrementa

la expresión de Blimp-1 y esto incrementa represión de BCL6, marcando la diferenciación en favor de la célula plasmática. El perfil de genes puede dividir a los linfomas en tres tipos histológicos. El subtipo ABC, el centro germinal de célula B like (GCB) y el Linfoma B primario mediastinal (PMBL). Los linfomas GCB expresan cientos de genes que definen a la célula B centro germinal. La clona maligna continua sufriendo hipermutación somática y las células a menudo cambian de clase IgH. En contraste los linfomas ABC expresión programada de células plasmáticas, incluyendo el factor de transcripción XBP1, el cual es el regulador de la secreción de las inmunoglobulinas. La activación constitutiva de la vía del NF-kB es debido a la expresión del factor de transcripción IRF4 y esto empujarlos a diferenciación a células plasmáticas. No obstante los linfomas ABC las lesiones genéticas que interfieren con Blimp-1 bloqueando toda la diferenciación a células plasmáticas. Un bloqueo en la diferenciación parece ser un importante paso en la patogénesis del subtipo ABC, pero la naturaleza de la célula precursora aún no está claro. Estos linfomas continúan altos niveles de AID, y los genes de la IGH han sido mutados en forma importante (**Figura 1**).

Las lesiones genéticas que son específicas para el linfoma GCB con la t(14:18), delación del supresor del tumor (PTEN) y mutaciones en p53.<sup>1</sup> Numerosas anomalías genéticas en el subtipo ABC como la sobreexpresión de BCL2 y mayor amplificación de lo locus BCL2. Pueden perder el locus INK4-ARF que encona p16, e inhibir la p14, un inhibidor de la activación de p53. La pérdida de estos bloqueadores superiores del tumor por acción de quimioterapia contribuyen al pronóstico del subtipo ABC (**Figura 2 y Cuadro 3**).<sup>1</sup>



**Figura 1.** Un conjunto de factores de transcripción conforma el fenotipo del centro germinal de la célula B. Tomada de: N Engl J Med 2010; Vol 362:1417-1429.

**Perfil de expresión génica**

El genoma humano contiene alrededor de 25,000 genes que trabajan en conjunto para producir 1,000,000 de proteínas distintas. Se han identificado el conjunto de genes regulados para identificar patrones es así que se realizan para identificar los diferentes tipos de linfomas. Actualmente se debe de utilizar para conferir el pronóstico de los linfomas. La expresión concomitante del rearreglo de Bcl-2, significativamente impactan en los resultados cuando se tiene en la enfermedad c-myc estas mutaciones

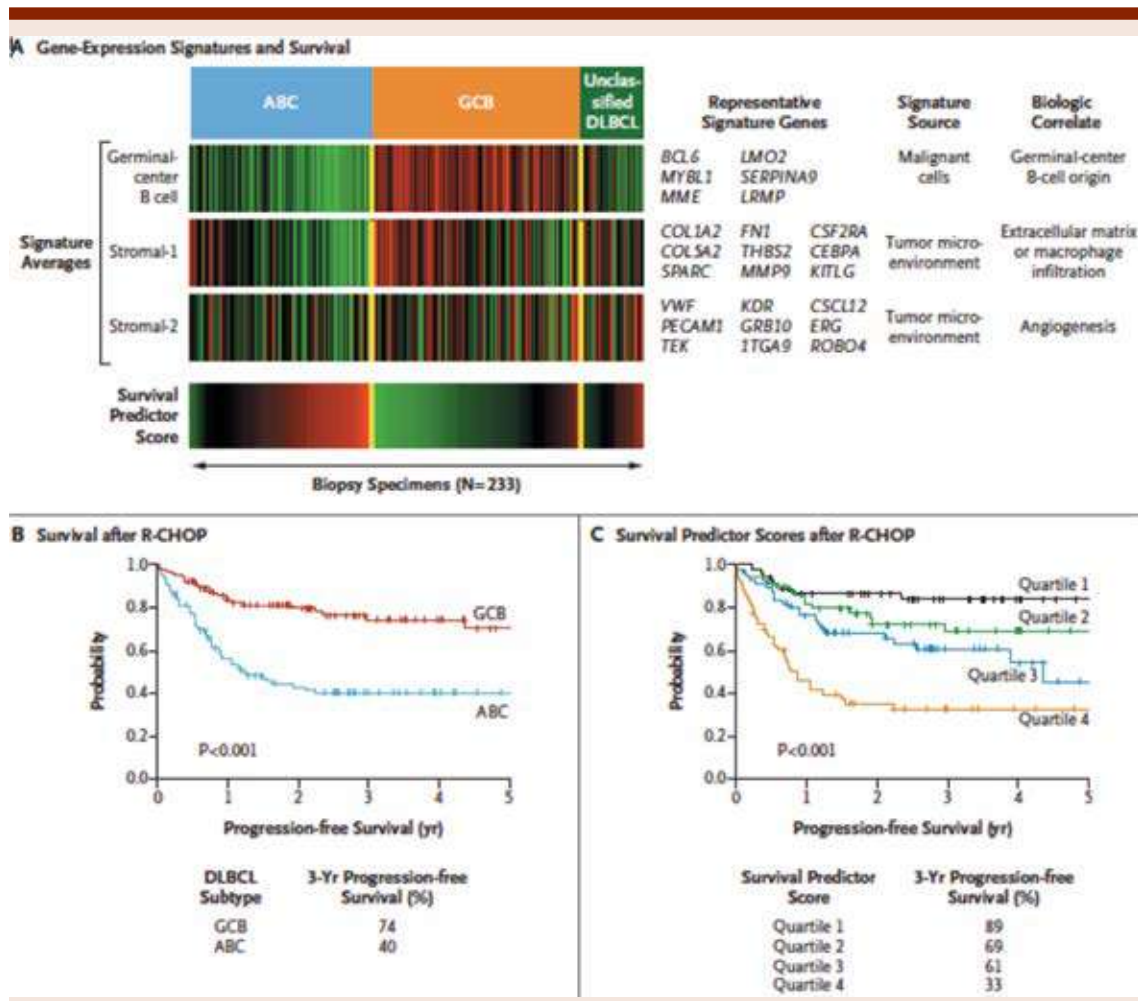
pueden ocurrir simultáneamente lo cual le confiere un mal pronóstico a los linfomas.

La nueva clasificación de la WHO en donde si existe el re arreglo de bcl-2 y c-myc se clasifican como Linfoma B de alto grado y el rearreglo c-myc, bcl-2 y/o bcl-6 considerado triple hit también en la clasificación de linfomas de alto grado.

Por lo tanto actualmente debemos de considera imprescindible el uso de esta tecnología para poder con precisión estatificar, clasificar y tratar a los linfomas.<sup>3,6</sup>

**REFERENCIAS**

1. Georg Lenz, MD, and Louis M Staudt, M.D. Aggressive Lymphomas. The New England Journal of Medicine 2010;362:1417-1429.
2. Laurie H. Shen, Brian Berry. The revised International Prognostic Index (R-IPI) is a better predictor of outcome than the standard IPI for patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with CHOP. Blood 1 March 2007- volume 109, number 5: 1857-1861.
3. Eric D. His. Update in large cell lymphoma: understanding the pathology report. ASH. Hematology 2015: 605-617.
4. Stephen J. Scuster MD, Jakub Svoboda MD, Elise A. Chong et al. Chimeric Antigen Receptor T Cells in refractory B-Cell Lymphomas. N. Engl J Med 377;26:2545-2554.
5. Manel Esteller M.D. PH.D. Epigenetics in Cancer. N Engl J Med 2008;358:1148-59.
6. Jonathan W. Friedberg, James P. How I Treat double-hit lymphoma. Blood, 3 August 2017, volume 130, number 5.
7. Stefano. A. Pileri. Understanding lymphoma molecular complexity. Blood, 19 October 2017, volume 130, number 16: 1780.
8. Jhon Quackenbush, Ph. D Microarray and Tumor Classification. N Eng J Med 354;23:2463-72.
9. Afshin B, Charle V, Ravi D. Circulation Micrnas (miRNA)As a Novel Liquid Biopsy and Therapeutic Platform in MYC and Non-MYC Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL). Blood 2017;130:4005.
10. Marvin J Stone MD. Thomas Hodgkin: medical immortal uncompromising idealist. BUMC Proceedings 2005;18:368-375.
11. Steven H. Elias Campo, Nancy Lee-Harris. WHO Classification of Tumors of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Lyon 2017.



**Figura 2.** Predicción de supervivencia según la expresión génica en linfoma difuso de células B grandes. Tomada de: N Engl J Med 2010; Vol 362:1417-1429.

**Cuadro 3.** Un nuevo algoritmo que usa CD10, MUM1, FOXP1 e IGM. Tomado de: <https://ash.confex.com/ash/2017/webprogram/Paper100994.html>

Algorithm	Classification
CD10 positive AND one (or more) ABC marker negative	GCB
CD10 negative AND two (or more) ABC markers positive	ABC
CD10 negative AND two (or more) ABC markers negative	GCB
All the other combinations	Unclassified



### Leucemia linfoblástica aguda: mecanismos genéticos

Elva Jiménez-Hernández

Hematología Pediátrica, Unidad Médica de Alta Especialidad, CMN La Raza, IMSS, Ciudad de México.

#### Generalidades

La leucemia linfoblástica aguda (LLA) es el cáncer infantil más común a nivel mundial.<sup>1</sup> México tiene una de las mayores tasas de incidencia reportadas<sup>2</sup> y en general en población hispana.<sup>3</sup> Además, México es uno de los pocos países en donde la mortalidad de los pacientes con LLA no ha podido reducirse a pesar del uso de los mismos esquemas de quimioterapia de países desarrollados.<sup>4</sup> En las últimas décadas, se han logrado grandes avances en el conocimiento de la biología de las células leucémicas, una mayor precisión en la estratificación de los grupos de riesgo, y mejor asignación de la terapia, alcanzando supervivencias a largo plazo alrededor del 90% en países desarrollados.<sup>5</sup> A diferencia de los países en vías de desarrollo como México, para la estratificación de los grupos de riesgo, seguimos empleando en la mayoría de las instituciones los criterios del Instituto Nacional del Cáncer como única opción.<sup>6</sup>

#### Alteraciones citogenéticas y moleculares

A partir de 1960 con la descripción del cromosoma Filadelfia se abrió una nueva era en la investigación del cáncer.<sup>7</sup> Posteriormente, en 1970, fueron identificadas alteraciones cromosómicas que definían diferentes subtipos de leucemia. Fue hasta 1978 cuando se describió la asociación pronóstica de los hallazgos cromosómicos en la LLA y que siguen teniendo hoy en día, un papel crucial para la estratificación de los grupos de riesgo y asignación del tratamiento.<sup>8</sup>

Las diferencias citogenéticas hacen referencia tanto a cambios numéricos como estructurales. Aproximadamente 75% de todos los casos presentan una alteración cromosómica recurrente detectable por cariotipo, FISH o técnicas moleculares. La alteración numérica más frecuente en la LLA es la hiperdiploidía ( $\geq 47$  cromosomas), se presentan en una tercera parte de los niños con LLA-B y se asocia a un buen pronóstico, así como la alta hiperdiploidía (entre 51 y 63 cromosomas) con supervivencia libre de eventos entre 75 a 90%.<sup>9</sup> Por otro lado, la hipodiploidía ( $< 46$  cromosomas) relacionada con un pronóstico desfavorable, se encuentra en una frecuencia del 5% en niños y adolescentes.<sup>10</sup> En la última década con el uso del análisis del genoma completo, usando microarreglos y secuenciación de nueva generación han provisto las bases genéticas claves de la LLA. Identificando: 1) nuevos subtipos de LLA y 2) alteraciones submicroscópicas en subtipos ya conocidos de LLA que incluyen: mutaciones con pérdida de la función de la proteína de genes involucrados en el desarrollo linfóide, mutaciones que inactivan proteínas reguladoras de supresores de tumor y del ciclo celular y mutaciones que aumentan la expresión del receptor de citosinas y/o cinasas), 3) se ha identificado una gran variabilidad genética en la susceptibilidad de la LLA y cómo influyen en la resistencia al tratamiento y la recaída, 4) y se han trasladado a la clínica para mejorar el diagnóstico, pronóstico y enfoques de tratamiento de precisión.<sup>11</sup>

#### Alteraciones cromosómicas de la LLA-B

La t(12:21)(p13;q22) que genera el transcrito quimérico *ETV6-RUNX1* (*TEL-AML1*) se presenta hasta en un 25% de los casos con LLA-B. *ETV6* es uno de los factores de

transcripción blanco para rearrreglos y mutaciones en leucemia y otras neoplasias. Tanto *ETV6* como *RUNX1* son requeridos para la hematopoyesis normal y la expresión de la proteína quimérica *ETV6-RUNX1* interrumpe la expresión de los genes regulados por *RUNX1*, convirtiéndolo a un represor transcripcional. *ETV6-RUNX1* también causa sobre expresión del receptor de eritropoyetina (*EPOR*) y activación de la señalización río abajo de *JAK-STAT*. La expresión de *ETV6-RUNX1* promueve la autorenovación en progenitores de células B pero por sí solo no induce leucemia.<sup>12</sup> Sin embargo *ETV6-RUNX1* ha sido detectado al nacimiento, años previos al desarrollo de la leucemia sugiriendo que eventos genéticos secundarios son requeridos para inducir leucemia. Este modelo es apoyado por la detección de alteraciones genéticas submicroscópicas recurrentes en pacientes con *ETV6-RUNX1*, incluyendo delección de los factores de transcripción de células-B como *PAX5* y *EBF1* y de la segunda copia de *ETV6*. Alteraciones genéticas submicroscópicas son más comunes en LLA *ETV6-RUNX1*, que en cualquier otro subtipo de LLA, e incluyen delecciones en moléculas de señalización linfóide como *BTLA*, *TOX*, coactivadores transcripcionales (*TBL1XR1*), el gen del receptor de glucocorticoides *NR3C1* y el gen regulatorio de apoptosis *BTC1*. Aunque estas alteraciones se ha visto que contribuyen a la leucemogénesis, se requiere más estudios para demostrarlo.<sup>13</sup> Hasta ahora los subtipos de LLA con *ETV6-RUNX1* se han asociado con un buen pronóstico, la recaída en estos pacientes es poco frecuente, responden tempranamente a la terapia de IR, medido con enfermedad residual mínima, por lo que son tratados con regímenes menos intensivos. La supervivencia global (SG) de estos pacientes es alrededor del 93%.<sup>14</sup>

La t(1;19)(q23;p13.3) que involucra a *TCF3-PBX1* (*E2A-PBX1*) está presente en el 6% de los casos de LLA-B. Este rearrreglo puede ser balanceado o no balanceado con duplicación de 1q al punto de ruptura a *PBX1*. *TCF3-PBX1* se une a las proteínas *HOX* y probablemente interfiere con la diferenciación hematopoyética al alterar la expresión génica regulada por *HOX*. *TCF3-PBX1* es un fuerte transactivador transcripcional y oncoproteína.<sup>15</sup> Los regímenes de quimioterapia contemporáneos han disminuido el pronóstico desfavorable cuando se presenta *TCF3-PBX1*. Sin embargo debido a que la recaída a la médula ósea y sistema nervioso central son eventos competitivos, los pacientes con *TCF3-PBX1* pueden requerir más quimioterapia intratecal para reducir el riesgo de recaída a SNC.<sup>16</sup> La t(9;22) involucrando a *BCR-ABL1* o cromosoma Filadelfia (*Ph+*), está presente en el 3 a 5% en la LLA pediátrica. Los puntos de ruptura en el cromosoma 9 son dispersos en una región de casi 200 kb dentro del primer intrón de *ABL*, mientras que los puntos de ruptura de *BCR* sobre el cromosoma 22 están agrupados generándose un *BCR* mayor (*M-bcr*) de 5.8kb en LMC, y un *BCR* menor (*m-bcr*) en los casos de LLA *Ph+*. La ruptura *M-bcr* codifica una proteína de fusión de 210 kDa (p210), y la *m-bcr* una de 190 kDa (p190).<sup>17</sup> *BCR-ABL1* activa múltiples vías de señalización, incrementa la proliferación celular, y desregula la diferenciación y adhesión. El tratamiento con inhibidores de tirocina cinasa activa el factor de transcripción *BCL6*, quien puede directamente influenciar en la respuesta al tratamiento con estos agentes.<sup>18</sup> Alteraciones genéticas adicionales son determinantes del linaje y de la progresión de la leucemia *BCR-ABL1*. Como la delección del gen del factor de transcripción linfóide temprano *IKZF1* (*IKAROS*),

el cual es común en LLA *Ph+*, y en crisis blástica de LMC. *IKAROS* es requerido para el desarrollo de toda la línea linfóide, *IKZF* coopera con *BCR-ABL1* en la inducción de LLA y promueve resistencia a la terapia.<sup>19</sup> En la LLA *Ph+*, se presenta con mayor frecuencia en adolescentes, mayor cuenta de leucocitos e infiltración a SNC al diagnóstico y un pronóstico muy pobre. Aunque con los inhibidores de tirocina cinasa como el mesilato de imatinib, han mejorado los resultados de los pacientes con LLA *BCR-ABL1+*.<sup>20</sup> Rearreglo *MLL* (*rMLL*) en LLA-B: Es una entidad única notable con iniciación in útero, con características mieloides y linfoides y pobre respuesta a la terapia. El rearrreglo *MLL* (11q:23) ocurre al menos en un tercio de los lactantes con LLA, 5% en LMA, y 85% en leucemias secundarias de pacientes tratados con inhibidores de topoisomerasa II. Se han identificado más de 80 genes rearrreglados con *MLL*.<sup>21</sup> Los rearrreglos *MLL* más comunes son: t(4;11)(q21;q23)/*MLL-AFF1* (*AF4*) encontrado en aproximadamente 50% de los casos positivos para *rMLL*, seguido por la t(9;11)(p22;p23)/*MLL-MLLT3* (*AF9*), *MLL-ENL*, y t(10;11)(p13-15q;q14;21)/*MLL-MLLT10* (*AF10*). El *rMLL* regula la hematopoyesis, a través del mantenimiento de la expresión génica normal, y a través de la activación transcripcional de genes *HOX*, mediado por las histonas *H3* lisina 4 (*H3K4*) actividad metiltransferasa del dominio *SET*. En contraste con otros subtipos de LLA-B, alteraciones genéticas adicionales son no comunes en leucemia con *rMLL*.<sup>22</sup> Solo se ha encontrado sobreexpresión de *FLT3* y con mutaciones puntuales en 10 a 20% de los casos. Inhibidores de cinasa *FLT3* se están probando en ensayos clínicos para mejorar los resultados. Leucemia con *rMLL* también presentan un perfil epigenético, de citosinas,

microRNA y metilación de *H3K79* que difiere de leucemias no *MLL*. La supervivencia de los pacientes con *rMLL* es menor del 50% después de haber recibido quimioterapia muy intensiva.<sup>23</sup> En México en un estudio multicéntrico del Grupo Mexicano Interinsitucional para la Identificación de las Causas de la leucemia Infantil (GMIICLI), reportó que la prevalencia del *rMLL* es de 17.7%, *ETV6/RUNX1* 7.4%, *TCF3/APBX1* 7.1%, *BCR-ABL1* 1.8% y *MLL* 1.4%, más bajo que lo reportado en otros países.<sup>24</sup>

*LLA BCR-ABL-like*: Presenta una expresión génica similar a la LLA-*Ph+* sin ser positivo para la t(9;22), se presenta en un 10% en niños con LLA-B y 25% en adolescentes y adultos jóvenes. A menudo tiene delecciones y mutaciones de *IKZF1* que le confiere pobres resultados terapéuticos.<sup>25</sup> El gen *CRFL2* presenta rearrreglos en más del 50% de LLA *BCR-ABL1-like*, con frecuencia coexiste con mutaciones de *JAK*, y también es potencialmente sensible a inhibidores de *JAK*.<sup>26</sup> Mediante el estudio del transcriptoma y análisis del genoma completo en 15 casos con de LLA *BCR-ABL1-like* se identificaron rearrreglos de, mutaciones, alteraciones en el número de copias de DNA que activan vías de señalización de quinasas en todos los casos incluyendo rearrreglos de *PDGFRB*, *ABL1*, *JAC2* y *EPOR* así como delección/mutación de *SH2B3* y *IL7R*. Varias de estas alteraciones han mostrado activación de las vías de señalización (ejem *JAK/STAT*) y transformación celular fue disminuida con inhibidores de *JAK* o *ABL1/PDGFRB*. La metodología basada en secuenciación deben ser empleada para la identificación rápida de estos pacientes con *BCR-ABL1-like* e identificación de lesiones blanco para la incorporación de inhibidores de tirocina cinasa en la terapia de primera línea y mejorar así su pronóstico.<sup>27</sup>

**Rearreglos cromosómicos en LLA-T**

La LLA-T se presenta entre 10 y 15% de los casos de LLA. Los resultados de supervivencia han sido pobres, mejorado gradualmente con el uso de terapia intensificada, sin embargo los pacientes que recaen por lo regular no responden a ningún tratamiento. Por lo que es importante identificar vías moleculares alteradas para terapia blanco. Diversas translocaciones cromosómicas están presentes en el 50% de pacientes con LLA-T y contribuyen en la patogénesis de varios subtipos de LLA-T, aunque a diferencia de la LLA-B, su impacto pronóstico no ha sido bien definido y no son utilizadas para estratificación de riesgo.<sup>29</sup> Las mutaciones en genes de la vía de señalización de *NOTCH*, el cual se encuentra mutado en más del 50% de LLA-T, es un hallazgo que no es restringido a un subtipo específico de LLA-T. En general la presencia de mutaciones en *NOCHT1* indica un pronóstico favorable. *NOCHT1* es un receptor transmembranal crucial para el desarrollo de células-T, linaje concomitante, crecimiento celular y supervivencia. Activación de *NOCHT1* y la expresión de lesiones cooperadoras como delección del supresor de tumor *CDKN2A* pueden conducir a transformación leucémica.<sup>30</sup> La LLA de precursores de células-T (*ETPs*), es una población de timocitos inmaduros que retienen características similares a la célula troncal y pueden diferenciarse en linajes múltiples, incluyendo linaje linfoide y mieloide.<sup>31</sup> Estudios del genoma completo mostraron que ETP-ALL tiene mutaciones frecuentes de genes involucrados en el desarrollo hematopoyético, receptor de citosinas y señalización *RAS* y modificación de la cromatina. Pacientes con este subtipo de leucemia su pronóstico es muy pobre.<sup>32</sup>

En el 2016 se reportó en México el primer estudio de perfil de expresión génica en niños con LLA con recaída muy temprana. Estudiando muestras de médula ósea al diagnóstico y a la recaída de 54 pacientes, 11 de ellos con recaída en los primeros 18 meses después del diagnóstico, encontramos como biomarcadores potenciales a *PAX5*, *EBF1* y *ZCCHC7* para identificar a un subgrupo de niños con alto riesgo de recaída.<sup>28</sup>

**Conclusiones**

El manejo de la LLA infantil con técnicas moleculares modernas, ejemplifica la integración exitosa de la biología y la toma de decisiones terapéuticas. Con el advenimiento de la genómica mediante secuenciación de nueva generación, nos han dado a conocer lesiones moleculares específicas y vías críticas de leucemogénesis. Con la incorporación de la terapia blanco se espera una mejora en los resultados en pacientes de alto riesgo, particularmente los pacientes con LLA-*Ph+* y LLA-*Ph-like*. Un profundo conocimiento en la variabilidad de la genética hereditaria puede proveer la oportunidad para modificar la terapia, disminuir la toxicidad sin comprometer su eficacia. En México debemos unir esfuerzos para crear un centro de referencia para el estudio de la genómica de las leucemias y brindar a nuestros pacientes medicina de precisión para mejorar los resultados.

**REFERENCIAS**

1. Siegel R, DeSantis C, Virgo KL, et al. Cancer treatment and survivorship statistics, 2012. *CA Cancer J Clin* 2012;62:220e241.
2. Pérez-Saldívar ML, Fajardo-Gutiérrez A, Bernaldez-Ríos R, et al. Childhood acute leukemias are frequent in Mexico City; descriptive epidemiology. *BMC Cancer* 2011;11: 355-65

3. Matasar MJ, Ritchie EK, Consedine NS, Magai C, Neugut AI. Incidence rates of the major leukemia subtypes among U.S. Hispanics, blacks, and non-Hispanics whites. *Leuk Lymphoma* 2006;47:2365-70
4. Chatenoud L, Bertuccio P, Bosetti C, Levi F, Negri E, ScD1; and La Vecchia C. Childhood Cancer Mortality in America, Asia, and Oceania, 1970 Through 2007. *Cancer* 2010;116:5063-74.
5. Pui CH, Mullighan CG, Evans WE, and Relling MV. Pediatric acute lymphoblastic leukemia: where are we going and how do we get there?. *Blood* 2012;120(6):1165-1174).
6. Smith M, Arthur D, Camitta B, Carroll AJ, et al. Uniform approach to risk classification and treatment assignment for children with acute lymphoblastic leukemia. *J Clinical Oncology* 1996;14:18-24
7. Koretzky GA. The legacy of the Philadelphia chromosome. *J Clin Invest*:2007;117:2030-32.
8. Secker-Walker, L.M., Lawler, S.D. & Hardisty, R.M. Prognostic implications of chromosomal findings in acute lymphoblastic leukaemia at diagnosis. *Br Med J* 1978; 2:1529-1530.
9. Bhojwani D, Yang JJ and Pui CH. Biology of Childhood Acute Lymphoblastic leukemia. *Pediatr Clin North Am* 2015;62:47-60.
10. Harrison CJ, Moorman AV, Broadfield ZJ, et al. Three distinct subgroups of hypodiploidy in acute lymphoblastic leukaemia. *Br J Haematol*. 2004;125:552-9
11. Mullighan CG. The molecular genetic makeup of acute lymphoblastic leukemia. *American Society of Hematology. Hematology* 2012:389-395.
12. Morrow M, Horton S, Kioussis D, Brady HJ, Williams O. TEL-AML1 promotes development of specific hematopoietic lineages consistent with preleukemic activity. *Blood* 2004;103(10):3890-3896.
13. Kuiper RP, et al. High-resolution genomic profiling of childhood ALL reveals novel recurrent genetic lesions affecting pathways involved

- in lymphocyte differentiation and cell cycle progression. *Leukemia* 2007;21(6):1258-1266.
14. Pui CH, Campana D, Pei D, et al. Treating childhood acute lymphoblastic leukemia without cranial irradiation. *N Engl J Med.* 2009; 360:2730-2741.
  15. Lu Q, Kamps MP. Heterodimerization of Hox proteins with Pbx1 and oncoprotein E2a-Pbx1 generates unique DNA-binding specificities at nucleotides predicted to contact the N-terminal arm of the Hox homeodomain--demonstration of Hox-dependent targeting of E2a-Pbx1 in vivo. *Oncogene* 1997;14(1):75-83.
  16. Jeha S, Pei D, Raimondi SC, et al. Increased risk for CNS relapse in pre-B cell leukemia with the t(1;19)/TCF3-PBX1. *Leukemia.* 2009; 23:1406-1409
  17. Melo JV. The diversity of BCR-ABL fusion proteins and their relationship to leukemia phenotype. *Blood* 1996;88(7):2375-2384.
  18. Duy C, et al. BCL6 enables Ph+ acute lymphoblastic leukaemia cells to survive BCR-ABL1 kinase inhibition. *Nature* 2011;473(7347):384-388.
  19. Virely C, et al. Haploinsufficiency of the IKZF1 (IKAROS) tumor suppressor gene cooperates with BCR-ABL in a transgenic model of acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia* 2010;24(6):1200-1204.
  20. Druker BJ, et al. Efficacy and safety of a specific inhibitor of the BCR-ABL tyrosine kinase in chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2001;344(14):1031-1037.
  21. Pui CH, Kane JR, Crist WM. Biology and treatment of infant leukemias. *Leukemia* 1995;9(5):762-76.
  22. Meyer C, et al. The MLL recombinome of acute leukemias. *Leukemia* 2006;20(5):777-784.
  23. Schafer E, et al. Promoter hypermethylation in MLL-r infant acute lymphoblastic leukemia: biology and therapeutic targeting. *Blood* 2010;115(23):4798-4809.
  24. Bekker-Méndez VC, Miranda-Peralta E, Núñez-Enríquez JC, et al. Prevalence of Gene Rearrangements in Mexican Children with Acute Lymphoblastic Leukemia: A Population Study—Report from the Mexican Interinstitutional Group for the Identification of the Causes of Childhood Leukemia. *BioMed Research International* 2014, Article ID 210560.
  25. Den Boer ML, van Slegtenhorst M, De Menezes RX, et al. A subtype of childhood acute lymphoblastic leukaemia with poor treatment outcome: a genome-wide classification study. *Lancet Oncol* 2009;10:125-134.
  26. Roberts KG, Pei D, Campana D, et al. Outcomes of Children With BCR-ABL1-Like Acute Lymphoblastic Leukemia Treated With Risk-Directed Therapy Based on the Levels of Minimal Residual Disease. *J Clin Oncol* 2014.
  27. Harvey RC, Kang H, Roberts AW, et al. Development and validation of a highly sensitive and specific gene expression classifier to prospectively screen and identify B-precursor acute lymphoblastic leukemia patients with a Philadelphia Chromosome-like (“Ph-like” or BCR-ABL1-like”) signature for therapeutic targeting and clinical intervention. *Blood* 2013; 122:826.
  28. Nuñez-Enríquez JC, Barcenás-López DA, Hidalgo-Miranda A, et al. Gene Expression Profiling of Acute Lymphoblastic Leukemia in Children with Very Early Relapse. *Archives of Medical Research* 47 (2016) 644e655.
  29. Van Vlierberghe P, Ferrando A. The molecular basis of T cell acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Invest.* 2012; 122:3398-3406.
  30. Weng AP, Ferrando AA, Lee W, et al. Activating mutations of NOTCH1 in human T cell acute lymphoblastic leukemia. *Science* 2004;306:269-271.
  31. Coustan-Smith E, Mullighan CG, Onciu M, et al. Early T-cell precursor leukaemia: a subtype of very high-risk acute lymphoblastic leukaemia. *Lancet Oncol* 2009;10:147-156.
  32. Zhang J, Ding L, Holmfeldt L, et al. The genetic basis of early T-cell precursor acute lymphoblastic leukaemia. *Nature* 2012;481:157-163.

### **Evolución del tratamiento de la leucemia aguda linfoblástica en México**

*Rogelio Paredes Aguilera*

Instituto Nacional de Pediatría, Ciudad de México.

La leucemia aguda linfoblástica (LAL) es el cáncer más común en la niñez y en las tres últimas décadas se han obtenido impresionantes resultados en el tratamiento, de manera que no parece exagerado afirmar que entre 80 a 90% de los pacientes con la enfermedad se pueden curar en países con vastos recursos. Los factores responsables de estos notables avances incluyen la identificación de drogas con reconocida eficacia para el tratamiento de la enfermedad, los efectos terapéuticos superiores de la quimioterapia múltiple combinada sobre agentes únicos documentada a través de ensayos clínicos aleatorizados en estudios multi-centros, el reconocimiento de santuarios “farmacológicos” y la incorporación del tratamiento pre-sintomático de erradicación de células leucémicas alojadas en la aracnoides (tratamiento profiláctico al sistema nervioso central), en la década de 1980. En la década siguiente, el hecho de haber reconocido que algunos factores demográficos, clínicos y biológicos evidentes al momento del diagnóstico tenían valor pronóstico, sirvió para asignar a los pacientes a grupos con pronósticos relativamente favorables o desfavorables (riesgo habitual o riesgo alto) y posteriormente la mayoría de los centros especializados inician la utilización de protocolos terapéuticos diferentes, “cortando a la medida” el tratamiento según los diferentes grupos de riesgo. Los niños de riesgo alto reciben un tratamiento intensivo para prevenir recaídas de la enfermedad, mientras que los niños de riesgo habitual reciben un tratamiento igual de



efectivo pero menos intensivo, con la intención de minimizar los efectos indeseables a corto y largo plazo. Por la misma época se hizo aparente que otro factor con capacidad predictiva en cuanto al pronóstico es la rapidez en la reducción de la población celular leucémica, determinados por una disminución en la cuenta de blastos en sangre periférica después de la administración de una semana de prednisona (Pred), o en la médula ósea (MO) después de una a tres semanas de tratamiento de inducción de la remisión. Recientemente también se ha demostrado que la determinación de enfermedad residual mínima (ERM) en la MO en los primeros tres meses de tratamiento utilizando citometría de flujo multiparamétrica (CFM), también tiene capacidad predictiva en cuanto al pronóstico, por lo que en la actualidad la mayoría de los centros utilizan este recurso para estratificación de riesgo en sus ensayos clínicos. A principios del 2000, la estratificación de riesgo se basaba fundamentalmente en las características demográficas (edad, género), clínicas (cuenta de leucocitos, infiltración al SNC), biológicas (inmunofenotipo y genotipo de las células leucémicas) y la rapidez de respuesta al tratamiento inicial.

En los últimos años, avances de las técnicas de microarreglos utilizando análisis de expresión génica, de las técnicas de escrutinio amplias del genoma, y los estudios de farmacogenómica y genético moleculares, han permitido una redefinición de la clasificación de la LAL.

Desafortunadamente en países con escasos recursos los resultados distan mucho de ser satisfactorios informándose tasas de curación de 50-60%. En nuestro país los factores principales responsables de los pobres resultados son la falta de recursos para proporcionar

una terapia adecuada, la falta de un número suficiente de especialistas hematólogos, oncólogos y enfermeras pediatras, la falta de una infraestructura necesaria para llevar a cabo programas de atención multidisciplinaria, problemas socio-culturales y geográfico-comunicativos, la falta de tecnología de punta indispensable para una adecuada clasificación de riesgo y seguimiento de los pacientes y la falta de una interacción racional de los tres niveles de atención en los sistemas de salud pública.

En México el tratamiento de la LAL se inicia a principios de la década de 1960 con el Dr. Alejandro Aguirre en el Hospital Infantil de México, pero la época moderna de la quimioterapia surge a finales de 1964 con el Dr. Mario Silva Sosa quien en el período 1964-1971 incluyó 60 niños con diagnóstico de la enfermedad para recibir después de la obtención de la remisión completa con vincristina (VCR) y prednisona (Pred), el protocolo "Tratamiento Masivo Intermitente" a base de metotrexate (MTX) 30 mg/m<sup>2</sup>/d, los días 1 y 2, 6-mercaptopurina (6-MP) 500 mg/m<sup>2</sup>/d los días 3 y 4 y ciclofosfamida (CFA) 500 mg/m<sup>2</sup>/d los días 5 y 6 de cada ciclo, que se repetían mensualmente y llevaban intercalados períodos de reinducción con VCR 2.0 mg/m<sup>2</sup> I.V. y Pred 200 mg/m<sup>2</sup>/d x 5 días. Con este protocolo la duración media de la remisión fue de 10 meses en un grupo control (20 pacientes) que recibía MTX bisemanal, dosis total 50 a 60 mg/m<sup>2</sup>/s y de 26 meses en el grupo de estudio (25 pacientes). Seis pacientes del grupo de estudio permanecían en RC ininterrumpida por un período de 57 a 95 meses (mediana de 75 meses). El sitio de recaída inicial más frecuente fue el SNC en ambos grupos (55% y 56% respectivamente), pero el fenómeno se presentó a los 10 meses en el grupo control y a los 22.5 meses

en el grupo de estudio. La duración media de la remisión hematológica fue de 10.5 meses y 30 meses respectivamente. En el período 1970 a 1973 diseñó un nuevo protocolo terapia secuencial múltiple utilizando las cinco drogas consideradas ortodoxas y agrega la administración de Daunomicina y ARA-C a dosis altas. No obtuvo cambios significativos en los resultados, registrándose una duración media de la remisión de 28 meses y 40% de los pacientes presentaron recaída inicial al SNC con una media de 25 meses. El 32% de los pacientes evolucionaban en RC ininterrumpida por períodos de 42 a 58 meses (mediana de 46 meses). Los resultados obtenidos por el Dr. Silva Sosa eran ligeramente inferiores a los informados en otros países, pero hacían resaltar un fenómeno similar al ya reportado por un grupo de investigadores del Saint Jude Children's Research Hospital en Memphis, Tennessee desde principios de la década de 1960, en donde hacían notar que a medida que mejoraba la duración de la remisión hematológica con tratamientos más intensivos, el primer lugar donde invariablemente se detectaba la primera recidiva era el SNC. Este hallazgo estimuló innumerables iniciativas terapéuticas en dicho centro en un intento por prolongar la duración de la RCC y la eventual curación de la enfermedad. En los protocolos I y II (1962-63) utilizaron radiación craneoespinal (CrEsp) 500 r/6 d y tratamiento de mantenimiento con 3 agentes (MTX, 6-MP y CFA) y encontraron que 3/13 pacientes presentaron recaída inicial al SNC y sólo 2 continuaban en RCC con una mediana de la duración de la remisión hematológica (RH) de 14 meses; en el protocolo III (1964-65) incrementaron la dosis a 1200 r CrEsp/12 d y un tratamiento de mantenimiento similar y observaron 50% de recaídas iniciales al

SNC (12/24) y sólo 5 permanecían en RCC con una mediana de la duración de la RH de 22 meses. En el protocolo IV (1965-67) no utilizaron tratamiento profiláctico y 25/42 presentaron recaída inicial al SNC y sólo 2 pacientes permanecían en RCC con una mediana de la duración de la RH de 19 meses. Dada la falta de una solución satisfactoria con los estudios previos, en el protocolo V (1967-68) incrementaron la dosis de radiación craneal a 2400r + MTX IT/18 d con un tratamiento de mantenimiento similar y observaron que sólo 3/31 pacientes desarrollaron recaída inicial al SNC, 18 continuaban en RCC y la mediana de la duración de la RH se prolongó a +52 meses. Este hallazgo del Dr. Donald Pinkel y su grupo de investigadores marcó un hito en la historia del tratamiento de la LAL. El hecho de saber que 50% de los niños con diagnóstico de la enfermedad podían curarse, ejerció una profunda influencia sobre la práctica médica pasada y presente. En 1973 el entonces Director de la Institución Mexicana de Asistencia a la Niñez (IMAN), hoy Instituto Nacional de Pediatría (INP), me encomendó junto con el Dr. Romeo Rodríguez Director de Enseñanza, hacerme cargo del tratamiento de los niños con leucemia aguda por lo cual después de la revisión de algunos protocolos decidimos utilizar el protocolo VII de Saint Jude el cual incluía una fase terapéutica de profilaxis al SNC a base de radiación craneal 2400 r y 5 dosis de MTX IT y una fase intensiva de consolidación a base de 6-MP 1 g/m<sup>2</sup> IV diario x 3d, seguido de MTX 10 mg/m<sup>2</sup> IV diario x 3d y CFA 600 mg/m<sup>2</sup> IV x 1 día y una etapa de mantenimiento con tres agentes. Se incluyeron en este primer protocolo de estudio 123 pacientes y se registraron 13 recaídas iniciales al SNC, sin embargo el cese electivo de la quimioterapia sólo se obtuvo en

32% de los pacientes, pues se observó una tasa muy alta de muerte en remisión debido al esquema de consolidación tan agresivo. Aunque el estudio confirmó la efectividad del tratamiento profiláctico al SNC, también hizo evidente algunos problemas muy serios como la tasa de muerte en remisión, que debería abatirse en nuevos protocolos con diferentes estrategias terapéuticas y la falta de recursos económicos para llevar a cabo este tipo de protocolos (la institución sólo financiaba el costo de la quimioterapia durante la inducción de la remisión), la imposibilidad de un enfoque multidisciplinario, por la falta de personal altamente capacitado en los servicios de apoyo y la pobre tolerancia de nuestros pacientes a esquemas de quimioterapia tan agresivos. El régimen de profilaxis al SNC con radiación craneal y MTX IT se utilizó en nuestros protocolos hasta finales de 1983 y se diseñaron varios esquemas de consolidación en donde la mortalidad temprana atribuible a esta fase de tratamiento prácticamente desapareció. A principios de la década de 1980, el "Club Rotarios de México", financió el tratamiento con quimioterapia de 100 niños con LAL, 60 de los cuales alcanzaron la etapa de cese electivo de la quimioterapia. A partir de 1991 y hasta 2003 "Casa de la Amistad" un organismo no gubernamental, financió el tratamiento de nuestros pacientes y también proporcionó apoyo material, educativo y psicosocial en un albergue donde los pacientes podían hospedarse durante los ciclos de quimioterapia. Este apoyo permitió desarrollar varios protocolos en la década de 1990 y principios de la década de 2000. En treinta años de tratamiento 500 niños con diagnóstico de LAL alcanzaron la etapa de cese electivo de la quimioterapia (1973-2003). En 2004 el Gobierno Federal para abatir la desigualdad en la asignación

del presupuesto al IMSS y al ISSSTE respecto al Sector Salud, para la atención a niños con enfermedades de baja prevalencia como el cáncer, implementó el Fondo Para Gastos Catastróficos (FPGC), como parte del Sistema de Protección Social para la Salud, conocido como Seguro Popular.

A partir de 2004 y hasta el 2015 hemos utilizado un protocolo tipo BFM modificado en 527 pacientes, 464 LAL de linaje B, 195 de RH y 269 de RA, 32 de linaje T y 17 Ph+. Otros grupos han seguido otras líneas de pensamiento y por ejemplo en el Servicio de Hematología Pediátrica del Centro Médico La Raza, se utilizó el protocolo Dana-Farber Cancer Institute 00-01 y se reportó una supervivencia global (SG) de 63.9% y supervivencia libre de evento (SLEv) de 52.3 % con una mediana de seguimiento de 3.9 años. En el noreste de la República Mexicana, otro grupo reportó su experiencia de 10 años con dos protocolos diferentes, con una SG a 5 años de 67.1 para el protocolo 1 y 55.5 para el protocolo 2 y una SLEv de 58.2% y 36.9% respectivamente. Recientemente se ha formado un grupo colaborativo de tratamiento de la LAL en México coordinado por Saint Jude Children's Research Hospital cuyos resultados preliminares están por publicarse.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Ching-Hon Pui, Dario Campana, and William E Evans Childhood acute lymphoblastic
2. Leukaemia-current status and future perspectives. *The Lancet Oncology*, 2;597-606:2001.
3. Demman Hammond, MD, Harland Sather, PhD, Mark Nesbit, et al Analysis of Prognostic Factors in Acute Lymphoblastic Leukemia. *Medical and Pediatric Oncology*. 14;124-134:1986.

4. By Malcom Smith, Dione Arthur, Bruce Camitta, et al. Uniform Approach to Risk Classification and Treatment Assignment for Children With Acute Lymphoblastic Leukemia. *Journal of Clinical Oncology*, 14;18-24:1996.
5. Kirk Fl. Schultz, D. Jeanette Pullen, Harland N. Sather, et al. Risk-and response-based classification of childhood B-precursor acute Lymphoblastic leukemia: a combined analysis of prognostic markers from the Pediatric Oncology Group (POG) and Children's Cancer Group (CCG). *Blood* 109;926-935:2007.
6. Anthony V. Moorman, Amir Enshaei, Claire Schwab, et al. A novel integrated cytogenetic and genomic classification retines risk stratification in pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 124:1434-1444:2014.
7. Stephen P. Hunger and Charles G. Mullighan. Redefining ALL classification: toward detecting high-risk ALL AND implementing precision medicine. *BLOOD* 125; 3977-3987:2015.
8. Aguirre A., Cerecedo, A. Coeficientes de mortalidad de leucemia aguda en niños residentes de la Ciudad de México. *Bol Méd Hosp Inf Méx* 22;181:1965.
9. Aguirre A. Enfermedades Malignas en la infancia. Su detección temprana. *Bol Méd Hosp Inf Méx* 22;235:1965.
10. Mario Silva Sosa Resultados a largo plazo del Tratamiento Secuencial Múltiple (Protocolo HIM-T.S.M) De los niños con leucemia aguda Linfoblástica. *Bol Méd Hosp Inf Méx* 33;1151-1163:1976.
11. Mario Silva Sosa Resultados a largo plazo del tratamiento masivo intermitente (Protocolo HIM-T.M.I.) De niños con leucemia aguda Linfoblástica. *Bol. Med. Hosp. Infantil* 33;1385-1396:1976.
12. Aur-Rhones J. A., Simone JV, Hustu H, et al. A comparative study of Central Nervous System Irradiation and Intensive Chemotherapy Early in remission of Childhood acute Lymphocytic Leukemia. 29;381-391:1972
13. Hustu HO, Aur RJA, Verzosa et al. Prevention of central Nervous System Leukemia by Irradiation. *Cancer* 32;585-597:1973.
14. Pinkel D. Five-Year Follow-Up of "Total Therapy" of Childhood Lymphocytic Leukemia. *JAMA* 216;548-652:1971.
15. JAMA 216;548-652:1971.
16. Ricardo Pérez Cuevas, Svetlana V. Doubova, Martha Zapata Torres, et al. Scaling Up Cancer Care for Children Without Medical Insurance in Developing Countries The Case of México. *Pediatric Blood Cancer* 60;196-203:2013.
17. Elva Jiménez-Hernández, Ethel Zulie Jaimes-Reyes, José Arellano Galindo, et al. Survival of Mexican Children with acute Lymphoblastic leukemia under Treatment with the Protocol from the Dana-Farber Cancer Institute 00-01. 2015;2-9:2014.
18. José C, Jaime Pérez, Olga Nidia López Razo, et al. Results of Treatment Childhood Acute Lymphocytic Leukemia in a Low-middle Income Country 10 Year Experience in Northeast Mexico. *Resultados Preliminares*.
19. Pablo González Montalvo, Hugo Romo, Lourdes Vega Vega, et al. Collaborative Risk-Adapted Treatment for pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia in Mexico. *Blood* 2017 130 2116. (Abstract).

### Current status and future directions in the management of NK/T-cell lymphomas

Stefan K Barta

Fox Chase Cancer Center, Department of Medical Oncology, Philadelphia, PA.

### Background

Mature T and NK cell neoplasms are a heterogeneous group of diseases with now over 25 subtypes (Swerdlow 2016). From a clinicians perspective, NK/T-cell lymphomas can be approached based on their primary site of involvement, such as cutaneous, nodal, extranodal and leukemic, and their clinical behavior, which can be aggressive or indolent (Lim MS et al. *J Hematopathol*. 2009; 2:65-73). These lymphomas can further be classified using clinical, morphological, immunophenotypical, and genetic features; however, many entities are

pathologically heterogeneous making categorization difficult. Insights into cell of origin as determinant of T-cell lymphoma pathobiology and identification of distinct molecular profiles have helped to better characterize NK/T-cell lymphomas and inform new therapeutic approaches (Gaulard P & de Leval, L. *Seminars in Hematology* 2014 51, 5-16; de Leval L & Gaulard P, *Blood* 2014;123:2909-2910). Although approximately 80% of NK/T-cell lymphoma diagnoses consist of 5 subtypes (Peripheral T-cell lymphoma, not otherwise specified (PTCL-NOS); angioimmunoblastic T-cell lymphoma (AITL); anaplastic large cell lymphoma (ALCL); extranodal NK/T-cell lymphoma (ENKTL); and Adult T-cell Lymphoma and Leukemia (ATLL)), there is a significant geographic variability. This geographic variation is determined by the population genetic background as well as prevalence of certain viral infections, such as Epstein-Barr virus (EBV) and Human T-cell lymphotropic virus 1 (HTLV-1) (Armitage J, et al. *J Clin Oncol*. 2008;26:4124-4130, International T-cell Classification Project).

### Current treatment approach

The current initial therapeutic approach for the majority of T-cell lymphomas consist of induction chemotherapy with usually a CHO(E)P-like regimen (cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine and prednisone with or without etoposide) followed by an autologous hematopoietic cell transplantation (HCT) in patients who achieve a complete or partial response (Schmitz N, et al. *Blood*. 2010;116:3418-3425. D'Amore, et al. *J Clin Oncol*. 2012;30(25):3093-3099). Some NK/T-cell lymphomas, such as ATLL and hepatosplenic  $\gamma\delta$  T-cell lymphoma, are treated with more aggressive initial induction regimens and considered for conso-

validation with an allogeneic HCT in first remission (Moskowitz AJ et al. *Blood* 2014; 123(17):2636-2644; Horwitz SM et al. *N Natl Compr Canc Netw* 2016; 14(9):1067-79). However, outcomes for aggressive NK/T-cell lymphomas are suboptimal. Many patients have either refractory disease or relapse within 2 years after completing initial treatment and usually less than 30% achieve long-term survival (Armitage J, et al. *J Clin Oncol*. 2008;26:4124-4130, International T-cell Classification Project). Management of relapsed or refractory disease is usually dictated by whether a patient is a candidate for HCT or not. Patients, who are transplant candidates, will be considered for multiagent salvage regimens, followed by HCT consolidation, whereas non-transplant eligible patients are treated with palliative single agent regimens (Moskowitz AJ et al. *Blood* 2014; 123(17):2636-2644; Horwitz SM et al. *N Natl Compr Canc Netw* 2016; 14(9):1067-79). The median progression free survival (PFS) after relapse is less than 4 months with a median overall survival (OS) ranging between 6 and 12 months (Mak et al. *JCO* 2013;31:1970-1976). These outcomes have not substantially changed over the last 2 decades (Chihara et al. *BJH* 2016. 176(5)750-8). Response rates of single agent usually vary between 30-50%; median PFS for monotherapy in the relapsed setting is around 2-4 months, although some patients can have durable responses (Coiffier et al, *JCO* 2011; 30:631-636; O'Connor et al, *JCO* 2011, 29(9): 1182-1189; O'Connor et al, *JCO* 2015 33(23): 2492-2499; Horwitz et al. *Blood* 123: 3095; Damaj et al, *JCOv2013*, 31:104-110; Morschhauser et al. *Eur J Cancer* 49(13)2869-76. O'Connor O. *ASH* 2015. Abstract 341). Therefore clinical trial participation is the preferred option at relapse.

No validated biomarkers exist that predicts uniformly response to treatment. One exception is the use of the CD30-directed immunoconjugate brentuximab vedotin in ALCL, with uniform expression of CD30, where response rates are close to 90% (Pro B et al. *JCO* 2012; 30:2190-2196).

#### Future directions

Insights into NK/T-cell lymphoma pathogenesis promise to tailor therapies to specific subtypes and select a-priori treatment strategies that have a higher chance of success. One such example is the identification of the Alk-rearrangement in a proportion of patients with ALCL (Alk+ ALCL), which involves in the majority of cases a translocation of the Alk (2p23) and NPM (5q35) gene resulting in an NPM-Alk fusion gene (Ferrerri and Savage. *Blood* 126(1):17-25.2015; Werner MT et al. *Blood* 2017;129:823-831). This gene product can be targeted with Alk-inhibitors, such as crizotinib, which results in high response rates and durable remissions (Mosse et al. *Lancet Oncol* 14:472-80. 2013). Identification of frequent and recurrent mutations in epigenetic modifiers, specifically in AITL, may represent another novel target (Palomero, T., et al. *Nat Genet*, 2014, 46, 166-170. Sakata-Yanagimoto et al. *Nat Genetics*. 2014 Feb;46(2):171-5). Epigenetic therapy with the hypomethylating agent 5-azacytidine has led to response rates around 75%, especially if mutations in TET2 were present (Cheminant M et al *British J Haematol* 2015; 168(6):913-6; Delarue, R et al 2016, *Blood*, 128, 4164-4164). However, these findings need validation in a larger number of patients. Another promising approach for NK/T-cell lymphoma is represented by new immunotherapeutic agents, especially in ENKTCL. Response to traditional multiagent chemothe-

rapy is poor for ENKTCL likely secondary to very high expression of the multi-drug resistance (MDR) protein P-glycoprotein. Incorporation of non-MDR-dependent drugs such as asparaginase and the use of concurrent chemoradiotherapy in the upfront management of ENKTCL have led to improved outcomes. However, no standard of care exists for patients who progress after receipt of an asparaginase containing regimen (Tse E and Yok-Lam K *Blood* 2013; 121:4997-5005). ENKTCL is an EBV driven lymphoma; EBV infection has been linked to escape from immune surveillance, which led to exploration of immune checkpoint inhibitors in the treatment of ENKTCL. Yok-Lam and colleagues were able to show a response rate of 71% in 7 patients treated with the PD-1 inhibitor pembrolizumab (Yok-Lam Kwong et al. *Blood* 2017;129:2437-2442). Pembrolizumab also has significant activity in cutaneous T-cell lymphomas (Khodadoust MS et al. *Blood* 2016; 128:181). Multiple trials with PD-1 and PDL-1 inhibitors alone or in combination with other agents are currently ongoing to assess their therapeutic potential in ENKTCL and other T-cell lymphomas.

In addition to exploiting new targets in the treatment of NK/T-cell lymphoma, better prognostication may lead to a more tailored treatment approach. In Alk-negative ALCL, genetic subtypes defined by rearrangements of DUSP22 and TP63 appear to define outcomes: patients with DUSP22 rearrangement and TP63 wild-type have an excellent outcome, similar to Alk-positive ALCL patients, and consolidation with an ASCT in first remission may not be necessary; however, if TP63 is mutated, outcomes are very poor, and standard therapy is likely insufficient to achieve long-term survival (Parrilla Castellar ER et al. *Blood* 2014, 124:1473-1480;



Pedersen MB et al. 2017, *Blood* 130(4): 554-557).

In aggressive B-cell lymphomas, non-invasive monitoring of disease using high-throughput sequencing (HTS) of the immunoglobulin heavy chain variable region (IGHV) in peripheral blood has been shown to predict treatment response and relapse (Armand P. et al. *BJH* 2013; 163: 123–126; Kurtz et al *Blood* 2015;125:3679–87; Oki et al *BJH* 2015;169:689-93; Roschewski et al *Lancet Oncology* 2015;16:541–9. Herrera A et al. *BJH* 2016; 75(5):841-50). Larger studies are ongoing to validate these findings. HTS of the T-cell receptor in T-cell lymphoma has the potential to be similarly valuable (Herrera AF et al. (2016) *BJH* 175(5): 841-850; Barta SK, unpublished findings). These sensitive and highly specific methods may be useful in guiding treatment in the not too distant future.

### Conclusions

Treatment and outcomes for aggressive NK/T-cell lymphomas are suboptimal. Progress has been hampered by the rarity of and the heterogeneity within the disease. Targeted and immunotherapy as well as more accurate prognostication using novel biomarkers present a promising avenue for improving on the status quo.

### Mecanismos de regulación de la hematopoyesis

*Christian Omar Ramos-Peñañiel*  
Hospital General de México, Ciudad de México.

Desde hace más de un siglo, el origen de la sangre ha sido una de las grandes preguntas dentro de la historia de la medicina. Desde las primeras descripciones morfológicas hasta la citometría de flujo cada vez es más el conocimiento acerca de no solo las células progenitoras

sino de aquellas que conforman el microambiente pero coincidiendo de que en su mayoría corresponde a un proceso jerárquico en donde las células derivan de un progenitor común que posee una capacidad de regeneración ilimitada la cual puede verse mermada tanto de manera fisiológica como lo es por el envejecimiento o de manera patológica tanto por invasión como por diferentes procesos autoinmunes (Doulatov y cols., 2012). Posterior a las primeras descripciones morfológicas que permitieron identificar algunos de los componentes principales del microambiente incluyendo al tejido adiposo. Pero fue hasta la llegada de la era atómica la que permitió avanzar en diferentes modelos experimentales principalmente en ratón identificando la asociación no solo de las células sino de la capacidad de estas células para injertarse (Till y cols., 2012). Los modelos iniciales de hematopoyesis se realizaron a nivel esplénico, en este se logró la expansión de diversas colonias macroscópicas, pero con la limitante biológica significativa (tamaño, ecología, ciclo de vida, tiempo de maduración) lo que lo convierte en un modelo difícil de ser manipulable (Goyama y cols., 2015). Otro de los retos biológicos de este modelo es la diferencia de años existente entre humanos y ratones debido a que la edad es uno de los principales factores que puede no solo incluir en el número sino en la capacidad de regeneración de estas células ya que, a menores años de vida, se necesita una mayor capacidad de replicación celular (Schmitt y cols., 2014). Debido a esto, diversos modelos incluyeron el uso de células embrionarias humanas aisladas principalmente del cordón umbilical con la finalidad de perfeccionar los métodos de identificación de los diferentes pasos para la diferenciación celular

(Chen y cols., 2003). Posterior a aislarlas ya en un medio de cultivo algunas de estas células fueron identificadas en cultivo como las células Inicadoras de larga duración en cultivo (de las siglas en inglés LTC-IC), las cuales dependiendo del estímulo permiten mantener tanto la diferenciación linfoide como mieloide (Liu y cols., 2013). Estas células son utilizadas en una gran diversidad de experimentos permitiendo entender la interacción de los progenitores con células pertenecientes al microambiente como lo son los osteoblastos, los adipocitos o las células mesenquimales (Hoffman y cols. 2014). Esta interacción permite el crecimiento controlado de los diferentes compartimientos celulares localizados dentro de un nicho localizado en el endostio, este nicho es rico en células endoteliales (nichos vasculares), células reticulares que expresan en su mayoría una gran cantidad de CXCL12 y células de Schwann no mielinizadas lo que permite la asegura tanto su anclaje como su supervivencia de estos diferentes progenitores (Nagasawa y cols., 2012). Dentro del microambiente diversas moléculas son las encargadas de la diferenciación de cada uno de los elementos celulares, la principal diferencia entre el linaje mieloide del linfoide radica en la velocidad de recambio, siendo mayor para el compartimiento mieloide que para el linfoide, clínicamente esta diferencia se puede apreciar al utilizar los diferentes fármacos estimulantes de colonias de granulocitos (Filgastrim, lenogastrim) (Welte y cols., 2014). La hematopoyesis es regulada mediante diferentes estímulos mediados por hormonas, citocinas eritropoyetina, trombopoyetina, factor de crecimiento derivado de los granulocitos y monocitos, interleucina 5, interleucina 4, trombopoyetina) los cuales pueden

interactuar con moléculas como el SCF (de las siglas Stem Cell Factor) permitiendo la activación de señales mediadas por c-kit estimulando la diferenciación principalmente mieloide (McNiece y cols., 1995). Curiosamente otros elementos como lo son calcio también han sido implicados en la diferenciación de algunos elementos celulares, principalmente en la función del megacariocito y su interacción con las células estromales (Di Buduo y cols., 2016). Una segunda forma de entenedr la hematopoyesis es acorde a la capacidad de división, la mayoría de las células se mantienen en un estado G<sub>0</sub>, activándose su ciclo celular acorde a los diferentes tipos de estímulos. Este estado de quiescencia es dado en la médula ósea por un ambiente ácido semejante al que comparten los estratos más profundos de un tumor (fenómeno de Warburg) (Lu J y cols., 2015) Estas células son denominadas de duración corta (capacidad de división cada 30 a 50 días) y de duración larga (división cada 200 días), siendo estas últimas las responsables de la repoblación celular posterior a un trasplante de progenitores hematopoyéticos (Doulatov y cols., 2014). En promedio al analizar la mayoría de los progenitores, su capacidad de división es en promedio de 175 a 350 días, considerándose actualmente a esta división celular como uno de los principales mecanismos de protección en contra de diferentes estímulos, siendo el mejor ejemplo cuando son sometidas a tratamientos como la quimioterapia ya que requiere que las células se encuentren en un ciclo celular para funcionar. El siguiente paso para entender la hematopoyesis, fue identificar las diferentes decisiones que toma cada uno de los linajes para formar los elementos maduros presentes en la sangre periférica. El modelo clásico considera la hema-

topoyesis de tipo jerárquico en donde el compartimiento linfoide y mieloide derivan de un progenitor común (CD34+, LSK, FLT3+). A diferencia del linaje mieloide en donde las células logran dentro de la médula ósea la mayor parte de su división, el compartimiento linfoide requiere un mayor tiempo para lograr su maduración. Dentro de esto las células progenitoras tanto de vida media larga como de vida media corta conviven dentro del nicho endosteal y en algunas circunstancias en el caso de las de larga duración pueden reconstituir completamente la hematopoyesis (por ejemplo, en modelos murinos). La presencia de marcadores como LSK (Lin<sup>-lo</sup>, Sca 1 + kit<sup>hi</sup>) al igual que Thy-1.1 son de gran utilidad también para la identificación de estas células ya que por ejemplo las células LSK expresan en su mayoría el receptor FLT-3 (del inglés (fms)-like tyrosine kinase receptor 3) y pueden mezclarse tanto con las células que expresan LSK Thy 1.1 lo y entre ellas encontrarse las células de vida media corta (LT-HSC). Estas células de vida media corta son vitales para el mantenimiento tanto de la hematopoyesis mielo-eritroide (Yang y cols., 2005). Todas estas células pueden mantenerse ancladas a este nicho mediante un efecto denominado "homing" este fenómeno de anclaje esta mediado por diversas moléculas de adhesión como lo son CXCR4 y CXCR12, pero inclusive moléculas como CXCR7 se encuentran implicadas también en la adhesión de las células leucémicas al microambiente (Melo, 2018). La quimiocina CXCL4 es la responsable de la actividad de CXCL12 y a su vez este es responsable de la supervivencia de las células progenitoras CD34 (+) (Trossian F y cols., 2014). Estas quimiocinas en conjunto con la estructura de la matriz extracelular permiten este fenómeno manteniendo

do la reserva de progenitores hematopoyéticos principalmente de duración larga. Uno de los componentes de esta matriz extracelular son las lamininas, tanto la Laminina 421 (compuesta de las cadenas  $\alpha$ 4,  $\beta$ 2,  $\gamma$ 1) son los principales componentes de la matriz extracelular en la médula ósea y su ausencia evidenciada en modelos de ratón (Lama 4<sup>-/-</sup>) reduce significativamente el número de progenitores (Susek y cols, 2018). Como se mencionó previamente una gran diversidad de células interactúan para el mantenimiento y supervivencia de las células progenitoras entre ellas las células mesenquimales han adquirido una gran importancia ya que regulan y permiten la renovación, diferenciación e incluso migración de los diversos progenitores (Costa y cols., 2018). Estos progenitores mesenquimales son progenitores maduros que cuentan con la capacidad de diferenciarse a cualquier tejido derivado del mesodermo (osteocitos, adipocitos, condrocitos) al igual que derivados del tejido ectodérmico (neurocitos) o del linaje endodérmico (hepatocitos) lo que permite identificarlos y aislarlos no solo de la médula ósea sino de otros tejidos como son el tejido graso (Battiwalla M y cols., 2009). Diversos estudios han demostrado que estos progenitores mesenquimales (CD146+) se encuentran incluso en el cordón umbilical ( $1 \times 10^8$ ) y pueden inclusive mostrar una capacidad de proliferación mayor que las células progenitoras hematopoyéticas. A pesar de que clínicamente la evidencia aun es poca acerca del beneficio del trasplante de progenitores mesenquimales, existe una evidencia sólida de que estas células pueden comunicarse e interactuar con la mayor parte de las células dentro del nicho hematopoyético tanto en condiciones fisiológicas como patológicas. La forma en que

se comunican es a través de microvesículas (moléculas de 50 a 1000 nm de diámetro), estas contienen tantas proteínas (Gen de susceptibilidad a tumores 101, Alix, Florillin, Anexinas, SNARE's, GTPasas) colesterol, fosfolípidos, factores de crecimiento, quimiocinas al igual que micro RNA y RNA de transferencia que modulan el crecimiento de los diferentes progenitores (Timari y cols, 2017). Debido a su potencial antiinflamatorio, en la actualidad estas moléculas contenidas en los exosomas de las células mesenquimales (interleucina 10, factor de crecimiento derivado de los hepatocitos, factor de crecimiento transformante- $\beta$ , prostaglandina E) se utilizan tanto para el tratamiento de la enfermedad injerto contra hospedero refractario a esteroides como para diversas enfermedades inmunes de difícil control (Giebel y cols., 2017). Finalmente, uno de los nuevos mecanismos descritos para la regulación de la hematopoyesis es mediada por el sistema nervioso central, su acción principal es la regulación de las diferentes señales para el mantenimiento de la homeostasis entre las células del endostio y los diferentes progenitores. A pesar de que solo un 5% de los nervioso logran penetrar a la médula ósea, estos contienen la mayor densidad de inervación autonómica que constituye el hueso. Al bloquear su funcionamiento mediante modelos experimentales se reduce significativamente tanto la capacidad de diferenciación como el volumen celular dentro de la médula ósea. Su irrigación esta mediada principalmente por dos tipos de vasos: los sinusoidales y arteriolas estos últimos con una gran diversidad de inervaciones que permiten mantener activa las diferentes señales en el microambiente. Estas células peri vasculares contienen una gran cantidad de *Nestina*,

las cuales permiten el mantenimiento y soporte de los diferentes progenitores mediante la secreción de diferentes factores (*VCAM1*, *Cxcl12*, *Angpt1*, *Scf*, *Opn*). Otro de los efectos identificados del sistema nervioso central es la movilización de las células progenitoras ya que es mediada por una respuesta principalmente adrenérgica ( $\beta_2$  y  $\beta_3$ ). Posterior a la movilización los progenitores expresan receptores de dopamina, pero las diferentes catecolaminas permiten mantener la movilidad y proliferación de los progenitores CD34+, lo que sugiere una regulación tanto por el sistema nervioso simpático como parasimpático. Recientemente en diversos modelos animales se ha identificado que las células leucémicas también expresan diferentes receptores adrenérgicos (principalmente  $\beta_2$ ) y semejante a la célula progenitora hematopoyética también la célula leucémica depende de este tipo de señales que emulan un ciclo circadiano tanto para su diferenciación como para su mantenimiento (Koller y cols., 2012). En conclusión, la hematopoyesis es un proceso cada vez más complejo que implica la interacción de los diferentes tipos de progenitores hematopoyéticos con una estructura denominada microambiente donde su relación con diferentes células que lo conforman permite tanto proteger como sustentar la reserva medular durante toda la vida.

## BIBLIOGRAFÍA

- Doulatov S, Notta F, Laurenti E, Dick JE. Hematopoiesis: a human perspective. *Cell Stem Cell*.2012;10(2):120-136.
- Till JE, McCulloch EA. A direct measurement of the radiation sensitivity of normal mouse bone marrow cells. *1961. Radiat Res* 2012;178(2):AV3-7.
- Goyama S, Wunderlich M, Mulloy JC. Xenograft models for normal and malignant stem cells. *Blood* 2015;125(17):2630-2640.
- Schmitt CE, Lizama CO, Zovein AC. From transplantation to transgenics : mouse models of developmental hematopoiesis. *Exp Hematol* 2014;42(8):707-718.
- Chen D, Lewis RL, Kaufman DS. Mouse and human embryonic stem cell models of hematopoiesis: past, present and future. *Biotechniques* 2003; 35 86): 1253-1261.
- Liu M, Miller CL, Eaves CJ. Human long term culture initiating cell assay. *Methods Mol Biol* 2013; 946: 241-256.
- Hoffmann CM, Calvi LM. Minireview: complexity of hematopoietic stem cell regulation in the bone marrow microenvironment. *Mol Endocrinol* 2014;28 (10):1592-1601.
- Nagasawa T. Bone and marrow niches for hematopoiesis. *Clin Calcium*.2012;22(11): 1659-1667.
- Welte K. G-CSF: Filgrastim, lenograstim and biosimilars. *Expert Opin Biol Ther* 2014; 14 7): 983-993.
- McNiece IK, Bridell RA. Stem Cell factor. *J Leukoc Biol*. 1995; 58 (1): 14-22.
- Di Buduo CA. Pathophysiological significance of Store-Operated Calcium Entry in Megakaryocyte function: Opening new paths for understanding the role of calcium in thrombopoiesis. *Int J Mol Sci*. 2016; 17 (12). Pii E22055.
- Lu J, Tan M, Cai Q. The Warburg effect in tumor progression: mitochondrial oxidative metabolism as an antimetastasis mechanism: *Cancer Lett* 2015; 356 (2Pt A): 156-164.
- Yang L, Bryder D, Adolfsson J, Nygren J, Mansson R, Sigvardsson M, Jacobsen SE. Identification of Lin (-) Sca1(+) kit (+) CD34 (+) FLT3- short term hematopoietic stem cells capable of rapidly reconstituting and rescuing myeloablated transplant recipients. *Blood*. 2005; 105 (7): 2717-2123.
- Melo RCC, Ferro KPV, Duarte ADSS, Olalla Saad ST. CXCR7 participates in CXCL12-mediated migration and homing of leukemic and normal hematopoietic cells, *Stem Cell Res Ther*.2018; 9 (1): 34.

15. Torissian F, Anginot A, Chabanon A, Clav D, Guerton B, Desterke C, Boutin L, Marullo S, Scott MG, Lataillade JJ, Le Bousse-Kerdilés MC. CXCR7 participates in CXCL12-induced CD34+ cell cycling through  $\beta$ -arrestin-dependent Akt activation. *Blood*.2014; 123 (2): 191-202.
16. Susek KH, Korpos E, Huppert J, Wu C, Savelyeva I, Rosenbauer F, Müller-Tidow C, Koschmieder S, Sorokin L. Bone marrow laminins influence hematopoietic stem and progenitor cell cycling and homing to the bone marrow. *Matrix Biol*. 2018 Jan 31. pii: S0945-053X (17)30421-3. doi: 10.1016.
17. Costa MHG, de Soure AM, Cabral JMS, Ferreira FC, da Silva CL. Hematopoietic Niche - Exploring Biomimetic Cues to Improve the Functionality of Hematopoietic Stem/Progenitor Cells. *Biotechnol J*. 2018 Feb;13(2). doi: 10.1002/biot.201700088.
18. Battiwalla M, Hematti P. Mesenchymal stem cells in hematopoietic stem cell transplantation. *Cytotherapy* 2009;11 (5): 503-515.
19. Timari H, Shamsasenjan K, Movasaghpour A, Akbarzadehlaleh P, Pashoutan Sarvar D, Aqmasheh S. The Effect of Mesenchymal Stem Cell-Derived Extracellular Vesicles on Hematopoietic Stem Cells Fate. *Adv Pharm Bull* 2017 Dec;7(4):531-546.
20. Giebel B, Kordelas L, Börger V Clinical potential of mesenchymal stem/stromal cell derived extracellular vesicles. *Stem Cell Investig*.2017; 4:84
21. Koller O, Canaani J, Kalinkovich A, Lapidot L. Regulatory cross talks of bone cells, hematopoietic stem cells and the nervous system maintain hematopoiesis. *Inflamm Allergy Drug Targets* 2012; 11(3):170-180.

### Avances en el conocimiento de la fisiología del hierro

Carolina García-Castillo

Hospital Central Militar, Ciudad de México

### Biología del hierro

El hierro es un elemento esencial en la Biología. Su capacidad

para cambiar entre sus dos estados predominantes de oxidación  $Fe^{3+}$  (férrico) y  $Fe^{2+}$  (ferroso), es importante para la actividad de muchas enzimas esenciales y otras moléculas. El hierro, es contenido en el grupo hem. El 65% del hierro corporal humano, está contenido en la hemoglobina, dentro de los eritrocitos. El hierro se encuentra abundantemente en el planeta, pero en su estado  $Fe^{+}$  biológicamente no disponible, de ahí que muchos organismos han desarrollado mecanismos para adquirirlo del ambiente. La deficiencia de hierro es la deficiencia nutricional más común en el mundo. Según la Organización Mundial de la Salud, el 25% de la población mundial sufre anemia por deficiencia de hierro.<sup>1</sup> Muchas de éstas anemias, son debidas a poca ingesta, pero las infecciones y la inflamación crónica, también reducen la absorción y disponibilidad. Esto, conduce a eritropoyesis restringida, anemia, con eritrocitos pequeños, que contienen menos hemoglobina, debilidad, fatiga y alteraciones cognitivas.

La sobrecarga de hierro, también es dañina para la salud. La primaria o hemocromatosis hereditaria (HH), es causada por defectos en la homeostasis del hierro. La secundaria o adquirida, es debida a una gran variedad de causas. El hierro tisular excesivo causa fibrosis hepática, diabetes mellitus, artropatía, disfunción endócrina y cardiomiopatía.<sup>2</sup> Los indicadores bioquímicos de sobrecarga de hierro incluyen niveles séricos de ferritina, hierro y saturación de transferrina elevados.<sup>3</sup> La ferritina es una proteína de almacenamiento de hierro celular. La transferrina, es la proteína transportadora de hierro, que se satura en sobrecarga de hierro.

### Absorción de hierro

Diariamente, se absorben aproximadamente 2 mg. de hierro en el

duodeno y yeyuno proximal. Esto es balanceado por las pérdidas cutáneas e intestinales. El cuerpo humano no tiene mecanismos de excreción de hierro y los niveles son balanceados mediante la regulación de la absorción. El hierro de la dieta puede estar en la forma hem o no hem. La mayoría del hierro no hem, está en la forma férrica y necesita ser reducido a la forma  $Fe^{2+}$  antes de ser absorbido, mediante la citocromo B reductasa duodenal (DCYTB), expresada en el borde en cepillo de las células intestinales.<sup>4</sup> El hierro ferroso es transportado a través de la membrana apical del enterocito, por el transportador de metal divalente 1 (DMT1), que transporta cationes divalentes.<sup>5</sup> Para entrar a la circulación sistémica, el hierro cruza la membrana basolateral de los enterocitos, a través del único exportador conocido de hierro: La ferroportina, también requerida para la liberación de hierro de los macrófagos y los hepatocitos.<sup>6</sup> La liberación de hierro de los almacenes es asistida por la ceruloplasmina<sup>7</sup> o, en el intestino, por la hepaestina.<sup>8</sup> Esas enzimas oxidan  $Fe^{2+}$  a  $Fe^{3+}$  antes de que el hierro se una a la transferrina.

### Respuesta tisular al hierro

El hierro es transportado unido a la transferrina, sin embargo, cuando los niveles séricos de hierro son altos, puede existir en la forma no unida a transferrina, como en HH y sobrecarga de hierro.<sup>9</sup> El receptor 1 de transferrina (TFR1) se encuentra en la superficie celular e introduce hierro unido a transferrina mediante endocitosis. Una vez internado, el hierro es liberado de la transferrina, y la apotransferrina, aún unida a TFR1, regresa a la superficie celular donde es liberada.<sup>10</sup> El hierro deja el endosoma y entra al citoplasma de las células vía DMT1. Muchas proteínas relacionadas con el metabolismo del hierro son reguladas



por el sistema proteína de respuesta al hierro/elemento respuesta (IRE/IRP). Las estructuras del asa IRE se unen a IRPs en deficiencia de hierro y estabilizan el mRNA, incrementando la captación de hierro.

La médula ósea eritroide tiene una alta demanda de hierro, de aquí que las mutaciones de genes involucrados en la captación de hierro unido a transferrina, causa diversos grados de anemia, debido a falla en el transporte del hierro hacia el interior de las células.<sup>11</sup> Recientemente, se ha descrito un mecanismo de aceptación de hierro no unido a transferrina, que involucra al transportador de zinc ZIP14.<sup>12</sup>

#### Reciclado del hierro

El hierro liberado de los eritrocitos, cuando éstos alcanzan el fin de su vida media, es la principal fuente de hierro disponible para ser reutilizado en la producción de nuevos eritrocitos en la médula ósea. Los macrófagos reticuloendoteliales engullen eritrocitos senescentes (eritrofagocitosis).<sup>13</sup> Los eritrocitos son digeridos en el fagolisosoma. El hierro es liberado del hem y transportado en el citosol por la Proteína 1 del macrófago asociada a resistencia natural (NRAMP1). El hem también puede ser transportado a través de la membrana fagolisosomal. Una vez en el citosol, el hierro puede ser liberado del hem por acción de la hem oxigenasa 1.<sup>14</sup> El hierro liberado de la ruptura de los eritrocitos, puede ser almacenado en la ferritina o regresado a la circulación por la ferroportina a través de la membrana plasmática.

#### Regulación sistémica del hierro

Es necesario mantener niveles óptimos de hierro circulante, para el funcionamiento de células y tejidos. Poco hierro conduce a eritropoyesis restringida y anemia. Mucho hierro causa sobrecarga. La regulación del hierro es importante durante las in-

fecciones para la respuesta inmune innata a patógenos. Para responder a los requerimientos corporales de hierro, se han desarrollado mecanismos que regulan la absorción y el reciclado del hierro. Esos mecanismos responden a estímulos inflamatorios/infecciosos, hipoxia y señales eritropoyéticas. Una parte importante en la regulación del hierro, se realiza en el hígado a través de dos moléculas: La hepcidina y la ferroportina, que trabajan juntas para regular el flujo de hierro de las células a la circulación.

La ferroportina, es expresada principalmente en macrófagos, enterocitos duodenales y hepatocitos, células involucradas en el reciclado, absorción, almacenamiento y regulación.<sup>6</sup> La expresión de ferroportina puede ser controlada a nivel transcripcional, translacional y post-translacional. Su translación es reprimida en deficiencia de hierro, con reducción en la exportación celular de hierro.<sup>6</sup> La transcripción del gen de la ferroportina en el macrófago, puede ser promovida por el hem<sup>15</sup> e inhibida por inflamación.<sup>16</sup> A nivel sistémico, el mecanismo regulador más importante de la ferroportina, involucra a la hormona reguladora de hierro expresada en el hígado hepcidina. La hepcidina reduce la salida celular de hierro, por unión a la ferroportina causando su internalización y degradación.<sup>17</sup>

#### Trastornos del hierro

##### *Sobrecarga primaria de hierro*

La HH asociada a HFE o tipo 1, es la forma más común de hemocromatosis y se hereda en forma autosómica recesiva.<sup>18</sup> Existen formas de sobrecarga primaria de hierro, que no son causadas por mutaciones en el gen HFE, que causan formas graves de Hemocromatosis Juvenil (JH). El gen HFE2 codifica para hemojuvelin (HJV), una proteína de anclaje.<sup>19</sup> La importancia de HJV y hepcidina como causa de

JH y su papel en la regulación de la homeostasis del hierro ha sido confirmada por el análisis de modelos de ratón en esas enfermedades.<sup>20</sup>

##### *Sobrecarga secundaria de hierro*

Es la sobrecarga de hierro que no es secundaria a defectos genéticos primarios. Ocurre por muchas causas: Ingestión dietética muy alta, hemotransfusiones de repetición y varias condiciones hematológicas que resultan en absorción y almacenamiento excesivo de hierro. Clínicamente una causa frecuente son las hemotransfusiones de repetición por hemoglobinopatías como talasemias.<sup>21</sup> La acumulación excesiva de hierro con el tiempo es la principal causa de morbilidad en pacientes con talasemia y el tratamiento con quelantes de hierro es el principal tratamiento.<sup>22</sup> También puede ocurrir sobrecarga de hierro independiente de transfusiones en hemoglobinopatías debido a absorción de hierro aumentada. En Beta talasemia, la eritropoyesis ineficaz y la expansión del compartimiento eritroide, alteran la homeostasis sistémica de hierro por supresión del nivel de hepcidina, con absorción de hierro aumentada.<sup>23</sup>

##### *Deficiencia de hierro*

Las formas genéticas de deficiencia de hierro, son causadas por mutaciones en los genes involucrados en la regulación del transporte y metabolismo del hierro. Las mutaciones en STEAP3 y DMT1 conducen a anemia microcítica.<sup>24</sup> La anemia por deficiencia de hierro refractaria a hierro oral, es causada por mutaciones en el gen Tmprss6, el cuál regula la expresión de hepcidina.<sup>25</sup> Estos pacientes tienen niveles anormalmente elevados de hepcidina, lo cual resulta en la supresión de la absorción y el reciclado del hierro.

#### Señalización BMP en la regulación del hierro

La vía de señalización de las proteínas morfogenéticas óseas madre,

contra la vía de señalización del homólogo decapentaplégico (BMP-SMAD), ha sido la principal vía que regula la hepcidina.<sup>26</sup> Las BMPs son parte de la super familia del factor de crecimiento transformante beta (TGF- $\beta$ ), reguladoras de la expresión genética. La primera pista del papel de BMP-SMAD en la regulación de hepcidina se observó en hepatocitos de ratones a quienes se realizó ablación de SMAD4 lo que condujo a sobrecarga grave de hierro.<sup>27</sup> HJV es un correceptor de BMP que potencia la señalización a través de la vía SMAD.<sup>28</sup> La pérdida de HJV en JH, redujo la señalización BMP y bajó la expresión de hepcidina. La BMP más importante desde el punto de vista fisiológico es la BMP6. Se ha demostrado que el hierro regula la expresión de BMP6 en el hígado y la eliminación de BMP6 en ratones resulta en sobrecarga grave de hierro debida a deficiencia de hepcidina.<sup>29</sup>

### Regulación inflamatoria de la homeostasis del hierro

La regulación de la homeostasis del hierro mediante estímulos inflamatorios es importante en la respuesta inmune innata a infección y cáncer. Los niveles de hepcidina incrementados en la infección, secuestran hierro en los tejidos y reducen los niveles de hierro sérico, negando el hierro a los patógenos invasores. En inflamación crónica, esto resulta en disponibilidad disminuida de hierro para la producción de eritrocitos y anemia. Los niveles elevados de hepcidina son la causa principal de anemia de la enfermedad crónica, la forma más común de anemia en pacientes hospitalizados.<sup>30</sup>

La hepcidina hepática es suprarregulada por estímulos inflamatorios.<sup>31</sup> IL-6 es la principal responsable de éste proceso. Otras citocinas inflamatorias reguladoras de la hepcidina hepática son IL-1<sup>32</sup> e IL-22.<sup>33</sup>

### Regulación eritropoyética e hipóxica de la homeostasis del hierro

La mayoría del hierro corporal humano se requiere para la producción de eritrocitos, por lo tanto la eritropoyesis y la regulación de la homeostasis del hierro están ligadas. La demanda eritropoyética aumenta la absorción de hierro.<sup>34</sup> La eritropoyesis y la hipoxia suprimen la expresión hepática de hepcidina y aumentan la absorción de hierro. La hipoxia resultante de la anemia, conduce a una mayor eritropoyesis estimulando a la eritropoyetina (EPO). La hipoxia suprime la transcripción de hepcidina porque genera factores inducibles por hipoxia.<sup>35</sup> La eritroferrona (Erfe), es expresada por los precursores eritroides y reprime a la hepcidina durante la eritropoyesis de estrés. Después de la hemorragia, los ratones deficientes en Erfe fallan para suprimir a hepcidina y la recuperación de anemia es más lenta que en los ratones con fenotipo salvaje.<sup>36</sup>

### Diagnóstico y tratamiento de trastornos del hierro

El hierro sérico, la saturación de transferrina y la ferritina sérica han sido las principales pruebas sanguíneas para evaluar los niveles de hierro. Con el descubrimiento de la hepcidina, nuevas pruebas diagnósticas podrían entrar pronto a la práctica clínica habitual para establecer diagnóstico diferencial de sobrecarga de hierro y anemia.<sup>37</sup> Además de la prueba del gen HFE, el descubrimiento del gen de formas no HFE de HH y anemia, y avances recientes en la secuenciación del DNA, incrementarán el diagnóstico genético para trastornos del hierro raros.<sup>38</sup>

El eje ferroportina-hepcidina es un blanco muy atractivo para el desarrollo de nuevas terapias para tratar trastornos del hierro. Por ejemplo, los antagonistas de hepcidina pueden

usarse para tratar sobrecarga de hierro causada por deficiencia de hepcidina, como en HH o talasemia. Péptidos pequeños basados en hepcidina (minihepcidinas), han sido exitosos para tratar sobrecarga de hierro en modelos murinos de HH.<sup>39</sup>

Los antagonistas de hepcidina pueden ser igualmente benéficos en tratar anemia ferropriva, asociada a hepcidina anormalmente elevada, tal como IRIDA o anemia de la enfermedad crónica. El Spiegelmer lexapéptido, una molécula parecida a RNA, se une a e inhibe la hepcidina y se ha visto prometedora en el tratamiento de anemia de la enfermedad crónica.<sup>40</sup>

### REFERENCIAS

1. Mc Lean E, Cogswell M, Egli I, Wajdyla D, de Benoist B. Prevalencia de anemia en el mundo, Sistema de Información de Nutrición, vitaminas y minerales de la OMS, 1993-2005. *Public Health Nutr* 2009; 12:444-54.
2. Niederau C, Fischer R, Purschel A, Stremmel W, Haussinger D, Strohmeyer G. Supervivencia a largo plazo en pacientes con hemocromatosis hereditaria. *Gastroenterología* 1996;13:399-408.
3. Addison GM, Beamish MR, Hales CN, Hodgkins M, Jacobs A, Llewellyn P. Un estudio inmunoradiométrico de ferritina sérica en sujetos normales y pacientes con deficiencia y sobrecarga de hierro. *J Clin Pathol* 1972;25:326-9.
4. McKie AT, Barrow D, Latunde-Dada GO, Rolfs A, Sager G, Mudaly y cols. Una reductasa férrica reguladora de hierro asociada con la absorción de hierro de la dieta. *Science* 2001;291:1755-9.
5. Gunshin H, Mackenzie B, Berger UV, Gunshin Y, Romero MF, Boron WF, y cols. Clonación y caracterización de un transportador de metal-i3n, acoplador de protones mamífero. *Nature* 1997;388:482-8.
6. Abboud S, Haile DJ. A novel mammalian iron-regulated protein invol-

- ved in intracellular iron metabolism. *J Biol Chem* 2000;275:19906-12.
7. Osaki S, Johnson DA, Frieden E. El significado posible de la actividad oxidasa ferrosa de ceruloplasmina en suero humano normal. *J Biol Chem* 1996;241:2746-51.
  8. Vulpe CD, Kuo YM, Murphy TL, Cowley L, Askwith C, Libina N, y cols. Hepaestina, un homólogo de ceruloplasmina implicado en el transporte intestinal de hierro, es defectuoso en el ratón sla. *Nat Genet* 1999;21:195-9.
  9. Chua AC, Olynyk JK, Leedman PJ, Trinder D. La respuesta del hierro no unido a transferrina por el hepatocito, aumenta en el modelo de ratón Hfe knockout de hemocromatosis hereditaria. *Blood* 2004;104:1519-25.
  10. Qian ZM, Tang PL. Mecanismos de entrada de hierro a células de mamíferos. *Biochim Biophys Acta* 1995;1269:205-14.
  11. Levy JE, Jin O, Fujiwara Y, Kuo F, Andrews NC. El receptor de transferrina es necesario para el desarrollo de eritrocitos y del sistema nervioso central. *Nat Genet* 1999;21:396-9.
  12. Jenkitkasemwong S, Wang CY, Coffey R, Zhang W, Chan A, Biel T, y cols. SLC39A14 es requerido para el desarrollo de sobrecarga de hierro hepatocelular en modelos murinos de hemocromatosis hereditaria. *Cell Metab* 2015;22:138-50.
  13. Korolnek T, Hamza I. Los macrófagos y el tráfico de hierro al nacimiento y muerte de los eritrocitos. *Blood* 2015;125:2893-7.
  14. Poss KD, Tonegawa S. Hem oxigenasa 1 es requerida para la reutilización del hierro en mamíferos. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997;94:10919-24.
  15. Marro S, Chiabrando D, Messana E, Stolte J, Turco E, Tolosano E, y cols. Heme controls ferroportin1 (FPN1) transcription involving Bach1, Nrf2 and a MARE/ARE sequence motif at position -7007 of the FPN1 promoter. *Haematologica* 2010;95:1261-8.
  16. Liu XB, Nguyen NB, Marquess KD, Yang F, Haile DJ. Regulación de la expresión de hepcidina y ferroportina por lipopolisacáridos en macrófagos esplénicos. *Blood Cells Mol Dis* 2005;35:47-56.
  17. Nemeth E, Tuttle MS, Powelson J, Vaughn MB, Donovan A, Ward DM, y cols. Hepcidina regula la salida celular de hierro mediante la unión a ferroportina e inducción de su internalización. *Science* 2004;306:2090-3.
  18. Feder JN, Gnirke A, Thomas W, Tsuchihashi Z, Ruddy DA, Basava A, y cols. Un nuevo gen MCH clase I está mutado en pacientes con hemocromatosis hereditaria. *Nat Genet* 1996;13:399-408.
  19. Papanikolaou G, Samuels ME, Ludwig EH, MacDonald ML, Franchini PL, Dubé MP, y cols. Mutaciones en HFE2 causan sobrecarga de hierro en hemocromatosis juvenil 1q-. *Nat Genet* 2003;33:21-2.
  20. Niederkofler V, Salie R, Arber S. Hemojuvelin es esencial para la detección de hierro dietario, y su mutación conduce a sobrecarga de hierro grave. *J Clin Invest* 2005;115:2180-6.
  21. Porter JB. Patofisiología de la sobrecarga de hierro transfusional: Patrones contrastantes en talasemia mayor y anemia drepanocítica. *Hemoglobin* 2009;33(Suppl 1):S37-45.
  22. Olivieri NF, Brittenham GM. Manejo de talasemias. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2013;3:a011767.
  23. Kautz L, Jung G, Du X, Gabayan V, Chapman J, Nasoff M, y cols. Eritroferona contribuye a supresión de hepcidina y sobrecarga de hierro en un modelo de ratón de Beta talasemia. *Blood* 2015;126:2031-7.
  24. Grandchamp B, Hetet G, Kannengiesser C, Oudin C, Beamount C, Rodrigues-Ferreira S y cols. Un tipo nuevo de anemia hipocrómica congénita asociada con una mutación sin sentido en el gen STEAP3/TSAP6. *Blood* 2011;118:6660-6.
  25. Finberg KE, Heeney MM, Campagna DR, Aydinok Y, Pearson HA, Hartman KR y cols. Las mutaciones en TM-PRSS6 causan anemia por deficiencia de hierro, refractaria a hierro (IRIDA). *Nat Genet* 2008;40:569-71.
  26. Parrow NL, Fleming RE. Bone morphogenetic proteins as regulators of iron metabolism. *Annu Rev Nutr* 2014;34:77-94.
  27. Wang RH, Li C, Xu X, Zheng Y, Xiao C, Zerfas P, y cols. El papel de SMAD4 en el metabolismo del hierro a través de la regulación positiva de la expresión de hepcidina. *Cell Metab* 2005;2:399-409.
  28. Babitt JL, Huang FW, Wrighting DM, Xia Y, Sidis Y, Samad TA, y cols. La señalización de la Proteína Morfogénica Ósea mediante hemojuvelina regula la expresión de hepcidina. *Nat Genet* 2006;38:531-9.
  29. Kautz L, Meynard D, Monnier A, Darnaud V, Canonne-Hergaux F, Coppin H, Roth MP. La falta de Proteína Morfogénica Ósea BMP6 induce sobrecarga masiva de hierro. *Nat Genet* 2009;41:478-81.
  30. Ganz T. Hepcidina, un regulador clave del metabolismo del hierro y mediador de anemia de inflamación. *Blood* 2003;102:783-8.
  31. Nemeth E, Valore EV, Territo M, Schiller G, Lichstenstein A, Ganz T. Hepcidina, un supuesto mediador de anemia de inflamación, es una proteína de fase aguda tipo II: *Blood* 2003;101:2461-3.
  32. Lee P, Peng H, Gelbart T, Wang L, Beutler E. Regulación de la transcripción de hepcidina por Interleucina-1 e Interleucina-6. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005;102:1906-10.
  33. Smith CL, Arvedson TL, Cooke KS, Dickmann LJ, Forte C, Li H, y cols. IL-22 regula la disponibilidad del hierro in vivo, mediante la inducción de hepcidina. *J Immunol* 2013;191:1845-55.
  34. Mendel GA. Estudios sobre la absorción de hierro. I. La relación entre la tasa de eritropoyesis, la hipoxia y la absorción de hierro. *Blood* 1961;18:727-36.
  35. Peyssonnaud C, Zinkernagel AS, Schuepbach RA, Rankin E, Vaulont S, Haase VH, y cols. Regulación de la homeostasis del hierro por los factores de transcripción inducibles por hipoxia (HIFs). *J Clin Invest* 2007;117:1926-32.
  36. Kautz L, Jung G, Valore EV, Rivella S, Nemeth E, Ganz T. Identification of erythroferone as an erythroid

- regulator of iron metabolism. *Nat Genet* 2014;46:678-84.
37. Kroot JJ, van Herwaarden AE, Tjalsma H, Jansen RT, Hendriks JC, Swinkels DW. Second round robin for plasma hepcidin methods: first steps toward harmonization. *Am J Hematol* 2012;87:977-83.
  38. McDonald CJ, Ostini L, Wallace DF, Lyons A, Crawford DH, Subramanian VN. Secuenciación de nueva generación: Aplicación de una plataforma para analizar trastornos atípicos del hierro. *J Hepatol* 2015;63:1288-93.
  39. Ramos E, Ruchala P, Goodnough JB, Kautz L, Preza GC, Nemeth E, y cols. Minihépcidina previene sobrecarga de hierro en un modelo de hemocromatosis grave en ratón deficiente de hepcidina: *Blood* 2012;120:3829-36.
  40. Van Eijk LT, John AS, Schwoebel F, Summo L, Vauléon S, Zöllner S, y cols. Efecto de antihepcidin Spiegelmer lelapéptido en inflamación induce disminución del hierro sérico en humanos. *Blood*. 2014;124:2643-6.

### Indicaciones absolutas de los quelantes de hierro

Yanet Ventura-Enríquez

Hospital General Naval de Alta Especialidad, Ciudad de México, México.

El hierro (Fe) es un oligoelemento esencial, el cual en altas concentraciones es tóxico, por esta razón la naturaleza ha desarrollado una red fina de mecanismos que permiten mantener las concentraciones de hierro dentro del rango fisiológico óptimo.<sup>1</sup> Un adulto promedio contiene aproximadamente 4g de hierro, de los cuales el 50% se encuentra en forma de hemoglobina, 25% se almacena en el hígado y el 25% restante lo constituye la mioglobina y otras proteínas que contienen hierro.<sup>2</sup> Es catalogado como un micronutriente y su ingesta diaria en cantidades de 12-18 mg es necesaria para conservar una salud normal, de los cuales solo el 1-2 mg son finalmente absorbidos.<sup>3</sup>

Esta cantidad es insuficiente para mantener la eritropoyesis, por lo cual se reutiliza el hierro proveniente de la hemólisis fisiológica, que aporta alrededor de 18 mg de Fe al día, el que por otra parte no tiene otra forma de eliminarse del organismo.

El metabolismo del hierro posee una esencia única, donde la homeostasis se logra mediante la integración de mecanismos especializados que operan a nivel celular, los cuales permiten monitorear la entrada de hierro, el transporte hacia los lugares donde es necesario y además permite que funcione como un sistema de almacenamiento y reciclaje único<sup>2</sup>, ya que no se cuenta con un mecanismo fisiológico para remover el exceso de hierro del organismo. En adultos saludables, el equilibrio se mantiene al absorber y eliminar cantidades similares del elemento, las cuales representan aproximadamente 1-2 mg de hierro al día, manteniendo una concentración de hierro en el organismo de 40 mg/kg en mujeres y alrededor de 50 mg/kg en los hombres.<sup>4</sup>

Desde el punto de vista biológico, las dos formas relevantes de Fe son el oxidado o férrico ( $Fe^{+3}$ ) y el reducido o ferroso ( $Fe^{+2}$ ). El hierro se encuentra contenido en la dieta de dos formas principales, como hierro hemo (Fe-Hemo), contenido en las carnes, y como hierro no hemo (Fe-No Hemo), principalmente en los alimentos de origen vegetal. La absorción de hierro hemo es poco conocida.

Los mecanismos mediante los cuales el tracto gastrointestinal capta el Fe-No Hemo son: 1) solubilización y reducción en el medio ácido gástrico; 2) absorción en el duodeno proximal; 3) reducción de  $Fe^{+3}$  a  $Fe^{+2}$  en el borde en cepillo, la cual se realiza por una oxidoreductasa (citocromo b reductasa duodenal), conocida como Dcytb; 4) co-transporte de  $Fe^{+2}$  e  $H^+$  a

través del transportador de metales divalentes (DMT1), ubicado en la membrana apical del enterocito; 5) según las necesidades corporales del nutriente, se almacena en la proteína citoplasmática ferritina (Ft), se utiliza en los procesos metabólicos celulares ó se transporta hacia la sangre; 6) el hierro es exportado a la circulación a través de la membrana basolateral vía la ferroportina 1 (FPN1), luego es reoxidado a  $Fe^{+3}$  por una de dos proteínas dependientes de cobre la Hefestina (Hefes) o la ceruloplasmina, finalmente, es captado y transportado hacia los tejidos periféricos por la proteína plasmática transferrina (Tf).<sup>5</sup>

El hierro recién absorbido se une a la transferrina plasmática y se distribuye por todo el cuerpo a los sitios donde es requerido. La transferrina cargada con hierro se une al receptor 1 de la transferrina en la superficie de la mayoría de las células del cuerpo, y después de la endocitosis del complejo, el hierro ingresa al citoplasma celular a través de DMT1 en la membrana endosomal. Este hierro puede ser usado para funciones metabólicas, ser almacenado dentro de ferritina citosólica o exportado desde la célula a través de FPN1.

Las concentraciones de hierro celular son moduladas por las proteínas reguladoras de hierro (IRP) IRP1 e IRP2. A nivel de todo el cuerpo, la absorción de hierro en la dieta y la exportación de hierro de los tejidos al plasma están reguladas por la hepcidina (péptido derivado del hígado). Cuando las demandas del hierro tisular son altas, las concentraciones de hepcidina son bajas y viceversa.<sup>1</sup>. Los reguladores importantes de la hepcidina, y por lo tanto de la homeostasis sistémica del hierro, incluyen concentraciones de hierro en plasma, depósitos de hierro corporal, infección e inflamación y eritropoyesis.<sup>6</sup>



### Fisiopatología del hierro

El hierro participa en reacciones intracelulares que generan radicales libres, induciendo estrés oxidativo y apoptosis. El exceso de hierro puede catalizar reacciones que producen especies reactivas de oxígeno y, en consecuencia, causar daño oxidativo a las células y tejidos que puede conducir a la fibrosis tisular y la disfunción orgánica a largo plazo.<sup>7</sup>

### Sobrecarga de hierro

El término sobrecarga de hierro (hemosiderosis) es inespecífico y se refiere a un estado de deposición de hierro en diversos tejidos u órganos del cuerpo. La hemocromatosis se refiere a la expresión clínica de la lesión inducida por hierro en los tejidos corporales afectados. La hemocromatosis hereditaria es una causa congénita relativamente común de sobrecarga de hierro secundaria a una mayor absorción gastrointestinal de hierro a nivel del enterocito.

Las causas de sobrecarga de hierro incluyen transfusiones de sangre repetidas, la eritropoyesis ineficaz que caracteriza ciertas anemias crónicas y las mutaciones en ciertos genes que conducen a una disminución de la producción o resistencia de la hormona reguladora del hierro hepcidina, lo cual genera una mayor absorción de hierro.<sup>8</sup>

Los síndromes de sobrecarga de hierro primaria, a menudo denominados hemocromatosis, son el resultado de mutaciones en genes que están implicados en el transporte de hierro o su regulación. Por el contrario, la sobrecarga de hierro secundaria (adquiridas), generalmente es producto de las transfusiones prolongadas y frecuentes, que se usan para tratar ciertos trastornos, como la B-talasemia, el Síndrome mielodisplásico o el trasplante de Progenitores hematópoyéticos. En los pacientes que

requieren transfusión de concentrado eritrocitario el aporte de Fe se incrementa 3.46 mg/g de hemoglobina contenido en la transfusión o 250 mg/ unidad, de manera tal que al cumplirse la vida media de los eritrocitos transfundidos el Fe contenido en ellos se almacena inicialmente unido a proteínas de depósito: ferritina y hemosiderina. Al saturarse éstas se origina sobrecarga de hierro que se deposita en diferentes tejidos, inicialmente en hígado, pero al mantenerse elevado en forma constante, se deposita prácticamente en cualquier órgano: corazón, ganglios, glándulas, piel, etc., y más grave aún, puede permanecer en forma libre como hierro no unido a transferrina (NBTI), que es la forma más tóxica para el ser humano.<sup>4</sup>

La mayoría de las hemocromatosis primarias tiene una base genética.<sup>9</sup> Los estudios con varios modelos espontáneos o transgénicos de animales, asocian la presencia de mutaciones en HFE, TFR2, hepcidina, HJV, IREG1, TF, ceruloplasmina y ferritina a alguna patología por sobrecarga de hierro.<sup>2</sup>

Se reconocen cinco tipos principales de hemocromatosis producto de mutaciones en los genes que codifican: a la proteína de hemocromatosis (tipo 1), hemojuvelina (tipo 2A), hepcidina (tipo 2B), Tfr2 (tipo 3) y FPN1 (tipo 4).<sup>9</sup>

La sobrecarga de hierro también se ha asociado con otros defectos genéticos (como la atansferrinemia, aceruloplasminemia y ataxia de Friedreich), trastornos crónicos (por ejemplo, enfermedad hepática crónica y porfiria cutánea tardía) o quirúrgicos (p. ej., derivación portalcava).<sup>10</sup> El exceso de hierro también puede influir en la gravedad de una serie de enfermedades, como la enfermedad del hígado graso, la fibrosis quística y una amplia gama de trastornos neurológicos.<sup>1</sup> La reducción o la pérdida de la

expresión de hepcidina, es común todos los tipos de hemocromatosis, lo que da como resultado una incapacidad para limitar la absorción de hierro en la dieta a medida que aumenta la carga de hierro corporal, como consecuencia de esto el hierro se acumula en varios órganos, sobre todo en el hígado, corazón y el páncreas. Las consecuencias clínicas de esta acumulación incluyen fibrosis y cirrosis hepática, así como aumento en el riesgo para presentar enfermedades como el carcinoma hepatocelular, la miocardiopatía, la artritis y la diabetes.<sup>7</sup>

Debido a que el eje hepcidina-FPN desempeña un papel tan importante en la regulación de la ingesta y distribución de hierro corporal, los enfoques terapéuticos dirigidos a este sistema han mostrado un potencial considerable.<sup>11</sup> Los miméticos de hepcidina o agentes que aumentan la expresión génica del péptido antimicrobiano de la hepcidina han demostrado ser prometedores en el tratamiento de la hemocromatosis y la beta talasemia, mientras que los antagonistas de la hepcidina o los agentes que bloquean la síntesis del gen tienen aplicación en el tratamiento de la anemia.

### Indicaciones para la terapia en sobrecarga de hierro

El tratamiento de la sobrecarga de hierro depende radicalmente de la enfermedad subyacente. La hemocromatosis primaria, donde el trastorno se produce por la absorción intestinal de hierro incrementada durante toda la vida, generalmente se trata mediante una flebotomía altamente efectiva y relativamente económica con la eliminación de 0.5 g de Fe/L en sangre. Solamente si el paciente presenta anemia significativa o una contraindicación absoluta a las flebotomías se preferirá el uso de quelantes de hierro.

En los casos de hemocromatosis secundaria, que se deben a el acúmulo de hierro generalmente por el uso de transfusiones periódicas, y en otros casos como las anemias crónicas con sobrecarga de hierro, como en las talasemias, la flebotomía no es apropiada y, por lo tanto, el hierro se elimina con el uso de quelantes de hierro.<sup>12</sup> Después de que los quelantes de hierro se unen al hierro, el complejo quelante de hierro se excreta en la orina o las heces.

La decisión de cuándo tratar la sobrecarga de hierro depende de vincular un determinado nivel de sobrecarga con el riesgo de daño a tejidos y órganos. El riesgo de sobrecarga de hierro depende no solo de los niveles de hierro en el organismo, si no también de la duración de la exposición. Hay otro factor importante a considerar: el tipo de tejido, ya que no todos son igualmente susceptibles al daño por un nivel elevado de hierro; la insuficiencia cardíaca se produce a niveles significativamente más bajos de hierro tisular que la cirrosis.<sup>13</sup>

La razón más importante para iniciar el tratamiento es prevenir la insuficiencia cardíaca, que es la principal causa de muerte en la sobrecarga transfusional de hierro. Sin embargo, una morbilidad considerable resulta de la sobrecarga de hierro, particularmente si ocurre en la infancia, y la prevención de complicaciones tales como diabetes, hipogonadismo hipogonadotrófico, crecimiento deficiente, hipotiroidismo e hipoparatiroidismo son objetivos alcanzables con una quelación óptima.<sup>13</sup>

El manejo de las causas secundarias de la hemocromatosis es difícil. La anemia a menudo existe y es posible que se requiera una transfusión de glóbulos rojos, lo que imposibilita la flebotomía. En raras ocasiones, la eritropoyetina se puede utilizar para aumentar

los valores de hematocrito a un rango seguro para la flebotomía. La esplenectomía puede disminuir los requerimientos de transfusión en pacientes con talasemia así como en otros casos seleccionados de anemia hemolítica crónica.

#### *Quelantes de hierro en la sobrecarga de hierro hereditaria*

La deferoxamina (DFO) se ha utilizado excepcionalmente en casos aislados de hemocromatosis hereditaria (HH), pero no se ha considerado como una alternativa a la flebotomía debido a su corta vida media plasmática y a que tiene que administrarse por vía intravenosa durante 8-12 h al día, al menos, 5 días a la semana. Un estudio realizado en un modelo animal de HH juvenil, demostró que el deferasirox por vía oral moviliza de forma eficaz el depósito de hierro hepático y del miocardio, por lo que podría ser una alternativa en pacientes con HH a quienes no se puede tratar mediante flebotomías.<sup>14</sup>

El ensayo clínico en fase I/II, en el que se evaluó por primera vez el deferasirox en pacientes con HH clásica (mutaciones HFe) demostró en resultados preliminares que deferasirox, a dosis de 5, 10 y 15 mg/kg de peso, es eficaz para reducir la sobrecarga de hierro en este tipo de pacientes con un perfil de seguridad aceptable.<sup>15</sup>

#### *Quelantes de hierro en la sobrecarga de hierro secundaria*

Las alternativas terapéuticas disponibles para el tratamiento de la sobrecarga de hierro se evalúan no sólo por la eficacia, sino también por su efectividad.

La deferoxamina es un agente quelante de hierro efectivo utilizado ampliamente en estas condiciones. Cuando se inicia temprano en el curso de la enfermedad, se puede prevenir el balance de hierro negativo. La deferoxamina se administra

por infusión intravenosa continua y subcutánea (dosis de 20-60 mg/kg/día) durante un período de 8-12 horas. Las complicaciones cutáneas locales de la deferoxamina son frecuentes e incluyen dolor, hinchazón y prurito en los sitios de inyección. Las posibles complicaciones oculares y auditivas secundarias a la deferoxamina requieren evaluaciones anuales audiológicas y oftalmológicas. La terapia crónica con deferoxamina es ardua, y el pobre apego a menudo disminuye los posibles beneficios terapéuticos. La mayor parte de la experiencia con deferoxamina ha sido evaluada en pacientes con talasemia mayor o anemia drepanocítica, que requiere de una transfusión crónica<sup>8</sup>. La experiencia con el uso de DFO es muy amplia, especialmente en pacientes con Talasemia y su eficacia está comprobada. Sin embargo, su vía de administración intravenosa dificulta el apego terapéutico.<sup>16</sup> El Deferasirox fue el primer quelante de hierro oral que recibió la aprobación de FDA de EE. UU. para el tratamiento de la sobrecarga de hierro relacionada con la transfusión en adultos y niños menores de 2 años y ha demostrado ser eficaz en el tratamiento de la sobrecarga de hierro.<sup>17</sup> Un ensayo de fase III demostró que 20-30 mg/kg de deferasirox al día eran suficientes para reducir las concentraciones de hierro en el hígado y los niveles de ferritina sérica. Los posibles efectos adversos incluyen náuseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal, erupción cutánea, agranulocitosis y aumento en los niveles de la creatinina sérica y alteración de las pruebas de la función hepática. Se recomienda realizar una evaluación completa del paciente antes de iniciar la terapia y monitorearla mensualmente a fin de determinar si es necesaria la modificación de la dosis o la interrupción. La función hepática debe controlarse mensualmente,

**Cuadro 1.** Principales características de los quelantes de hierro

	Desferoxamina	Deferiprona	Deferasirox
Dosis(mg/kg/día)	25-60	75	20-30
Vía de administración	Subcutánea o intravenosa, 8-12 hrs, 5 días/semana	Oral, 3 veces al día	Oral, 1 vez al día
Vida media	20-30 min	3-4 hrs	8-16 hrs
Eliminación	Urinaria y fecal	Urinaria	Fecal
Principales efectos adversos	Reacciones locales, toxicidad ocular y auditiva, retraso ponderal, reacciones alérgicas.	Manifestaciones gastrointestinales, neutropenia, artralgias, hipertransaminasemia	Manifestaciones gastrointestinales, erupción cutánea, elevación de la creatinina sérica, manifestaciones oculares y auditivas.

Modificado de Quintana CE, et al.<sup>15</sup>

y si hay un aumento inexplicable, persistente o progresivo de los niveles de transaminasas en suero, el deferasirox debe interrumpirse o suspenderse. Al igual que con la deferoxamina, se han notificado casos de alteraciones oculares y auditivas. Su administración oral única diaria, junto a su perfil de seguridad y a que mantiene su eficacia, en comparación con otras terapias, hace que se considere el quelante de hierro de elección en sobrecargas de hierro de origen hemático, tanto en adultos como en la población pediátrica. Por otra parte, si bien un análisis indica que frente a terapias previas, como DFO, puede resultar costeficaz en talasemias y anemia de células falciformes, aún queda por determinar su papel en el SMD.<sup>18</sup> Otro quelante de hierro oral aprobado es la deferiprona, que se administra dos veces al día. Al igual que con los otros quelantes, existen efectos secundarios significativos, que incluyen malestar gastrointestinal, artralgias y enzimas hepáticas elevadas. La neutropenia inducida por fármacos es una preocupación particular y requiere de un control semanal y es la causa principal por la que en síndrome mielodisplásico se desaconseja su uso. El tratamiento con deferiprona ha demostrado ser superior en el manejo de la

sobrecarga de hierro cardiaca, e inferior a la deferoxamina o el deferasirox al tratar la sobrecarga a nivel de hígado. La terapia de combinación con deferoxamina y deferiprona se debe considerar para pacientes con carga significativa de hierro cardíaco, si es posible.<sup>8</sup>

**REFERENCIAS**

1. Anderson GJ, Frazer DM. Current understanding of iron homeostasis. *Am J Clin Nutr.* 2017 Dec;106(Suppl 6) 1559S-1566S.
2. Nadadur SS, Srirama K, Mudipalli A. Iron transport & homeostasis mechanisms: Their role in health & disease. *Indian J Med Res* 2008 Oct;128(4):533-44.
3. Crichton RR, et al. Molecular and cellular mechanisms of iron homeostasis and toxicity in mammalian cell. *J Inorg Biochem* 2002; 9:9-18.
4. Lopez SN. Terapia de quelación del hierro. *Rev Mex Med Tran* 2010;3(1): S80-S86.
5. Fleming RE, Bacon BR. Orchestration of iron homeostasis. *N Engl J Med* 2005;352(17):1741-4.
6. Veena S, Nemeth E. Regulation of the Iron Homeostatic Hormone Hepcidin. *Adv Nutr* 2017;8:126-36.
7. Fleming RE, Ponka P. Iron overload in human disease. *N Engl J Med* 2012;366:348-59.

8. Mc Crae, KR, et al. ASH-SAP American Society of Hematology Self-Assessment Program. Fifth Edition. 2013. Chapter 5. Iron metabolism, iron overload, and the porphyrias. 89-96.
9. Anderson GJ. Mechanisms of iron loading and toxicity. *Am J Hematol* 2007;82:1128-31.
10. Deugnier Y, Turlin B. The pathology of hepatic iron overload. In: Anderson GJ, McLaren GD, editors. *Iron physiology and pathophysiology in humans.* New York: Springer; 2012. p. 345-83.
11. Arezes J, Nemeth E. Hepcidin and iron disorders: new biology and clinical approaches. *Int J Lab Hematol* 2015;37 Suppl 1:92-8.
12. Olivieri NF, Brittenham GM. Management of the thalassemias. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2013;3:a011601.
13. Porter JB. Practical management of iron overload. *Br J Haematol* 2001;115: 239-252.
14. Nick H, Allegrini PR, Fozard L, Junker U, Rojckjaer L, Salie R, et al. Deferasirox reduces iron overload in a murine model of juvenile hemochromatosis. *Exp Biol Med.* 2009;234:492-503.
15. Quintana CE, et al. Quelantes de hierro, Desferroxamina y nuevos quelantes. *GH Continuada.* Noviembre-Diciembre 2009. 8 (6): 318-321.
16. Brittenham GM, et al. Efficacy of deferoxamine in preventing complications of iron overload in patients

with thalassemia major. *N Engl J Med* 1994;331:567-73.

17. Cappellini MD, et al. A phase 3 study of deferasirox (ICL670), a once-daily oral iron chelator, in patients with beta-thalassemia. *Blood* 2006;107:3455-62.
18. McLeod C, et al. Deferasirox for the treatment of iron overload associated with regular blood transfusions (transfusional hemosiderosis) in patients suffering with chronic anaemia: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 2009;13:1-121.

### Epidemiología de las leucemias agudas en niños mexicanos

Juan Manuel Mejía-Aranguré,<sup>1,2</sup>  
 Juan Carlos Núñez Enríquez,<sup>2</sup> Elva Jiménez-Hernández<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Coordinación de Investigación en Salud, Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS).

<sup>2</sup> Epidemiología Clínica, UMAE Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS, Ciudad de México.

<sup>3</sup> Departamento de Hematología Pediátrica, Unidad Médica de Alta Especialidad (UMAE), Centro Médico Nacional La Raza, IMSS, Ciudad de México.

En México como en gran parte del mundo ha habido una transición epidemiológica.<sup>1</sup> Se ha pasado de una mortalidad muy alta por las enfermedades infecciosas a una mortalidad muy alta por enfermedades crónicas degenerativas, aunque las infecciosas en realidad nunca dejaron de aparecer.<sup>1</sup> Situación similar ha ocurrido con los niños en nuestro país. A principios de los años 70s se observaba en el grupo de 1 a 14 años una gran mortalidad por las enfermedades diarreicas y las infecciones de las vías respiratorias altas y muy abajo se observaba la mortalidad por cáncer y las malformaciones congénitas. No obstante, a finales del siglo pasado esta situación cambió

y durante ese tiempo la mortalidad por cáncer se manifestó como la segunda causa de muerte en niños mexicanos de 1 a 14 años.<sup>2</sup> Si bien, hay grupos de edad donde ya no se observa esta situación, el cáncer en niños sigue estando dentro de las 10 principales de muerte en niños menores de 15 años.<sup>2</sup>

En el grupo de la Unidad de Investigación en Epidemiología Clínica de la Unidad Médica de Alta Especialidad Hospital de Pediatría Silvestre Frenk se llevó a cabo un estudio de epidemiología hospitalaria para identificar cuál era la frecuencia de cánceres atendidos en los hospitales públicos de la Ciudad de México. En dicho estudio se observó que las leucemias linfoblásticas agudas (LLA) eran el tipo de cáncer más frecuente atendido en hospitales de la Ciudad de México, con un 29.7% y las leucemias mieloides agudas (LMA) representaron el 5.6%, es decir entre las dos neoplasias representaban 35.3%.<sup>3</sup> En ese mismo estudio se pudo identificar que desde la edad de dos años, el tipo de cáncer más frecuente en la infancia eran las LLA, situación que no cambiaba ni aún en el grupo de adolescentes.

Es importante destacar que la frecuencia de las LLA es más alta durante los primeros 19 años de vida que en las etapas posteriores de la vida, es decir las LLA son fundamentalmente una enfermedad de los niños.<sup>4</sup>

Las leucemias son un enorme grupo de enfermedades neoplásicas, cuya etiología depende de su stirpe morfológica y de las alteraciones moleculares que la acompañan. De acuerdo con su progenitor se dividen en dos grandes grupos: linfoides y mieloides. De acuerdo con las características del padecimiento se pueden dividir en agudas y crónicas. No obstante, en niños casi el 95% de las leucemias corresponden al tipo agudo y casi el 80% corresponden a las LLA.<sup>4</sup>

En la mayor parte de países se ha logrado disminuir la mortalidad por leucemias en los últimos años.<sup>5</sup> No obstante, un reporte en nuestro país muestra que la mortalidad por leucemias no se ha podido disminuir.<sup>6</sup> Incluso se ha observado que ha habido un incremento en la mortalidad por este padecimiento.<sup>5</sup> En un reporte publicado en la revista Panamericana de Salud Pública se demostró dicha situación, incluso indicando que, en nuestro Continente, es en México donde se reporta la mayor mortalidad por las leucemias en niños<sup>7</sup> y esto además es mucho más marcado en el sexo masculino.<sup>7</sup> En otro reporte del 2010 en la revista *Cancer* se repitió esta información, pero resalta lo triste de la situación de México, ya que aún comparado con varios países en vías de Desarrollo, en México es notable el incremento de la mortalidad por leucemias.<sup>5</sup> Dentro de las razones de dicho incremento se encuentra posiblemente, el incremento en la incidencia de este padecimiento. Durante la década de los ochentas en las Ciudad de México se llevó a cabo un estudio en los Hospitales Públicos de la Ciudad de México, fue un estudio retrospectivo de revisión de expedientes. En ellos observamos una tendencia muy marcada al incremento de la incidencia de las LLA en comparación de las LMA en niños menores de 15 años residentes de la Ciudad de México.<sup>8</sup> Por el carácter retrospectivo de la información fue muy cuestionada, asumiendo que quizás en los primeros años había habido un gran subregistro lo cual se reducía mientras la información captada fuera más reciente. Sin embargo, esto no se observó en el caso de las LMA, era sólo entre las LLA. Posteriormente en un estudio que sólo abarcó población derechohabiente del Instituto Mexicano del Seguro Social, donde se analizaron



todos los casos de niños menores de 15 años residentes de la Ciudad de México, durante los años de 1996 al 2000, se pudo identificar que la incidencia de las LLA en niños Mexicanos era muy alta, incluso superior a la que reportaba la población Caucásica de los Estados Unidos de América; en dicho estudio enfatizamos que esos datos eran consistentes en reportes de la población de Costa Rica y de la población Hispana de los EUA en especial la población Hispana de Texas, California, la Florida y los Hispanos reportados por el SEER con tasas de incidencia de 52.0, 44.0, 49.7 y 43.0 casos al año por cada millón de niños menores de 15 años, respectivamente.<sup>9</sup> En nuestro estudio nosotros reportamos en ese momento una tasa del 44.9 casos anuales por cada millón de niños menores de 15 años residentes de la Ciudad de México.

Posteriormente en otro estudio realizado por el Dr. Arturo Fajardo-Gutiérrez y cols., también en población derechohabiente del IMSS, pero abarcando diferentes Estados de la República Mexicana, se pudo observar que la incidencia en particular de las LLA era diferente para las entidades estudiadas. En los estados más hacia el Norte del País, la incidencia era muy similar a la reportada para otras poblaciones (entre 15 y 35 casos por año por cada millón de niños menores de 15 años), por ejemplo, Jalisco tuvo una tasa de 34.3 y Nuevo León de 30.7. de manera muy interesante la frecuencia de LLA en niños de Chiapas fue extraordinariamente elevada, pero esto fue consistente en poblaciones del Centro y Sur del País, la Ciudad de México, Guerrero, Estado de México y Morelos, con tasas de 51.8, 43.2, 47.3, 49.3 y 52.5 respectivamente. Estos datos fueron reportados para los años 1996 al 2002 para los Estados del Sur y del Centro y de 1998 al 2000

en los Estados más hacia el Norte.<sup>10</sup> Una de las cosas que nos inquietó en ese momento es que estábamos hablando de población derechohabiente del Seguro Social y cabía una posibilidad: que la población abierta una vez que identifican a su hijo con una leucemia buscaran la manera de ser asegurados en el IMSS y eso estuviera inflando artificialmente la incidencia de LLA entre niños derechohabientes del IMSS. Había que considerar con estos dos aspectos, por un lado, que algo similar podría pasar en la población Hispana en los EUA, que algunos al estar como indocumentados se mantuvieran sin un registro, incluso a nivel de los censos, pero que una vez que apareciera la LLA, entonces le era necesario acudir al sector Salud y de esta manera también inflar la tasa de incidencia de la enfermedad. Dicho sea de paso, el Estado de Nuevo León es uno de los estados con la mayor proporción de derechohabientes al IMSS en todo el país, lo cual podría estar reflejando una incidencia mucho más certera de lo que ocurre en toda la población del Estado.<sup>10</sup> Esto nos condujo a establecer un grupo multidisciplinario y multiinstitucional, cuya finalidad en ese momento era identificar en primer lugar si la incidencia de la LLA realmente era tan alta en la población de la Ciudad de México. Así que, con la participación del Hospital de Pediatría, el Hospital General de la Raza, el Hospital McGregor todos del IMSS, el Instituto Nacional de Pediatría, el Hospital Infantil de México, el Hospital General de México, todos ellos de la Secretaría de Salud, el Hospital 20 de Noviembre del Instituto de Seguridad Social al Servicio de los Trabajadores del Estado, ISSSTE; así como el Hospital Moctezuma y el Hospital Juárez de la Secretaría de Salud del Gobierno del Estado de México; formalmente empezamos a trabajar

juntos a partir del año 2006,<sup>11</sup> con lo que logramos establecer que efectivamente la incidencia de las LLA en la Ciudad de México era de las más altas a nivel mundial, sólo superada la incidencia de las LLA en nuestra Ciudad por la reportada por la población Hispana de California (49.5 vs 51.1).

Sin embargo, las diferencias de los niños con LLA no sólo son debidos a la mayor incidencia de la enfermedad. Sino que también observamos algo que resultó alarmante y que evidentemente era también una de las razones por las cuales en México tenemos la mayor mortalidad por leucemias en toda Latinoamérica. Si tomamos sólo criterios clínicos como la edad y cuenta de leucocitos al diagnóstico como criterios de alto riesgo y sólo dividimos a la población en alto riesgo y riesgo estándar. En las series de algunos hospitales de los EUA, como el Hospital St. Jude, reportaban una proporción de un niño con LLA clasificado como alto riesgo por tres de riesgo estándar, mientras que en nuestros datos la proporción era de uno a uno. Es decir, el 50% de los niños atendidos en Hospitales Públicos en la Ciudad de México se catalogan como niños de alto riesgo.<sup>11</sup> Una variable más que influye en la mayor mortalidad del padecimiento.

Sobre este mismo rubro se tuvo otro dato sobresaliente. Se conoce que mientras la incidencia de LLA en niños de 1 a 5 años es casi cuatro veces superior a la reportada en el rubro de edad de 10 a 14 años, esto en países desarrollados.<sup>11</sup> en la población Hispana y entre ellos la población de México, la proporción es de apenas de 2 a 1. Es decir en la población Mexicana hay una mayor incidencia de LLA en niños mayores de 10 años que ha sido considerada como una población de mayor riesgo de recaída y muerte. Pero no sólo eso sino que además la incidencia

de LLA en niños menores de un año es casi tres veces mayor a la reportada por el SEER, este grupo de edad también es catalogado como un grupo de alto riesgo.<sup>12</sup>

Para el año 2009, ocurrió una alianza muy importante con nuestro grupo, el Laboratorio de la Dra. Carolina Bekker-Méndez comenzaba a hacer la identificación de los rearrreglos génicos en niños con leucemia, en un estudio muy pequeño y posiblemente sesgado en cuanto a la selección de los pacientes se identificó un dato impactante, que la frecuencia de un rearrreglo génico como el MLL/AF4,<sup>13</sup> era extraordinariamente elevada en la población estudiada, alrededor del 65% de la población presentó esta alteración, evaluando la presencia del rearrreglo por dos instituciones diferentes. En su momento nos hizo pensar que, la frecuencia tan elevada de este rearrreglo génico en nuestra población podría explicar el por qué tenemos una frecuencia tan elevada de LLA en niños menores de 1 año, que es el grupo de edad, donde más frecuentemente se reporta este rearrreglo. Sin embargo, en un estudio que incluyó 282 pacientes con LLA de ocho hospitales Públicos de la Cd de México; estos resultados no pudieron replicarse.<sup>14</sup> La frecuencia de los rearrreglos génicos asociados con MLL no fue mayor al 2%, a pesar de que la frecuencia fue mayor en los menores de un año, dicha frecuencia no alcanzó los niveles tan elevados, previamente reportados. Lo que sí se pudo constatar en ese estudio fue que la frecuencia de los rearrreglos génicos, más frecuentemente reportados, *ETV6-RUNX1*, *TCF3-PBX1*, *BCR-ABL1* y los asociados con *MLL*, todos juntos su frecuencia no pudo superar al 20%, mientras que por ejemplo en los EUA estos rearrreglos génicos representan el 32% de todos los rearrreglos génicos identificables.<sup>15</sup> Cabe la pena destacar que la fre-

cuencia del *ETV6-RUNX1* que es un rearrreglo que se asocia con el buen pronóstico en niños con LLA y que por lo general se encuentra entre el 20 y 25% de la población con LLA. En nuestro estudio sólo se pudo identificar en un porcentaje del 7.4%. Un dato más del por qué debemos tener una mortalidad más elevada en nuestros niños con LLA. Con esto en mente, durante el año 2010 el primer grupo encaminado inicialmente a identificar las causas de las leucemias, ahora tenía dos objetivos más. Uno fue el de identificar cuáles son los rearrreglos génicos más frecuentes en la población infantil de la Ciudad de México, asociar esto con la mayor incidencia de la enfermedad. Pero también por el otro lado se añadió el objetivo de identificar los factores genéticos que potencialmente están provocando que los niños mexicanos con LLA tengan una mayor mortalidad. Gracias a los apoyos otorgados por el CONACYT y la oportunidad que nos dio la Agrupación Mexicana para el Estudio de la Hematología de difundir nuestros resultados, se han podido llevar a cabo diferentes estudios para identificar biomarcadores que predigan la mortalidad temprana en niños con LLA. Durante el año 2016 se pudo publicar un suplemento en la Revista Archives of Medical Research, la revista Mexicana con el mayor factor de impacto en toda Latino América. Los resultados que se han reportado hasta el momento muestran que la presencia del polimorfismo \*3A del gen de la Tiopurina Metil-Transferasa fue el más frecuente en nuestros pacientes, lo cual es consistente con otras poblaciones Hispánicas.<sup>16</sup> Los polimorfismos de *ARID5B* han sido identificados con mayor frecuencia entre los pacientes Mexicanos con LLA, lo cual es consistente con lo reportado en población Hispana y de hecho relacionada con la mayor

incidencia de este padecimiento.<sup>17</sup>

Sobre el pronóstico de los niños con LLA se han identificado alteraciones en la expresión de genes como *BLVRB*, *ZCCHC7*, *PAX5*, *EBF1*, *TMOD1* y *BLNK* entre los niños Mexicanos con LLA que recaen tempranamente.<sup>18</sup> En otro estudio encontramos que en los pacientes negativos a los principales rearrreglos génicos (*ETV6-RUNX1*, *TCF3-PBX1*, *BCR-ABL1* y los asociados con *MLL*), el 58% de los casos fueron hiperdiploides y 33% de los casos mostraron una delección 9p, además de deleciones de *CDKN2A/B* e *IKZF1*.<sup>19</sup> En otro estudio que llevamos a cabo en colaboración con el grupo de la Dra. Rosana Pelayo se identificó que los niños con LLA clasificados como riesgo estándar tenían una mayor frecuencia de células troncales y progenitoras hematopoyéticas (HSPC, por sus siglas en inglés) en comparación con los niños con LLA de alto riesgo.<sup>20</sup> Aparte de los factores genéticos hemos buscado si algunas variables clínicas como la desnutrición podrían estar influyendo en la mayor mortalidad temprana de los niños con LLA, en uno de los estudios más grandes a nivel mundial, que realizamos en ocho Hospitales Públicos, en dicho estudio no se encontró que la desnutrición de manera global influyera sobre la mortalidad temprana en los niños con LLA, pero se observó cierto efecto en los niños con LLA de riesgo alto, en especial al año posterior al diagnóstico [Hazard Ratio (HR)= 2.1; IC 95%: 1.08-4.01].

Hemos venido trabajando sobre la otra parte de la epidemiología, la parte analítica tratado de identificar las causas de las leucemias en niños mexicanos. Hemos argumentado a favor de una hipótesis de que la leucemia en niños es resultado de la interacción de tres factores, la susceptibilidad individual, la expo-

sición ambiental y dicha interacción debe ocurrir en un tiempo que denominamos vulnerable.<sup>21</sup> Hemos empezado a probar dicho modelo en el estudio de niños con síndrome de Down, quienes tienen un riesgo muy elevado de contraer leucemias durante la niñez.<sup>22</sup> Con esto fuimos el primer grupo en el mundo en demostrar la participación de factores ambientales en el desarrollo de la leucemia aguda en niños con síndrome de Down,<sup>23</sup> también en estos niños se incrementa el riesgo de desarrollar leucemia aguda, cuando se enfrentan a una gran exposición de campos electro magnéticos de extremadamente baja frecuencia,<sup>24</sup> pero no sólo eso hemos mostrado lo anterior, sino que también los niños con infecciones severas, en especial los niños mayores de 6 años tienen un mayor riesgo de desarrollar leucemia, en especial la LLA.<sup>25</sup> Sin embargo, no hemos podido identificar un agente viral que esté relacionado con la LLA, hemos ya estudiado al EBV, HCMV, HHV6, HHV7, HTLV1 y el MMTV-LV,<sup>26</sup> estos estudios los ha llevado a cabo el grupo del Dr. Ezequiel Fuentes-Pananá. Hemos desarrollado un índice para medir el grado de exposición a cancerígenos en el ambiente de trabajo, lo que observamos es que en la medida que había mayor exposición a sustancias cancerígenas se incrementaba el riesgo de desarrollar leucemia aguda;<sup>27</sup> no obstante, dicho hallazgo no lo pudimos corroborar en lactantes con leucemia aguda.<sup>28</sup> Los estudios continúan, nuestro grupo a partir del año 2012 es miembro del CLIC (*Childhood Leukemia International Consortium*), adoptando a partir de ese momento el nombre de *Mexican Inter-institutional Group for the identification of the Causes of Childhood Leukemia* (MIGIC-CL), nuestro estudio ha alcanzado una de las calificaciones más altas en cuánto al diseño que se ha

implementado.<sup>29</sup> Si bien hasta el momento es sólo un nombre que identifica el esfuerzo que hematólogos, oncólogos, epidemiólogos, biólogos celulares, virólogos y biólogos moleculares para tratar de entender la leucemia en niños mexicanos. Es un ejemplo que en México, los grupos de investigación podemos poner de acuerdo para tratar de explicar un fenómeno tan complejo como es el origen de las leucemias en niños. Hasta ahora el mayor esfuerzo lo hemos hecho sobre los niños con LLA, tenemos una gran tarea que llevar a cabo en los niños con LMA porque dramáticamente en los últimos cinco hemos empezado a observar un incremento en la frecuencia de este padecimiento,<sup>30</sup> el cual a nivel mundial tiene un pronóstico muy reservado. En el mundo se ha observado que hasta que los grupos de investigación se pusieron de acuerdo se logró bajar la mortalidad del niño con cáncer, esperamos que este esfuerzo incipiente se pueda seguir fortaleciendo en México y sin duda la AMEH tiene un lugar preponderante para que esto se pueda alcanzar. A final de cuentas el objetivo central que buscamos los grupos de investigación en México que abordamos el tema de las leucemias agudas, es lograr prevenir el desarrollo de la enfermedad y lograr disminuir la mortalidad por este tipo de padecimientos.

## REFERENCIAS

1. Juárez-Ocaña S, Mejía-Aranguré JM, Rendón-Macías ME, Kauffman-Nieves A, Yamamoto-Kimura LT, Fajardo-Gutiérrez A. [Trends of 6 primary causes of mortality in Mexican children in 1971-2000. Epidemiologic transition in children]. *Gac Med Mex*. 2003;139(4):325-36.
2. Principales causas de mortalidad en niños. Disponible en: [http://www.dgfs.salud.gob.mx/contenidos/](http://www.dgfs.salud.gob.mx/contenidos/sinais/e_mortalidadgeneral.html)

sinais/e\_mortalidadgeneral.html. Accesado: 22 febrero 2018.

3. Mejía Aranguré JM, Flores Aguilar H, Juárez Muñoz I, Vázquez Langle J, Games Eternod J, Pérez Saldívar ML, Ortega Alvarez MC, Rendón Macías ME, Gutiérrez AF. [Age of onset of different malignant tumors in childhood]. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc* 2005;43(1):25-37.
4. Gore JM. Acute leukemias. *JAAPA* 2014; 27(5):47-8.
5. Chatenoud L, Bertuccio P, Bosetti C, Levi F, Negri E, La Vecchia C. Childhood cancer mortality in America, Asia, and Oceania, 1970 through 2007. *Cancer* 2010;116(21):5063-74.
6. Escamilla-Santiago RA, Narro-Robles J, Fajardo-Gutiérrez A, Rascón-Pacheco RA, López-Cervantes M. [Trends of cancer mortality rates in children and adolescents by level of marginalization in Mexico (1990-2009)]. *Salud Pública Mex* 2012;54(6):587-94.
7. Curado MP, Pontes T, Guerra-Yi ME, Cancela Mde C. Leukemia mortality Trends among children, adolescents, and young adults in Latin America. *Rev Panam Salud Publica* 2011;29(2):96-102.
8. Mejía-Aranguré JM, Fajardo-Gutiérrez A, Bernáldez-Ríos R, Farfán-Canto JM, Ortíz-Fernández A, Martínez-García MD. Incidence trends of acute leukemia among the children of Mexico City: 1982-1991. *Arch Med Res* 1996;27(2):223-7.
9. Mejía-Aranguré JM, Bonilla M, Lorenzana R, Juárez-Ocaña S, de Reyes G, Pérez-Saldívar ML, González-Miranda G, Bernáldez-Ríos R, Ortiz-Fernández A, Ortega-Alvarez M, Martínez-García Mdel C, Fajardo-Gutiérrez A. Incidence of leukemias in children from El Salvador and Mexico City between 1996 and 2000: population-based data. *BMC Cancer* 2005;5:33.
10. Fajardo-Gutiérrez A, Juárez-Ocaña S, González-Miranda G, Palma-Padilla V, Carreón-Cruz R, Ortega-Alvarez MC, Mejía-Aranguré JM. Incidence of cancer in children residing in ten jurisdictions of the Mexican Republic: importance of the Cancer registry (a population-based study). *BMC Cancer* 2007;7:68.

11. Pérez-Saldivar ML, Fajardo-Gutiérrez A, Bernáldez-Ríos R, Martínez-Avalos A, Medina-Sanson A, Espinosa-Hernández L, Flores-Chapa Jde D, Amador-Sánchez R, Peñaloza-González JG, Alvarez-Rodríguez FJ, Bolea-Murga V, Flores-Lujano J, Rodríguez-Zepeda Mdel C, Rivera-Luna R, Dorantes-Acosta EM, Jiménez-Hernández E, Alvarado-Ibarra M, Velázquez-Aviña MM, Torres-Nava JR, Duarte-Rodríguez DA, Paredes-Aguilera R, Del Campo-Martínez Mde L, Cárdenas-Cardos R, Alamilla-Galicia PH, Bekker-Méndez VC, Ortega-Alvarez MC, Mejía-Arangure JM. Childhood acute leukemias are frequent in Mexico City: descriptive epidemiology. *BMC Cancer* 2011;11:355.
12. Tomizawa D. Recent progress in the treatment of infant acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Int* 2015;57(5):811-9.
13. Daniel-Cravioto A, Gonzalez-Bonilla CR, Mejía-Arangure JM, Perez-Saldivar ML, Fajardo-Gutierrez A, Jimenez-Hernandez E, Hernandez-Serrano M, Bekker-Mendez VC. Genetic rearrangement MLL/AF4 is most frequent in children with acute lymphoblastic leukemias in Mexico City. *Leuk Lymphoma* 2009;50(8):1352-60.
14. Bekker-Méndez VC, Miranda-Peralta E, Núñez-Enríquez JC, Olarte-Carrillo I, Guerra-Castillo FX, Pompa-Mera EN, Ocaña-Mondragón A, Rangel-López A, Bernáldez-Ríos R, Medina-Sanson A, Jiménez-Hernández E, Amador-Sánchez R, Peñaloza-González JG, de Diego Flores-Chapa J, Fajardo-Gutiérrez A, Flores-Lujano J, Rodríguez-Zepeda Mdel C, Dorantes-Acosta EM, Bolea-Murga V, Núñez-Villegas N, Velázquez-Aviña MM, Torres-Nava JR, Reyes-Zepeda NC, González-Bonilla C, Mejía-Aranguré JM. Prevalence of gene rearrangements in Mexican children with acute lymphoblastic leukemia: a population study-report from the Mexican Interinstitutional Group for the identification of the causes of childhood leukemia. *Biomed Res Int* 2014;2014:210560.
15. Pui CH, Mullighan CG, Evans WE, Relling MV. Pediatric acute lymphoblastic leukemia: where are we going and how do we get there? *Blood* 2012;120(6):1165-74.
16. Jiménez-Morales S, Ramírez-Florencio M, Mejía-Aranguré JM, Núñez-Enríquez JC, Bekker-Mendez C, Torres-Escalante JL, Flores-Lujano J, Jiménez-Hernández E, Del Carmen Rodríguez-Zepeda M, Leal YA, González-Montalvo PM, Pantoja-Guillen F, Peñaloza-Gonzalez JG, Gutiérrez-Juárez EI, Núñez-Villegas NN, Pérez-Saldivar ML, Guerra-Castillo FX, Flores-Villegas LV, Ramos-Cervantes MT, Fragoso JM, García-Escalante MG, Del Carmen Pinto-Escalante D, Ramírez-Bello J, Hidalgo-Miranda A. Analysis of Thiopurine S-Methyltransferase Deficient Alleles in Acute Lymphoblastic Leukemia Patients in Mexican Patients. *Arch Med Res* 2016;47(8):615-622.
17. Bekker-Méndez VC, Núñez-Enríquez JC, Torres Escalante JL, Alvarez-Olmos E, González-Montalvo PM, Jiménez-Hernández E, Sansón AM, Leal YA, Ramos-Cervantes MT, Guerra-Castillo FX, Ortiz-Maganda MP, Flores-Lujano J, Pérez-Saldivar ML, Velázquez-Aviña MM, Bolea-Murga V, Torres-Nava JR, Amador-Sanchez R, Solis-Labastida KA, Ramírez-Bello J, Fragoso JM, Mejía-Aranguré JM; MIGICCL. ARI-D5B, CEBPE and PIP4K2A Germline Genetic Polymorphisms and Risk of Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia in Mexican Patients: A MIGICCL Study. *Arch Med Res* 2016;47(8):623-628.
18. Núñez-Enríquez JC, Bárcenas-López DA, Hidalgo-Miranda A, Jiménez-Hernández E, Bekker-Méndez VC, Flores-Lujano J, Solis-Labastida KA, Martínez-Morales GB, Sánchez-Muñoz F, Espinoza-Hernández LE, Velázquez-Aviña MM, Merino-Pasaye LE, García Velázquez AJ, Pérez-Saldivar ML, Mojica-Espinoza R, Ramírez-Bello J, Jiménez-Morales S, Mejía-Aranguré JM; MIGICCL. Gene Expression Profiling of Acute Lymphoblastic Leukemia in Children with Very Early Relapse. *Arch Med Res* 2016;47(8):644-655.
19. Rosales-Rodríguez B, Fernández-Ramírez F, Núñez-Enríquez JC, Velázquez-Wong AC, Medina-Sansón A, Jiménez-Hernández E, Flores-Lujano J, Peñaloza-González JG, Espinosa-Elizondo RM, Pérez-Saldivar ML, Torres-Nava JR, Martín-Trejo JA, Martínez-Morales GB, Bekker-Méndez VC, Mejía-Aranguré JM, Rosas-Vargas H. Copy Number Alterations Associated with Acute Lymphoblastic Leukemia in Mexican Children. A report from The Mexican Inter-Institutional Group for the identification of the causes of childhood leukemia. *Arch Med Res* 2016;47(8):706-711.
20. Balandrán JC, Vadillo E, Dozal D, Reyes-López A, Sandoval-Cabrera A, Laffont-Ortiz MD, Prieto-Chávez JL, Vilchis-Ordoñez A, Quintela-Núñez Del Prado H, Mayani H, Núñez-Enríquez JC, Mejía-Aranguré JM, López-Martínez B, Jiménez-Hernández E, Pelayo R. Analysis of Normal Hematopoietic Stem and Progenitor Cell Contents in Childhood Acute Leukemia Bone Marrow. *Arch Med Res* 2016;47(8):629-643.
21. Mejía-Aranguré J.M. (2016) Model for the Origin of Acute Leukemias in Children: Interaction of Three Factors—Susceptibility, Exposure, and Window of Vulnerability. In: Mejía-Aranguré J. (eds) *Etiology of Acute Leukemias in Children*. Springer, Cham.
22. Ross JA, Spector LG, Robison LL, Olschan AF. Epidemiology of leukemia in children with Down syndrome. *Pediatr Blood Cancer* 2005 Jan;44(1):8-12.
23. Mejía-Aranguré JM, Fajardo-Gutiérrez A, Flores-Aguilar H, Martínez-García MC, Salamanca-Gómez F, Palma-Padilla V, Paredes-Aguilera R, Bernáldez-Ríos R, Ortiz-Fernández A, Martínez-Avalos A, Gorodezky C. Environmental factors contributing to the development of childhood leukemia in children with Down's syndrome. *Leukemia* 2003;17(9):1905-7.
24. Mejía-Arangure JM, Fajardo-Gutiérrez A, Perez-Saldivar ML, Gorodezky C, Martinez-Avalos A, Romero-Guzman L, Campo-Martinez MA, Flores-Lujano J, Salamanca-Gomez F, Velasquez-Perez L. Magnetic fields and acute leukemia in children with Down syndrome. *Epidemiology* 2007;18(1):158-61.



25. Flores-Lujano J, Perez-Saldivar ML, Fuentes-Pananá EM, Gorodezky C, Bernaldez-Rios R, Del Campo-Martinez MA, Martinez-Avalos A, Medina-Sanson A, Paredes-Aguilera R, De Diego-Flores Chapa J, Bolea-Murga V, Rodriguez-Zepeda MC, Rivera-Luna R, Palomo-Colli MA, Romero-Guzman L, Perez-Vera P, Alvarado-Ibarra M, Salamanca-Gómez F, Fajardo-Gutierrez A, Mejía-Aranguré JM. Breastfeeding and early infection in the aetiology of childhood leukaemia in Down syndrome. *Br J Cancer* 2009;101(5):860-4.
26. Morales-Sánchez A, Pompa-Mera EN, Fajardo-Gutiérrez A, Alvarez-Rodríguez FJ, Bekker-Méndez VC, Flores-Chapa Jde D, Flores-Lujano J, Jiménez-Hernández E, Peñaloza-González JG, Rodríguez-Zepeda MC, Torres-Nava JR, Velázquez-Aviña MM, Amador-Sánchez R, Alvarado-Ibarra M, Reyes-Zepeda N, Espinosa-Elizondo RM, Pérez-Saldivar ML, Núñez-Enríquez JC, Mejía-Aranguré JM, Fuentes-Pananá EM. EBV, HCMV, HHV6, and HHV7 screening in bone marrow samples from children with acute lymphoblastic leukemia. *Biomed Res Int* 2014;2014:548097.
27. Perez-Saldivar ML, Ortega-Alvarez MC, Fajardo-Gutiérrez A, Bernaldez-Rios R, Del Campo-Martinez Mde L, Medina-Sanson A, Palomo-Colli MA, Paredes-Aguilera R, Martínez-Avalos A, Borja-Aburto VH, Rodríguez-Rivera Mde J, Vargas-García VM, Zarco-Contreras J, Flores-Lujano J, Mejía-Aranguré JM. Father's occupational exposure to carcinogenic agents and childhood acute leukemia: a new method to assess exposure (a case-control study). *BMC Cancer* 2008;8:7.
28. Pérez-Saldivar ML, Fajardo-Gutiérrez A, Sierra-Ramírez JA, Núñez-Villegas N, Pérez-Lorenzana H, Dorantes-Acosta EM, Román-Zepeda PF, Rodríguez-Zepeda MDC, González-Ulivarri JE, López-Santiago N, Martínez-Silva SI, Paredes-Aguilera R, Velázquez-Aviña MM, Flores-Lujano J, Jiménez-Hernández E, Núñez-Enríquez JC, Bekker-Méndez VC, Mejía-Aranguré JM; MIGICCL. Parental Exposure to Workplace Carcinogens and the Risk of Development of Acute Leukemia in Infants. Case-Control Study. *Arch Med Res* 2016;47(8):684-693.
29. Metayer C, Petridou E, Aranguré JM, Roman E, Schüz J, Magnani C, Mora AM, Mueller BA, de Oliveira MS, Dockerty JD, McCauley K, Lightfoot T, Hatzipantelis E, Rudant J, Flores-Lujano J, Kaatsch P, Miligi L, Wesseling C, Doody DR, Moschovi M; MIGICCL Group, Orsi L, Mattioli S, Selvin S, Kang AY, Clavel J. Parental Tobacco Smoking and Acute Myeloid Leukemia: The Childhood Leukemia International Consortium. *Am J Epidemiol* 2016;184(4):261-73.
30. Mejía-Aranguré JM, Núñez-Enríquez JC, Fajardo-Gutiérrez A, Rodríguez-Zepeda MD, Martín-Trejo JA, Duarte-Rodríguez DA, Medina-Sanson A, Flores-Lujano J, Jiménez-Hernández E, Núñez-Villegas NN, Pérez-Saldivar ML, Paredes-Aguilera R, Cárdenas-Cardós R, Flores-Chapa JD, Reyes-Zepeda NC, Flores-Villegas LV, Amador-Sánchez R, Torres-Nava JR, Bolea-Murga V, Espinosa-Elizondo RM, Peñaloza-González JG, Velázquez-Aviña MM, González-Bonilla C, Bekker-Méndez VC, Jiménez-Morales S, Martínez-Morales GB, Vargas HR, Rangel-López A. [Descriptive epidemiology of children with acute myeloid leukemia residing in Mexico City: a report from the Mexican Inter-Institutional Group for Identifying Childhood Leukemia Causes]. *Gac Med Mex* 2016;152(Suppl 2):66-77.

### Marcadores moleculares en LAM: trascendencia en el pronóstico

David Gómez-Almaguer

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

### Introducción

La leucemia mieloide aguda (LMA) o leucemia mieloblástica se caracteriza por la proliferación clonal de precursores mieloides con capacidad reducida de diferenciación, resultando en la acumulación de numerosas células inmaduras (blas-

tos) en la médula ósea y en sangre periférica.<sup>1,2</sup> Este trastorno maligno se produce como consecuencia de una serie de modificaciones genéticas en las células precursoras hematopoyéticas. Dichas alteraciones pueden surgir de novo o ser secundarias a la transformación de un desorden subyacente como lo son la mielodisplasia o el síndrome mieloproliferativo.<sup>1</sup>

### Epidemiología

En México, el 49% de las leucemias agudas corresponde a LMA, con un ligero predominio en mujeres (53%). La mediana de la edad al diagnóstico es de 43 años, siendo menor a lo reportado en la literatura mundial. Dentro de la clasificación morfológica Franco-Americana-Británica, el subtipo más frecuente en nuestro país es la leucemia promielocítica (35.5%), seguido del subtipo M2 (21.69 %).<sup>3</sup>

### Características citogenéticas y moleculares

La LMA se asocia con anomalías cromosómicas, incluyendo translocaciones, así como la ganancia o pérdida de cromosomas. En ocasiones, la presencia de translocaciones cromosómicas genera la fusión de genes quiméricos que en condiciones normales no se expresan en las células. Las translocaciones de mayor significado en la LMA incluyen la translocación (15;17) (q31;q22) de la LMA-M3 (promielocítica), que produce un gen quimérico (PML/RAR- $\alpha$ ) (promyelocytic leukemia/retinoid acid receptor alpha); la translocación (8;21) (q22;q22) de la LMA-M2, que produce el gen quimérico AML1/ETO (acute myelogenous leukemia/eight twenty one); y la translocación (9;11) (q22;q23).<sup>1,2</sup> Además, es frecuente la inversión del cromosoma 16, inv (16), sobre todo en la leucemia mielomonoblástica con eosinofilia (LMA-M4Eo). Las translocaciones

8;21 y 15;17 y la inv (16) se relacionan con un mejor pronóstico, con mayor probabilidad de lograr la remisión y una supervivencia más prolongada o curación definitiva.<sup>1,3,4</sup>

De forma adicional, existen alteraciones de moléculas claves en la regulación de la proliferación y diferenciación celular debido a la aparición de mutaciones puntuales o aberraciones en ciertos genes que

no se detectan en el cariotipo convencional. Dichas modificaciones confieren diferentes pronósticos a los pacientes que las presenten. En el **Cuadro 1** se describen las principales alteraciones cromosómicas

**Cuadro 1.** Alteraciones citogenéticas y moleculares de mayor impacto en LMA (continúa en la siguiente página)

Reordenamientos cromosómicos recurrentes en adultos con LMA en países desarrollados.			
Reordenamiento cromosómico	Frecuencia	Impacto clínico	
t(15;17); PML-RARA	5-13%	Presente en leucemia promielocítica aguda, pronóstico favorable al tratar con trióxido de arsénico y/o ATRA. Su frecuencia disminuye en edad avanzada. Mutaciones concurrentes: FLT3-ITD (35%); FLT3-TKD (15%); WT1 (15%).	
t(8;21); RUNX1-RUNX1T1	1-6%	Su frecuencia disminuye en edad avanzada. Riesgo favorable; la presencia de mutaciones en KIT confiere peor pronóstico. Mutaciones concurrentes: KIT (25%); NRAS (20%); RAD21, SMC1A, SMC3 (20%); ZBTB7A (20%). No se recomienda TCPH alogénica en RC1. Se recomienda monitorizar EMR con la fusión de RUNX1-RUNX1T1 por qRT-PCR en pacientes que alcancen remisión.	
inv(16); CBFβ-MYH11	1-6%	Su frecuencia disminuye en edad avanzada. Riesgo favorable; la presencia de +22 en cariotipo se asocia a mejor supervivencia libre de recaída. Mutaciones concurrentes: NRAS (40%); KIT (35%); FLT3-TKD (20%); KRAS (15%). No se recomienda TCPH alogénico en RC1. Se recomienda monitorizar EMR con la fusión de CBFβ-MYH11 por qRT-PCR.	
t(9;11); MLLT3-KMT2A	1%	Su frecuencia disminuye en edad avanzada y se asocia con neoplasias mieloides relacionadas a tratamiento. Riesgo intermedio; la aberración de MECOM (EVI1) se asocia a pronóstico pobre. Mutaciones concurrentes: NRAS (20%); FLT3-TKF (10%); FLT3-ITD (5%); expresión aberrante de MECOM (EVI1) en 40%.	
t(6;9); DEK-NUP214	1%	Pronóstico desfavorable. Mutaciones concurrentes: FLT3-ITD (70%); el uso de inhibidores de FLT3 debe considerarse en caso de estar mutado.	
inv(3); GATA2, MECOM	1%	Pronóstico muy pobre. Mutaciones concurrentes: NRAS (30%); PTPN11 (20%); SF3B1 (20%).	
Mutaciones genéticas en adultos con LMA en países desarrollados			
Mutación	Frecuencia global (LMA-CN)	Mecanismo	Impacto clínico
NPM1	25-30% (30-45%)	Componente nuclear	Grupo más amplio de LMA. Mutaciones asociadas: DNMT3A (50%); FLT3-ITD (40%). Pronóstico favorable en pacientes sin mutaciones en FLT3-ITD y no se recomienda trasplante alogénico en RC1. Los pacientes <60 años con esta mutación se benefician de quimioterapia intensiva convencional. Se recomienda la monitorización de EMR con niveles de NPM1 para predecir supervivencia.

**Cuadro 1.** Alteraciones citogenéticas y moleculares de mayor impacto en LMA (continuación)

Mutaciones genéticas en adultos con LMA en países desarrollados			
Mutación	Frecuencia global (LMA-CN)	Mecanismo	Impacto clínico
DNMT3A	15-30% (34%)	Metilación del ADN de novo	Mayor frecuencia en adultos mayores. Mal pronóstico en pacientes con mutación DNMT3A, NPM1 y FLT3-ITD. Los niveles de DNMT3A no son predictivos del pronóstico y no se recomienda su medición.
FLT3-ITD	20% (28-34%)	Receptor de tirosina quinasa, ligando para Flt3	Su frecuencia disminuye en edades avanzadas. Se asocia a mutaciones en NPM1, t(15;17) y t(6;9). El pronóstico en pacientes con NPM1 mutado es favorable, y desfavorable cuando la proporción alélica de ITD es alta. Este último grupo de pacientes se beneficia de TCPH alogénico. Útil el uso de TKIs contra FLT3. La midostaurina combinada con quimioterapia intensiva promueve la supervivencia en adultos jóvenes.
FLT3-TKD	7-8% (11-14%)	Receptor de tirosina quinasa, ligando para Flt3	Asociado con inv(16); t(15;17) y mutaciones en NPM1. El pronóstico no está bien definido. El uso de midostaurina en combinación con quimioterapia intensiva promueve la supervivencia en adultos jóvenes.
CEBPA (mutación de ambos alelos)	1-5% (10-18%)	Factor de transcripción hematopoyético	Su frecuencia disminuye con la edad avanzada. Se asocia a mutaciones en GATA2, NRAS y WT1. Su pronóstico es más favorable. El trasplante alogénico o autólogo disminuye la supervivencia libre de recaída, beneficio en la supervivencia global.
ASXL1	5-18% (5-16%)	Regulación epigenética al interactuar con PRC2	Es más frecuente en adultos de mayor edad y en hombres. Pronóstico poco favorable; bajas tasas de remisión. Mutaciones asociadas: RUNX1 e IDH2. Se asocia a LMA secundaria a mielodisplasia.
N-RAS	15% (25%)	Proteína G asociada a receptor de tirosina quinasa	Se asocia a mutaciones de NPM1 y CEBPA. Pronóstico favorable.
KIT	<5% (20-30%)	Receptor tirosina quinasa para factores de células madre	Pronóstico desfavorable, útil el uso de TKIs (dasatinib).
RUNX1	5-20% (5-13%)	Factor de transcripción hematopoyético	Su aparición incrementa con la edad. Se asocia a LMA secundaria a mielodisplasia y al género masculino. Se asocia a resistencia a la terapia de inducción y a menor supervivencia.
TP53	5-20% (5-20%)	Gen supresor tumoral	Es más frecuente en edad avanzada. Su pronóstico es muy pobre. Se asocia con cariotipos complejos, monosomías, deleción del 5q y 7q, lo que disminuye aún más el pronóstico.

ASXL1, Additional sex comb like 1; ATRA, tretinoína; CBF, core-binding factor; CEBPA, CCAAT/enhancer-binding protein alpha; DEK, DEK Proto-Oncogene; DNMT3A, DNA methyl-transferase 3A; EMR, enfermedad mínima residual; FLT3-ITD, Fms-related tyrosine kinase 3-internal tandem duplications; FLT3-TKD, Fms-related tyrosine kinase 3-tyrosine kinase domain; IDH1/IDH2, Isocitrate dehydrogenase 1/Isocitrate dehydrogenase 2; KMT2A, Lysine Methyltransferase 2A; LMA, leucemia mieloide aguda; LMA-CN, pacientes con LMA y citogenética normal; MECOM, MDS1 and EVI1 complex locus protein; MLLT3, myeloid/lymphoid or mixed-lineage leukemia translocated to 3; MYH-11, myosin heavy chain 11; NPM1, nucleophosmin 1; NUP214, Nucleoporin 214; PML-RARA, promyelocytic leukemia/retinoic acid receptor alpha; PRC2, polycomb repressive complex 2; RC1, primera remisión completa; RUNX1, Runt-related transcription factor 1; RUNX1T1, RUNX1 Translocation Partner 1; TCPH, trasplante de células progenitoras; TET2, tet methylcytosine dioxygenase 2; TKIs, inhibidores de tirosina quinasa; TP53, tumour protein p53.

**Cuadro 2.** Procedimientos y/o estudios para pacientes con LMA

Estudios para establecer el diagnóstico	Biometría hemática completa y conteo diferencial
	Aspirado de médula ósea
	Biopsia de médula ósea
Análisis genético	Inmunofenotipificación
	Citogenética
	Cribado de mutaciones genéticas que incluyan NPM1, CEBPA, RUNX1, FLT3, TP53, ASXL1
Estudios adicionales al diagnóstico	Cribado de reordenamientos cromosómicos que incluyan genes como PML-RARA, CBF-MYH11, RUNX1-RUNX1T1, BCR-ABL1
	Antecedentes médicos y demográficos
	Antecedentes familiares
	Antecedentes de sangrado
	Estado funcional (ECOG)
	Análisis de comorbilidades
	Pruebas bioquímicas, Pruebas de coagulación y análisis de orina
	Prueba sérica de embarazo
	Pruebas para hepatitis A, B, C y VIH-1
	Radiografía de tórax, Electrocardiograma y Ecocardiograma
Punción lumbar	
Valorar la posible criopreservación celular	

y moleculares de acuerdo con la European Leukemia Net, incluyendo riesgo, frecuencia e impacto clínico.<sup>4-6</sup>

### Estudios iniciales

El diagnóstico de LMA requiere de la presencia de 20% o más blastos de origen mieloide en sangre periférica o en médula ósea. En el **Cuadro 2** se enlistan los estudios recomendados al momento del diagnóstico en pacientes con LMA en países desarrollados.<sup>4</sup>

Actualmente, el análisis citogenético se ha convertido en un componente fundamental en la evaluación inicial del paciente con LMA, ya que la presencia de alteraciones específicas determinan el pronóstico y tratamiento de la enfermedad.<sup>6</sup> Alrededor del 45% de los pacientes con LMA tienen cariotipos normales, en cuyo caso la presencia de ciertas mutaciones determinan el riesgo de recaída y supervivencia.

### Tratamiento

Los pacientes de edad avanzada, con ECOG disminuido y comorbilidades importantes presentan alta mortalidad relacionada al tratamiento. Estos pacientes deben recibir esquemas de baja intensidad como citarabina a dosis bajas o el uso de agentes hipometilantes, además del uso de medidas de soporte, o la participación en estudios clínicos experimentales.<sup>2,4</sup> Los pacientes con alto riesgo citogenético o molecular deben ser rápidamente considerados para ensayos clínicos o trasplante alogénico de células hematopoyéticas. Con la administración de 3 días de antraciclinas y 7 de citarabina (esquema "7+3") durante la inducción es posible alcanzar remisiones completas en 60 a 80% de los adultos jóvenes y 40 a 60% en edades más avanzadas.<sup>2</sup> La dosis recomendada de citarabina es de 100 a 200 mg/m<sup>2</sup> y la dosis de daunorrubicina no debe ser menor a 60 mg/m<sup>2</sup>. El uso de citarabina a dosis altas (> 1000 mg/m<sup>2</sup>) no se recomienda durante la

inducción, ya que no se ha encontrado evidencia de algún grupo de pacientes que se beneficie de ello y el riesgo de toxicidad es mayor.<sup>4</sup> La adición de un tercer agente al esquema de inducción como los inhibidores de FLT3 (midostaurina) en pacientes con esta mutación mejora la supervivencia libre de evento y la supervivencia global. La midostaurina ya ha sido aprobada por la FDA para el tratamiento de pacientes de reciente diagnóstico con mutaciones de FLT3.<sup>2,4</sup> Recientemente se ha revalorado y aprobado el uso de gemtuzumab ozogamicina, un anticuerpo monoclonal anti-CD33 unido a un agente citotóxico, reduce las recaídas y mejora la supervivencia global en pacientes con LMA que expresan CD33+ al combinarse con el esquema de inducción "7+3".<sup>1,2,4</sup> El uso de otros fármacos como la cladribina o el sorafenib han mostrado mejoría en la supervivencia en pacientes con LMA de novo al utilizarse junto con el "7+3".<sup>4</sup>



La LMA es actualmente la indicación más frecuente para trasplante alogénico en el mundo. El trasplante se recomienda generalmente cuando la incidencia estimada de recaída supera el 35-40%. En pacientes con riesgo desfavorable, el trasplante debe ser realizado tan pronto se alcance remisión completa y es la única opción curativa en pacientes con enfermedad refractaria.<sup>7</sup> En los pacientes con perfil genético favorable, el trasplante no es prioridad para la consolidación.<sup>4</sup>

### Conclusión

Queda claro que conocer el perfil de la enfermedad en detalle es muy importante para el futuro del paciente, no solo la citogenética es útil, en el futuro es altamente probable que el perfil molecular de mutaciones permita un uso racional del tratamiento con personalización del mismo. En el **Cuadro 2** queda claro lo complejo que en un mundo ideal se deben estudiar los pacientes. El reto en los países con recursos económicos limitados implica seleccionar adecuadamente un plan diagnóstico y terapéutico útil y real que permita, dentro de lo posible, la mayor efectividad al menor costo posible.

### REFERENCIAS

1. Jaime Pérez JC, Gómez Almaguer D. Hematología. Leucemia mieloblástica aguda. En La sangre y sus enfermedades. Cuarta edición. México: McGraw-Hill Interamericana Editores; 2015.
2. Döhner H, Weisdorf DJ, Bloomfield CD. Acute Myeloid Leukemia. *N Engl J Med*. 2015;373(12):1136-52.
3. Gómez-Almaguer D, Marcos-Ramírez ER, Montaña-Figueroa EH, Ruiz-Argüelles GJ, Best-Aguilera CR, López-Sánchez MD. Acute Leukemia Characteristics are Different Around the World: the Mexican Perspective. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2017;17(1):46-51.
4. Döhner H, Estey E, Grimwade D, Amadori S, Appelbaum FR, Büchner T, et al. Diagnosis and management of AML in adults: 2017 ELN recommendations from an international expert panel. *Blood* 2017; 129(4):424-447
5. Bullinger L, Döhner K, Döhner H. Genomics of Acute Myeloid Leukemia Diagnosis and Pathways. *J Clin Oncol*. 2017; 35(9):934-946
6. Medinger, M. and Passweg JR. Acute myeloid leukaemia genomics. *Br J Haematol*. 2017; 179(4):530-542
7. Flores-Jiménez JA, Zambrano-Velarde MÁ, Vega-Cortés D, Tovar-Rojas KG, Gutiérrez-Aguirre CH, Gómez-Almaguer D. Papel del trasplante de células progenitoras hematopoyéticas en la leucemia mieloide aguda. *Rev Hematol Mex* 2017; 18 (4)

### Citopenia(s) de significado indeterminado

*Joseph Xavier López-Karpovitch*  
Hospital Ángeles del Pedregal,  
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán,  
Ciudad de México.

Es del conocimiento de los hematólogos que la anemia se asocia con la senescencia y se considera relevante cuando esta tiene traducción clínica. La Organización Mundial de la Salud (OMS) establece que las cifras de hemoglobina menores de 13 g/dL en hombres y 12 g/dL mujeres definen anemia.<sup>1</sup> Estos valores de corte deben tomarse con reserva ya que la cifra de hemoglobina cambia de acuerdo a la altitud.<sup>2</sup> Un estudio epidemiológico estadounidense practicado en población abierta reveló que la frecuencia de anemia en hombres y mujeres > 65 años fue de 11% y 10.2%, respectivamente y la frecuencia de anemia alcanzó 20% en personas > 85 años.<sup>3</sup> Lo destacable del estudio fue que, después de practicar pruebas de laboratorio básicas, en el 34% de la población no se logró identificar la causa de la anemia.<sup>3</sup> Se acepta que el envejecimiento es

un proceso normal en el humano y la anemia ¿también? La anemia y otras citopenias inexplicables del anciano han llevado a investigar la hematopoyesis en la senectud con técnicas variadas y sofisticadas que incluyen biología molecular y usando como modelo los síndromes mielodisplásicos (SMD).<sup>4,5</sup> Estos estudios han identificado numerosos cambios que incluyen la disminución en la producción de eritrocitos y linfocitos, así como incremento en la producción de células mieloides. Los cambios en el potencial hematopoyético (eritroide/ linfoide a mieloide) están asociados con alteraciones de la médula ósea como disminución en la abundancia celular, concentraciones alteradas de citocinas y modificaciones del microambiente inductivo hematopoyético (MIH).<sup>4,6</sup> Interesante es el hallazgo que las células tronco hematopoyéticas (CTH) están aumentadas en número, al parecer como mecanismo compensatorio a la baja cantidad de células en médula ósea. También se ha encontrado que el envejecimiento se asocia con cambios en la concentración de citocinas en médula ósea, en la composición de los elementos constitutivos del MIH y quizá el concepto más importante la identificación de CTH envejecidas.<sup>4,5</sup> Uno de los fenómenos moleculares más conocidos asociados con la disminución de la hematopoyesis es el desgaste del telómero en las CTH senescentes como sucede también en los SMD. Interesante, estos cambios son cualitativamente semejantes a los que ocurren en los SMD con la diferencia que en la hematopoyesis senescente los cambios no se reflejan con el mismo grado de citopenia que en los SMD.<sup>4,5</sup> Los criterios actuales de la OMS para el diagnóstico de los SMD incluyen: presencia de una o más citopenias o cambios displásicos en >10 % en una o más líneas

hematológicas, mieloblastos entre 5% a 19% y anomalías cromosómicas recurrentes asociadas a SMD. Por aquellos adultos mayores sanos, sin citopenias, que presentan displasia y por los individuos con citopenias inexplicables, con o sin mutaciones clonales, y que no cumplen con criterios diagnósticos de SMD, se han acuñado los siguientes acrónimos en inglés: *idiopathic dysplasia of undetermined significance* (IDUS; displasia idiopática de significado indeterminado), *idiopathic cytopenias of undetermined significance* (ICUS; citopenias idiopáticas de significado indeterminado), *clonal hematopoiesis of indeterminate potential* (CHIP; hematopoyesis clonal de potencial indeterminado) o *age-related clonal hematopoiesis* (ARCH; hematopoyesis clonal relacionada a la edad) y *clonal cytopenias of undetermined significance* (CCUS; citopenias clonales de significado indeterminado).<sup>4</sup>

**IDUS.** Personas sanas > 65 años con displasia < 10% en médula ósea, sin citopenias y anomalías citogenéticas.

**ICUS.** Individuos con citopenia que permanece inexplicable a pesar de evaluación exhaustiva incluyendo examen de médula ósea. Por definición no tienen anomalías citogenéticas o por que los estudios de clonalidad no se practicaron. La evolución en estas personas es variable; en algunas las citopenias desaparecen y otros individuos progresan a SMD.

**CHIP y ARCH.** No es requisito las citopenias. La displasia puede estar presente y de ser así < 10%. La mutación clonal es indispensable pero sin cumplir criterios de la OMS. Esta categoría es frecuente en ancianos. La probabilidad estadística de transformación a SMD o LMA es de 0.5% a 1% por año y es motivo de investigación la alta mortalidad asociada con enfermedad cardiovascular.

**CCUS.** Se requiere tanto las citope-

nias como las mutaciones clonales en uno o varios genes asociados con SMD y LMA. La presencia o ausencia de displasia es al parecer irrelevante. Esta categoría puede ser considerada un subtipo de CHIP con mayor riesgo de progresión a neoplasia maligna hematológica.

Estos acrónimos permiten asignar a los individuos con citopenias, displasia y mutaciones clonales su riesgo de transformación a SMD y LMA y lo más importante si requieren o no tratamiento. Quizá algunos pacientes con diagnóstico de SMD de riesgo muy bajo o bajo que responden a inmunosupresión corresponden a casos con ICUS. Los casos con una mutación, con citopenia mínima o sin citopenia y con mutaciones en TET2 y DNMT3A favorecen el diagnóstico de CHIP mientras que aquellos con múltiples mutaciones, citopenias en particular progresivas y con mutaciones en U2AF1 y TP53 se inclinan a SMD. El resultado negativo en un panel mutacional bien diseñado no excluye el diagnóstico de SMD pero lo hace remoto.<sup>4</sup> En los individuos con IDUS e ICUS se recomienda vigilancia anual y semestral en los casos con CHIP y CCUS.

Los paneles genómicos han permitido identificar múltiples mutaciones y estudios en población abierta informan que en alrededor del 10% de las personas >70 años se han encontrado mutaciones.<sup>7,8</sup> Esto sugiere que la senectud se asocia no solo con citopenias y displasia también con mutaciones clonales. El envejecimiento es un proceso biológico normal y en el presente escrito se ha puesto especial cuidado en evitar etiquetar a IDUS, ICUS, CHIP o ARCH y CCUS como procesos mórbidos. Se requieren de manera pronta estudios de la evolución natural de individuos con estos acrónimos para esclarecer si estos son enfermedades o bien procesos biológicos normales. La

esperanza de vida en México en 1930 era de 34 años y en 2010 de 75 años (INEGI). Este incremento en la longevidad es multifactorial y está dado por avances en el conocimiento que inciden en diagnósticos precisos y en particular en intervenciones terapéuticas oportunas, así como en las medidas preventivas.

## REFERENCIAS

1. Beutler E, Waalen J. The definition of anemia: what is the lower limit of normal of the blood hemoglobin concentration? *Blood* 2006;107:1747-1750.
2. Ruíz-Argüelles GJ, Sánchez-Medal L, Loria A, et al. Red cell indices in normal adults residing at altitudes from sea level to 2670 meters.
3. Guralnik JM, Eisenstaedt RS, Ferruci L, et al. Prevalence of anemia in persons 65 years and older in the United States: evidence for a high rate of unexplained anemia. *Blood* 2004;104:2263-2268.
4. Steensma DP. New challenges in evaluating anemia in older persons in the era of molecular testing. *Hematology* 2016:67-73.
5. Chung SS, Park CY. Aging, hematopoiesis, and the myelodysplastic syndromes. *Hematology* 2017:73-78.
6. Flores-Figueroa E, Arana-Trejo RM, Gutiérrez-Espindola G, et al. Mesenchymal stem cells in myelodysplastic syndromes. Phenotypic and cytogenetic characterization. *Leuk Res* 2005;29:215-224.
7. Jaiswal S, Fontanillas P, Flannick J, et al. Age-related clonal hematopoiesis associated with adverse outcomes. *N Engl J Med* 2014;371:2488-2498.
8. Genovese G, Köhler AK, Rose SA et al. Clonal hematopoiesis and cancer risk in blood derived DNA sequence. *N Engl J Med* 2014;371:2477-2487.

### Seguridad transfusional: ¿cuál es el reto para garantizarla?

Sergio Arturo Sánchez-Guerrero  
 Banco de Sangre, Instituto Nacional de Cancerología, Ciudad de México.

Si bien la seguridad de la sangre se ha incrementado de manera significativa e inobjetable en los últimos años a nivel nacional y mundial, el tan preciado y anhelado “riesgo cero” se ha convertido en una quimera debido, principalmente, a las denominadas enfermedades emergentes pero, también, a los inevitables períodos de ventana atribuibles a las pruebas empleadas para la detección de agentes infecciosos transmisibles por la vía transfusional.<sup>1</sup>

Con el advenimiento de la tecnología para la inactivación de patógenos en los productos sanguíneos se ha dado un paso adicional para mejorar dicha seguridad. Sin embargo, existe la limitante de los costos y la disponibilidad de dicha tecnología, además de que no se ha podido emplear debidamente para inactivar los concentrados de eritrocitos, aún.<sup>2</sup>

En México ha habido dos estudios que han intentado estimar el riesgo residual de la sangre transfundida

en nuestro país.<sup>3,4</sup> En ambos, la conclusión es que la seguridad transfusional en México es unas diez veces menor que en los países industrializados. Por lo tanto, surge la siguiente pregunta:

¿Qué debemos hacer para incrementar la seguridad de la sangre y del acto transfusional en nuestro país? Como consecuencia de esta pregunta, ¿cuáles serían los principales retos a vencer?

En primer lugar, debemos reconocer que México es el país de la OCDE que destina la menor proporción del PIB a la salud, tal y como se muestra en la **Figura 1**.

En segundo lugar, no existe un Programa Nacional de Donación Altruista de Sangre que se esté llevando a cabo, lo que provoca que nuestro país sea el último dentro de toda la región panamericana en cuanto a la proporción de donantes altruistas de sangre (**Figura 2**).

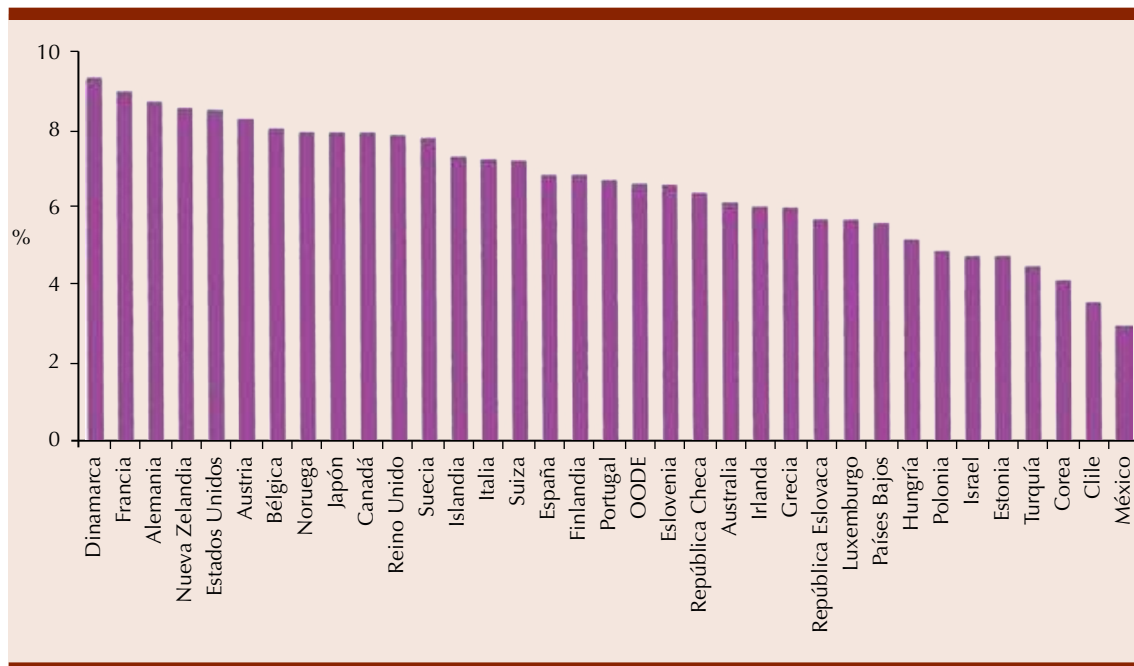
En tercer lugar, de acuerdo con los datos publicados por la OPS

durante el año 2013, el 1.5% de 1’363,330 unidades captadas a nivel nacional no fueron sometidas al escrutinio que exige la NOM-253-SSA1-2012 para identificar la presencia de un germen infeccioso capaz de ser transmitido por la vía transfusional.<sup>5</sup> Es, decir, un total de 20,450 unidades donadas no se sometieron completamente al escrutinio de agentes infecciosos.

En cuarto lugar, 13% de los 488 bancos que existen en el país no participaron en el programa externo del control de la calidad que realiza anualmente el Centro Nacional de la Transfusión Sanguínea (CNTS), esto es, un total de 64 bancos de sangre (**Figura 3**).

Ya en el Programa de acción específico: seguridad de la sangre y de las células troncales, elaborado por el CNTS se enumeraban los siguientes objetivos para el sexenio 2013-18:<sup>6</sup>

1. La institución del sistema de donación voluntaria, altruista y de repetición.



**Figura 1.** Gasto público en salud como porcentaje del PIB para los países de OCDE, 2011.

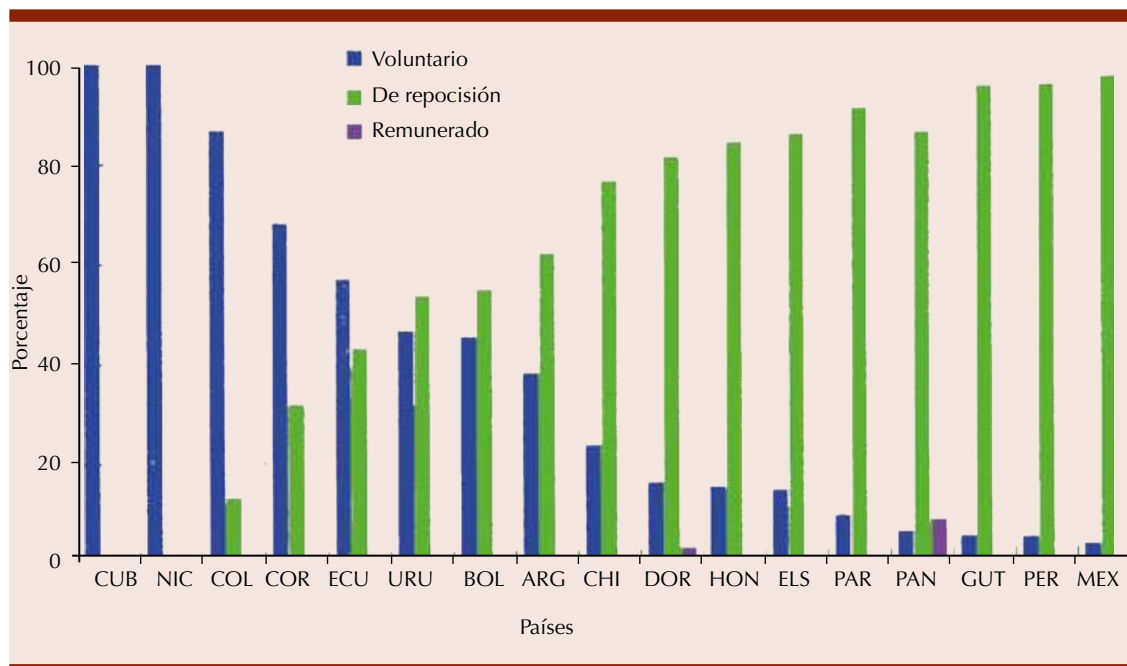


Figura 2. Porcentaje de colecta de sangre de mayor a menor por donaciones voluntarias, Latinoamérica 2013.

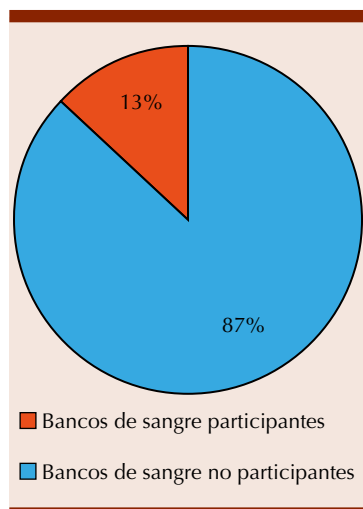


Figura 3. Porcentaje de participación en la evaluación de control de calidad externo en serología lote 051/2017-1.

2. Impulsar la regionalización de los servicios de sangre del Sistema Nacional de Salud.
3. La creación y operación de un sistema de biovigilancia.

En este mismo Programa de acción específico: seguridad de la sangre y de las células troncales, se establecían las siguientes metas (no cumplidas):

1. Que, al menos, un 20% de las unidades de sangre captadas a nivel nacional provenga de donantes voluntarios, no remunerados.
2. Que el 100% de los servicios de sangre estén regionalizados.
3. Que el 100% de las unidades de sangre captadas por el Sistema Nacional de Salud sean tamizadas para el VIH, VHB, VHC, sífilis y enfermedad de Chagas.
4. Que el 100% de los servicios de sangre que realizan pruebas de serología infecciosa y de inmunohematología participen en las evaluaciones externas del desempeño.

Ahora bien, en cuanto al aspecto institucional, cada banco de sangre deberá contar con su

Comité transfusional que avale las políticas y lineamientos sobre las cuales se apoye el propio banco de sangre para su adecuada operación, entre otras cosas: las guías transfusionales, sistemas de gestión de la calidad, auditorías transfusionales y programas de capacitación al personal que ahí labora para que la cadena transfusional se fortalezca de manera constante.

En conclusión, no me queda la menor duda que, para incrementar la seguridad transfusional, el principal reto para garantizarla será la voluntad política de nuestras autoridades sanitarias para cumplir eficazmente con su tarea. Una vez que veamos que esto se cumple cabalmente por quienes deberían liderarnos, estaremos en la posibilidad de seguir su ejemplo y encomienda aun sin la figura de un ente encargado de realizar la verificación sanitaria (quien tampoco realiza la labor que debería).



## REFERENCIAS

1. Stramer SL. (editor). Blood safety in the new millenium. American Association of Blood Banks. Bethesda, 2001.
2. Rico S, Stassinopoulos A, Prowse CV. Inactivación de patógenos de hemocomponentes. En: Medicina transfusional. Alfredo Radillo (editor). Editorial Prado. Ciudad de México. Tercera edición. 2017:727-54.
3. Vázquez-Flores JA, Valiente-Banuet L, Marín y López RA y Sánchez-Guerrero SA. Safety of the blood supply in Mexico from 1999 to 2003. Rev Invest Clín 2006;58:101-8.
4. Rojo-Medina J. Blood safety in the XXI Century. Transfusion-transmitted infectious diseases. International and Mexican view. Gac Med Méx 2014;150:78-83.
5. OPS/OMS. Suministro de sangre para transfusiones en los países de Latinoamérica y del Caribe (2012 y 2013).
6. Comisión coordinadora de Institutos nacionales de salud y Hospitales de alta especialidad. Programa de acción específico: seguridad de la sangre y de las células troncales. 2013-18.

### La respuesta inmune en mieloma múltiple

Jorge Vela-Ojeda, Miriam A García-Ruiz Esparza

Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional La Raza, Ciudad de México.

El mieloma múltiple (MM) es una enfermedad que hasta el momento se considera incurable, sin embargo, en los últimos 15 años hemos sido testigos de avances importantes en la biología y tratamiento de esta enfermedad. Sin duda alguna, el conocimiento de la inmunología del cáncer y en particular de MM, ha permitido el advenimiento de nuevos tratamientos basados en la manipulación del sistema inmune, lo que ha dado lugar a mejorar la supervivencia en estos enfermos.

El MM se caracteriza por la presencia de defectos cualitativos y cuantitativos de la respuesta inmune, tanto humoral como celular, lo cual predispone a que los pacientes tengan mayor frecuencia de infecciones y respuesta antitumoral defectuosa.

### Respuesta inmune humoral y linfocitos B

La proteína M secretada por las células del mieloma no solamente puede ocasionar daño en órganos blanco como riñones y hueso, sino también es causa de producción disminuida de las inmunoglobulinas secretadas por las células plasmáticas normales, lo que se traduce en hipogammaglobulinemia policlonal adquirida, que explica en parte la predisposición a padecer infecciones.<sup>1</sup> Esta inmunodeficiencia humoral está presente en 80% de los pacientes al inicio de la enfermedad. Adicionalmente se han reportado alteraciones funcionales en las vías de activación del complemento en algunos pacientes con MM.

### Respuesta inmune celular

#### Linfocitos T en mieloma múltiple

La destrucción de las células tumorales se lleva a cabo por medio de la activación de las células T efectoras, lo cual requiere de dos señales principales: a) la señal inicial la genera el receptor de células T (TCR) al reconocer péptidos antigénicos presentados en el complejo mayor de histocompatibilidad, localizado en las células presentadoras de antígeno (células dendríticas DC); b) la segunda señal la generan las moléculas coestimuladoras, y de ella depende una correcta activación funcional, y más aún, la maduración de las DC.<sup>2</sup> Los pacientes con MM tienen alteraciones en estas dos señales como por ejemplo inversión del índice CD4/CD8 debido a reducción en el número

absoluto y porcentaje de linfocitos CD4+, en particular la variedad de linfocitos vírgenes (naive) CD4+/CD45RA+ y los linfocitos T de memoria (CD4+CD45RO+), lo que es más pronunciado en pacientes con enfermedad avanzada. Se ha demostrado que los pacientes con cifras de linfocitos CD4+ menores a  $700 \times 10^6/L$ , tienen menor supervivencia y mayor probabilidad de recaída.

Por otro lado, también se ha detectado inversión del índice Th1/th2 de linfocitos CD4+ explicada por predominio de la actividad Th2. Así mismo, la secreción de TGF- $\beta$  e IL-6 por parte de la célula de MM, induce la diferenciación de linfocitos Th17 que secretan IL-17, responsable en parte de la proliferación de células de MM y de la génesis del daño óseo en esta enfermedad.

Recientemente el Grupo Español de MM ha demostrado que los pacientes con MM que sobreviven más de 10 años (LTS) tienen aumento en el número de linfocitos T CD8+ tanto en sangre periférica como en médula ósea.<sup>3</sup>

Interesantemente, se ha demostrado al menos en las etapas iniciales de la enfermedad, que en médula ósea existen linfocitos que rodean a las células tumorales (TILs) y que poseen gran capacidad de proliferación y citotoxicidad, por lo que se pueden aislar, purificar, e infundir a los pacientes, sobre todo después de un trasplante de progenitores hematopoyéticos.

#### Células NK en mieloma múltiple

Las células natural killer (NK) son indispensables para la erradicación de enfermedades virales y oncológicas. Por medio de citometría de flujo se pueden distinguir por su fenotipo CD3-CD16+CD56+. Se dividen en dos grandes subtipos: a) NK CD56<sup>bright</sup> (CD16<sup>dim</sup>) que constituye 10% del total de células NK

en sangre periférica (predominan en los tejidos linfoides secundarios), y *b*) CD56<sup>dim</sup> (CD16<sup>bright</sup>), que conforman 90 % de células NK. Al primer subtipo lo caracteriza su gran capacidad de producir interleucinas con propiedades antivirales y antitumorales, como interferón gamma y la segunda variedad de células NK CD16+, por definición posee el receptor III Fcγ (FcγRIII) de inmunoglobulinas (IgG1 e IgG3), lo cual le confiere una capacidad antitumoral importante por medio de la citotoxicidad celular mediada por anticuerpo (ADCC). Esta propiedad ha sido explotada hoy en día, pues la mayoría de los anticuerpos monoclonales, sobre todo elotuzumab y daratumumab, actúan estimulando a esta variante celular para la destrucción tumoral. La función citolítica de estas células es regulada por la expresión de receptores de superficie que pueden inhibir o aumentar la citotoxicidad. Los receptores activadores (receptores naturales de citotoxicidad) incluyen NKp30, NKp44, NKp46 y NKG2D, así como correceptores como 2B4.<sup>4</sup> En pacientes con MM de reciente diagnóstico, muchos autores han informado que las células NK están disminuidas en número, fenotipo y función,<sup>5</sup> y en pacientes con LTS se encuentran aumentadas en sangre periférica.<sup>3</sup> Algunos investigadores han demostrado disminución en la expresión de los receptores NKp30, NKG2D, y 2B4 en las células NK de la médula ósea de pacientes con MM. Por otro lado, se ha reportado que las células NK de pacientes con MM expresan PD-1 y las células de MM expresan su ligando PDL-1, ambas moléculas inhiben la respuesta inmune mediada por linfocitos T y NK y actualmente, la inhibición de estas dos moléculas forma la base del tratamiento en pacientes con melanoma y también recientemente en MM y muchas otras neoplasias.

Existen varios mecanismos que explican la disminución en número y función de células NK en MM: *a*) supresión de su función mediada por TGF-β secretado por las células de MM y células T reguladoras (Treg), induciendo supresión de la secreción de IFN-γ y de ADCC en las células NK CD16+, *b*) La IL-6 e IL-10 secretadas por la célula de MM contribuyen a la disfunción de estas células, *c*) la proteína M en exceso, inhibe la función de células NK, *d*) las células de MM expresan en su superficie al receptor de IL-15 (citocina indispensable para el desarrollo, proliferación, y citotoxicidad de células NK) y al capturar a esta interleucina en su superficie, disminuyen sus niveles séricos, *e*) aumento de receptores inhibidores (KIR) en fases avanzadas de la enfermedad, *f*) mutación o baja expresión de Fas en células de MM, inhibiendo la apoptosis por FasL expresado en células NK, *g*) disminución de expresión de receptores activadores DNAM-1, NKG2D, CD16 y 2B4 en células NK.<sup>6</sup>

La talidomida y sus análogos (IMiDS), en especial lenalidomida y pomalidomida aumentan el número y función de las células NK.

#### *Células NKT en mieloma múltiple*

Estas células fueron descritas en el ratón en 1987 como timocitos que expresan un repertorio restringido en su TCR en combinación con marcadores de células NK (NK1.1). En el humano se pueden marcar por citometría de flujo mediante anticuerpos dirigidos a las cadenas α y β del TCR invariante (Vα24 Vβ11). En lugar de reconocer un péptido presentado en el MHC de las células dendríticas, como lo hacen los linfocitos T convencionales, interactúan con glicolípidos presentados en una molécula parecida a MHC1 llamada CD1d. El glicolípidio más estudiado para inducir la activación

de estas células es la alfa-galactosilceramida.

Las células NKT constituyen 0.02-0.2% del total de linfocitos T en la circulación periférica. Bajo la influencia de distintos estímulos son capaces de producir tanto citocinas de tipo Th1 (IFN-γ, IL-2) como Th2 (IL-4, IL-10, IL-13).<sup>7</sup>

Se ha demostrado que la cantidad y función de las células NKT están disminuidas en algunas enfermedades autoinmunes y en pacientes trasplantados y alérgicos. Asimismo, se ha informado disminución de estas células en la sangre periférica de pacientes con cánceres hematológicos y no hematológicos. En los pacientes con MM en recaída o progresión –y no así en pacientes con gammopatía monoclonal de significado incierto ni en MM en estadio I–, las células NKT son deficientes en la producción de IFN-γ inducida por alfa-galactosilceramida, lo cual indica una clara relación entre la pérdida en sus funciones y la progresión clínica de la enfermedad.

#### *Células dendríticas en mieloma múltiple*

La generación de una respuesta inmune antitumoral eficaz requiere de la captura eficiente y presentación del antígeno tumoral por parte de las células presentadoras de antígeno, de las cuales las más eficientes son las DC (células profesionales presentadoras de antígenos). Las DC tienen la capacidad de activar a las células T citotóxicas. En la sangre periférica del humano es posible distinguir dos tipos principales de DC por medio de la citometría de flujo: *a*) DC tipo 1, mieloides o monocitoides, que son Lin-HLA-DR+CD11c+, y *b*) DC tipo 2 o plasmocitoides (Lin-HLA-DR+CD123+). Las DC1 estimulan la producción de citocinas de tipo Th1, y las DC2, citocinas de tipo Th2.<sup>11</sup>

En los pacientes con cáncer estas células tienen alteraciones funcionales. Las DC plasmocitoides desempeñan una función importante en la regulación de la respuesta inmune antitumoral, pues son capaces de expandir a las células T específicas de antígeno, inducir anergia o inducir generación de células T reguladoras. En pacientes con cáncer, las DC tipo 1 y 2 que infiltran el sitio tumoral, expresan fenotipo inmaduro y sus moléculas de coestimulación son defectuosas, por lo que inhiben la activación de las células T vírgenes y, en consecuencia, disminuyen la actividad antitumoral de estas últimas.

En los pacientes con MM se ha demostrado disminución en número y función en las DC tanto mieloides como plasmocitoides y sus precursores. La secreción por parte de las células de MM de IL-6, TGF- $\beta$ 1, VEGF, y de IL-10, inhibe la expresión de moléculas coestimuladoras como CD80, CD86 y CD40 en las DC, lo que ocasiona falla en la activación de linfocitos T.<sup>8</sup>

#### *Células T reguladoras en mieloma múltiple*

Las células T reguladoras CD4+CD25+ (Treg) fueron originalmente descritas por Sakaguchi y colaboradores como células que suprimen la capacidad de las células T CD4+ de inducir enfermedades autoinmunes específicas de órgano. Representan 5 a 10% de las células CD4+ de la sangre periférica. Se ha demostrado que dos genes se expresan de manera predominante en ellas y que pudieran ser marcadores específicos: el receptor del factor de necrosis tumoral inducido por esteroides (GITR) y el factor de transcripción Foxp3.

Aunque existe una gran variedad de células con capacidad de regular o suprimir la respuesta inmune, como las células B reguladoras (Bregs), y células supresoras deri-

vadas de serie mieloide (MDSC), las Treg son las células reguladoras profesionales y ejercen su función suprimiendo la proliferación de los linfocitos CD4+CD25- con base en el contacto célula-célula o por medio de la secreción de citocinas inmunosupresoras como IL-10 y TGF- $\beta$ .

Las células Treg se han encontrado aumentadas tanto en sangre periférica como en los sitios tumorales de pacientes con cáncer.

En 75% de los pacientes con MM, las células CD4+CD25+Foxp3+ de sangre periférica, de médula ósea, y de los órganos linfoides, se encuentran aumentadas en cantidad, lo que confiere un ambiente inmunosupresor que se traduce como factor de mal pronóstico, es decir, los pacientes con número elevado de Treg tienen supervivencia más corta y mayor riesgo de progresión de la enfermedad.<sup>9</sup> Los pacientes con MM LTS, tienen un número de Treg similar a personas sanas, pero más bajo que el de pacientes con MM activo.<sup>3</sup>

#### *Células T $\gamma\delta$ en mieloma múltiple*

Las células T pueden clasificarse en dos grupos según su TCR: a) células T con TCR  $\alpha\beta$  que constituyen 95 % de los linfocitos T en la sangre periférica, y que a su vez se subdividen en CD4+ y CD8+, y b) células T con TCR  $\gamma\delta$  que representan 2-5 % de los linfocitos T circulantes y son predominantemente CD3+, pero CD4- y CD8-.

Esta variedad de linfocitos reconoce moléculas distintas a péptidos y no requieren de células presentadoras de antígeno para su activación. Predominan en número en las mucosas, sobre todo en el tubo digestivo, donde sirven de centinelas para vigilar el microambiente en contra de signos de inflamación, infección o transformación celular. Dichas células modulan la respuesta inmune por medio de la

secreción de citocinas como IFN- $\gamma$  (Th1) o IL-4 (Th2) en respuesta al estímulo de ciertos patógenos, y por medio de la liberación de citocinas proinflamatorias, son capaces de activar a otras células, como macrófagos y células NK.<sup>10</sup>

Los metabolitos de la vía del mevalonato y la molécula de adhesión ICAM-1, juegan un papel importante en el reconocimiento y lisis de las células de MM por los linfocitos  $\gamma\delta$ . Las células T  $\gamma\delta$  también poseen actividad antitumoral que puede estimularse por medio de la aplicación de algunos bifosfonatos nitrogenados usados en MM, como el ácido zoledrónico.

Aunque la mayoría de estudios revelan que en MM las células T  $\gamma\delta$  se encuentran en cantidad similar a sujetos sanos,<sup>3</sup> algunos autores han reportado su disminución en pacientes con MM en fases avanzadas de la enfermedad.

#### **Mecanismos de evasión de la respuesta inmune antitumoral en mieloma múltiple**

Además de todas las alteraciones en la inmunidad celular señaladas hasta el momento, las células tumorales del MM, como sucede en otros tipos de cáncer, pueden interferir con la respuesta inmune antitumoral por medio de la secreción de factores supresores o promoviendo la apoptosis de las células del sistema inmune. Una de las sustancias supresoras más importantes es el TGF $\beta$ -1, secretado por las células de MM y que puede suprimir la proliferación de las células T inhibiendo la respuesta a IL-2 en linfocitos T estimulados en sangre periférica, además de que provoca falla en la maduración de las células dendríticas. Otros inhibidores de la respuesta inmune antitumoral detectados en MM son: IL-10, VEGF, y MUC-1, este último, desempeña una función muy importante en la comunicación entre células y sus

niveles de expresión aumentados favorecen la metástasis y se asocian con pronóstico malo. En células de MM, MUC-1 produce una variante soluble capaz de suprimir la respuesta de células T a aloantígenos. La IL-10 es uno de los factores inhibidores más importantes. Es una citocina pleiotrópica producida por las células B, monocitos, macrófagos y queratocitos y que inhibe la síntesis de citocinas proinflamatorias como IL-1, IL-6, IL-8, IL-12 y TNF- $\alpha$ . Además, inhibe la función efectora de los linfocitos T. En los pacientes con MM se ha demostrado que cuando la enfermedad está controlada, los niveles de IL-10 son bajos (3.3%) comparados con niveles más altos (60%) en pacientes en fase terminal o leucemia de células plasmáticas.<sup>11</sup>

Por otro lado, la liberación tumoral de TGF- $\beta$  altera algunos receptores activadores de las células NK, como Nkp30 y NKG2D. Asimismo, algunos tumores secretan sustancias solubles que inhiben el contacto entre la célula tumoral y las células NK, como MICA y MICB.<sup>12</sup>

Otro mecanismo de escape tumoral se debe a que las células dendríticas de los pacientes con cáncer tienen defectos en su citoesqueleto, lo que dificulta su capacidad de fagocitosis, quimiotaxis y la captación de antígenos tumorales. También se sabe que en pacientes con cáncer la conexión entre las células Treg y las DC es defectuosa, pues la interacción entre CTLA-4 de la célula Treg y iDC B7-1 de la DC, induce sobreexpresión de indolamina 2,3-dioxigenasa (IDO) en las DC, lo que inhibe la proliferación e induce apoptosis de las células T. Además, se conoce que las DC de pacientes con MM carecen de moléculas coestimuladoras.

Los linfocitos T y células NK de pacientes con cáncer (como MM) expresan PD-1 que es el receptor de PDL-1. PD-1 y PDL-1 conforman

una vía inhibitoria de la respuesta inmune antitumoral. Actualmente la inhibición de esta vía mediante anticuerpos monoclonales o medicamentos antagonistas, ha ofrecido resultados espectaculares en melanoma y otras neoplasias como MM.

## REFERENCIAS

- Duperray C, Bataille R, Boiron JM, Haagen IA, Cantaloube JF, Zhang XG, Boucheix C, Klein B. No expansion of the pre-B and B-cell compartments in the bone marrow of patients with multiple myeloma. *Cancer Res* 1991;51:3224-3228.
- Geppert T, Davis LS, Gur H, Walholtz M, Lipsky PE. Accessory cell signals involved in T cell activation. *Immunol Rev* 1990;117:5-66.
- Pessoa de Magalhães RJ, Vidriales MB, Paiva B. Analysis of the immune system of multiple myeloma patients achieving long-term disease control by multidimensional flow cytometry. *Haematologica* 2013;98(1):79-86.
- Cooper MA, Fehniger TA, Caligiuri MA. The biology of human natural killer-cell subsets. *Trends Immunol* 2001;22:633-640.
- Vela-Ojeda J, García Ruiz-Esparza MA, Padilla-González Y. Low number of NK cells before and after treatment predicts a poor outcome in patients with multiple myeloma. *Lymphoma & Myeloma* 2014;P-7: 26.
- Godfrey J, Benson DM. The role of natural killer cells in immunity against multiple myeloma. *Leuk Lymph* 2012;53(9):1666-1676.
- Dhodapkar MV, Richter J. Harnessing natural killer T (NKT) cells in human myeloma: Progress and challenges. *Clin Immunol* 2011;140:160-166.
- Chauhan D, Singh AV, Brahmandam M. Functional interaction of plasmacytoid dendritic cells with multiple myeloma cells: A therapeutic target. *Cancer Cell* 2009;16:309-323.
- Feyler S, Selvy PJ, Cook G. Regulating the regulators in cancer-immunosuppression in multiple myeloma (MM). *Blood Rev* 2013;27:155-164.
- Knight A, Mackinnon S, Lowdell MW. Human Vdelta1 gamma-delta T cells exert potent specific cytotoxicity against primary multiple myeloma cells. *Cytotherapy* 2012;14:1110-1118.
- Stasi R, Brunetti M, Bussa S, Paganò A. Serum interleukin-10 in plasma-cell dyscrasias. *Am J Hematol* 1997;54(4):335-337.
- Bernal M, Garido P, Jimenez P. Changes in activatory and inhibitory natural killer (NK) receptors may induce progression to multiple myeloma: implications for tumor evasion of T and NK cells. *Human Immunol* 2009;70:854-857.

## Metodología diagnóstica en el mieloma múltiple

José Ramiro Espinoza-Zamora

Clínica de Mieloma Múltiple, Instituto Nacional de Cancerología, Ciudad de México.

La evolución en los métodos para hacer diagnóstico en mieloma ha sido muy tangible en los últimos 50 años. La evolución en las diferentes formas de presentación clínica ha cambiado como se puede hacer evidente en algunas series de casos anecdóticos publicados hace 50. En una revisión de 869 casos de mieloma múltiple (MM) visto en la Clínica Mayo de 1960 a 1971 reveló que el 98% de los pacientes tenían 40 años o más y que el 61% de ellos eran varones. Los hallazgos iniciales fueron dolor óseo en el 68% de los pacientes, anemia en 62%, insuficiencia renal en 55%, hipercalcemia en 30%. El 82% de los 869 pacientes han muerto. La infección y la insuficiencia renal fueron las causas específicas más frecuentes de muerte. La mediana de supervivencia fue de 20 meses; El 66% de los pacientes estaban vivos al año y el 18% a los 5 años.<sup>1</sup> En otra revisión realizada para determinar las características clínicas y de laboratorio del MM recién diagnosticado. Donde se revisaron los registros de todos los pacientes



en los que se diagnosticó inicialmente MM en la Clínica Mayo en Rochester, Minnesota, desde el 1 de enero de 1985 hasta el 31 de diciembre de 1998. Donde se logró evaluar a 1027 pacientes de los cuales, el 2% eran menores de 40 años y el 38% tenían 70 años o más. La mediana de edad fue 66 años. La anemia estaba presente inicialmente en el 73% de los pacientes, hipercalcemia (nivel de calcio  $\geq 11$  mg/dL) en el 13% y un nivel de creatinina sérica de 2 mg/dL o más en el 19%. El análisis multivariado reveló que la edad, el índice de marcación de las células plasmáticas, el bajo recuento de plaquetas, el valor de la albúmina sérica y el valor de la creatinina fueron los factores pronósticos más importantes.<sup>2</sup>

Aunque las manifestaciones clínicas típicas del MM se resumen en los síntomas de CRAB (hipercalcemia mayor a [11 g/dL], insuficiencia renal [Cr mayor a 2 mg/dL], anemia [Hb menor a 10 g/dL o disminución 2 g/dL por debajo de límite normal bajo], y lesiones óseas), una proporción significativa de pacientes con MM presenta una variedad de otras manifestaciones clínicas. En un estudio que evaluaba los síntomas de presentación que condujeron al diagnóstico de MM en 170 pacientes evaluados en el Penn State Hershey Cancer Institute el 74% presentó Síntomas de CRAB y 20% no tenían síntomas de CRAB y solo el 6% tenían una mezcla de ambas características clínicas. Diez categorías se encontraron dentro de las manifestaciones no CRAB, en orden de frecuencia: 1) neuropatía (compresión de médula espinal, compresión de raíz nerviosa), 2) afectación extramedular, 3) hiperviscosidad, 4) amiloidosis (síndrome nefrótico o cardiopatía), 5) hemorragia/coagulopatía, 6) síntomas sistémicos (p. ej., fiebre o pérdida de peso), 7) leucemia

primaria de células plasmáticas, 8) infecciones, 9) crioglobulinemia y 10) gota secundaria. En la estimación de supervivencia por Kaplan-Meier cuando se comparó a los pacientes con manifestaciones CRAB y no CRAB. Está, no mostró diferencia significativa. Agrupadas juntas, las manifestaciones distintas de CRAB no parecieron conferir un efecto negativo en el pronóstico de los pacientes con MM.<sup>3</sup>

Las gammapatías monoclonales son un grupo de trastornos asociados con la proliferación monoclonal de células plasmáticas. La caracterización de entidades específicas es un área de dificultad en la práctica clínica. Anteriormente el Grupo Internacional de Trabajo sobre el Mieloma (IMWG) revisó los criterios para el diagnóstico y la clasificación con el objetivo de producir definiciones simples y fáciles de usar con el apoyo de estudios que estén disponibles de forma rutinaria. Con lo anterior lograron identificar tres estadios de la enfermedad: la primera de ellas fue la gammapatía monoclonal de significado indeterminado (MGUS) que era aquel estadio con evidencia de proteína monoclonal  $< 30$  g/L y la cantidad de células clonales de médula ósea  $< 10\%$  y que no demostrara evidencia de daño orgánico o síntomas de CRAB u otros trastornos proliferativos de células B o amiloidosis. El segundo estadio fue el mieloma asintomático (latente o smoldering), cuando la proteína M es  $\geq 30$  g/L y las células clonales en médula ósea eran  $\geq 10\%$  y no mostrara evidencia de daño orgánico o síntomas de CRAB atribuidas al proceso proliferativo de células plasmáticas. Finalmente el tercer estadio, el mieloma sintomático en cual requiere para su diagnóstico la evidencia de daño orgánico o síntomas de CRAB. Dentro de este estadio vale la pena considerar la posibilidad del mielo-

ma no secretor, que se caracteriza por la ausencia de una proteína monoclonal (M) en suero y orina, plasmocitosis de la médula ósea y evidencia de daño orgánico o síntomas de CRAB. En esta revisión se consideró al plasmacitoma solitario del hueso, el plasmacitoma extramedular y los múltiples plasmocitomas solitarios, como una entidad distinta.<sup>4</sup>

La MGUS ocurre en 2% de personas de 50 años o más. No se conoce predictores confiables de progresión, y la información sobre el pronóstico tiende a ser limitada. En 1384 pacientes con diagnóstico de MGUS de la Clínica Mayo, en quienes se evaluó la progresión a MM u otro cáncer de células plasmáticas. Se encontró que la MGUS progresó en 115 pacientes. El riesgo relativo global de progresión fue de 7.3 en estos pacientes. En 32 pacientes adicionales, la concentración de proteína monoclonal aumentó a más de 3 g/dL y el porcentaje de células plasmáticas en la médula ósea aumentó a más del 10 por ciento (mieloma múltiple smoldering) pero sin progresión a mieloma sintomático o trastornos relacionados. La probabilidad acumulada de progresión fue del 12% a los 10 años, del 25% a los 20 años y del 30% a los 25 años. La concentración inicial de proteína monoclonal en suero fue un predictor significativo de la progresión a los 20 años.<sup>5</sup>

La identificación de nuevos biomarcadores asociados con el posterior desarrollo casi inevitable de las características de CRAB en pacientes que de otro modo se considerarían con MM smoldering. Una demora en la aplicación de la etiqueta de MM y la postergación de las terapias que podrían ser perjudiciales para los pacientes.<sup>6</sup>

Alrededor del 80% de MM se origina de una MGUS de inmunoglobulina no IgM y 20% de cadena



ligera. La tasa de progresión de MGUS a MM es 0.5-1% por año, pero la precisión del riesgo se ve afectado por la concentración de la proteína monoclonal, tipo de proteína monoclonal, proporción de cadena libre en suero, plasmocitosis de médula ósea, proporción de células plasmáticas fenotípicamente clonales.<sup>6-8</sup>

El mieloma múltiple smoldering es una etapa clínica intermedia entre la MGUS y el MM en la que el riesgo de progresión a 5 años después del diagnóstico es mucho más alto (alrededor del 10% por año).<sup>9</sup> De acuerdo con un estudio de Escandinavia, el mieloma múltiple smoldering representa el 14% de todos los pacientes con MM.<sup>10</sup> Al igual que con MGUS, para el diagnóstico se necesita la ausencia de características CRAB atribuibles a la proliferación de células plasmáticas clonales, pero el nivel de proteína monoclonal y el porcentaje de células plasmáticas de hueso (BMPC) son diferentes. Se necesita una definición basada en biomarcadores que identifique con precisión el subconjunto de pacientes con mieloma múltiple smoldering y malignidad biológica, que están en riesgo inminente de desarrollar características de CRAB (y por lo tanto deben considerarse para la terapia).<sup>6</sup>

### **Justificación para actualizar los criterios de diagnóstico**

Una de las principales dificultades en el mieloma múltiple es que, a diferencia de otros tumores malignos, la definición de la enfermedad es clinicopatológica; necesita manifestaciones clínicas de daño orgánico grave, como lesiones óseas osteolíticas e insuficiencia renal, antes de que se pueda hacer el diagnóstico de MM. Este enigma ha asegurado que los pacientes no puedan recibir terapia temprana para prevenir el daño a los órganos, y ha evitado

cualquier intento de tratamiento en una etapa en la que más dependiente del microambiente. Actualmente, esta definición ya no puede ser justificada porque las opciones de tratamiento han mejorado mucho, y hay evidencia que la intervención temprana en pacientes asintomáticos de alto riesgo puede extender la supervivencia.<sup>6,11</sup>

### **Biomarcadores que definen el mieloma**

Para poder intervenir antes del desarrollo del daño de los órganos en el MM, se necesitan biomarcadores que identifiquen con precisión el subconjunto de pacientes con MM smoldering que se encuentran en riesgo inminente de progresión. Un estudio de Mayo Clinic<sup>6,12</sup> de pacientes con MM smoldering informó que tener una cantidad de células plasmáticas en médula ósea (BMPC) de al menos 60 % puede usarse como marcador para identificar un riesgo notablemente alto (aproximadamente 90%) de progresión dentro de los 2 años del diagnóstico. En el año 2011, en Londres, el IMWG llegó a un consenso de que, si se identificaban biomarcadores confiables asociados con aproximadamente 80% de probabilidad de progresión a MM en 2 años, se debería considerar que esos pacientes tienen MM y se debe ofrecer tratamiento. De esta manera se identificaría una pequeña cohorte de MM smoldering con una mediana de tiempo para desarrollar daño en órganos de 12 meses y en quienes un retraso en el tratamiento sería irrazonable.<sup>6</sup>

El consenso del IMWG fue impulsado por las siguientes consideraciones: primero, esta cohorte de muy alto riesgo no es representativa de la mayoría de los pacientes con MM smoldering, en vista del riesgo de progresión del 40% por año, en comparación con el riesgo de progresión de 10% por año en

MM smoldering. Segundo, una de las razones para retrasar la terapia en MM smoldering se basa en que una proporción sustancial de pacientes puede permanecer libre de progresión durante largos períodos de tiempo. Por ejemplo, el 50% de los MM smoldering no progresa en los primeros 5 años, y el 30% están libres de progresión después de 10 años. Tales consideraciones no aplican al subgrupo de ultra alto riesgo en el que pocos pacientes, si es que tienen alguno, están libres de progresión más allá de los 3 años. En tercer lugar, la proporción de pacientes que no progresan dentro de 2 años (hasta 20%) se consideró razonable, porque estos pacientes probablemente no son muy diferentes de algunos pacientes con MM que tienen características mínimas de CRAB para quienes el tratamiento rápido es ampliamente aceptado (p. ej., pacientes con una o dos lesiones líticas, o anemia leve), pero que puede permanecer estable sin terapia. En cuarto lugar, los resultados del daño del órgano final, especialmente insuficiencia renal aguda o fractura patológica, fueron juzgados como inaceptablemente severos, con riesgo de sustancial morbilidad a largo plazo. Por lo tanto, creímos que persistir con una definición de enfermedad que demandaba que ocurriera tal daño antes de que la enfermedad se llamara MM no era razonable para los pacientes. Finalmente, creímos que se habían logrado avances importantes en el tratamiento del mieloma múltiple, y aunque la espera vigilante era apropiada en una era de agentes alquilantes y corticosteroides, no era justificable para pacientes de alto riesgo en vista de la disponibilidad de varios tratamientos más seguros y más efectivos. Los ensayos con alquilantes que no mostraron un aumento en la supervivencia global con tratamiento temprano para el MM

smoldering no tuvieron suficiente poder estadístico y no se enfocaron en pacientes de alto riesgo. Un ensayo aleatorizado realizado en 2013 informó que la terapia temprana para MM smoldering puede extender la supervivencia general, disminuyendo en gran medida las preocupaciones de que el tratamiento de pacientes con un riesgo muy alto de MM smoldering como MM lleve a un tratamiento excesivo o terapia innecesaria.<sup>6,9</sup>

### Revisiones de laboratorio y criterios de imagen para CRAB

Además de la discusión previa sobre la incorporación de eventos definitorios de mieloma adicionales definidos por biomarcadores a las características estándar de CRAB, también se necesitan actualizaciones que tengan en cuenta los cambios sustanciales en las pruebas de laboratorio y las imágenes utilizadas en el diagnóstico de mieloma múltiple que han ocurrido desde la publicación inicial de los criterios de diagnóstico de IMWG. Estos incluyen mejores métodos para detectar enfermedades óseas y extramedulares mediante TC (incluida TC de todo el cuerpo), IRM, F-fluorodesoxiglucosa (FDG) PET y FDG-PET con TC (PET-CT). También incluyen una mejor estimación del daño renal mediante el uso de aclaramiento de creatinina además de las mediciones de creatinina sérica, y se han revisado los criterios para las células plasmáticas de médula ósea necesarias para el examen de la médula ósea.<sup>6</sup>

### REFERENCIAS

1. Kyle RA. Multiple myeloma: review of 869 cases. *Mayo Clin Proc.* 1975 Jan;50(1):29-40.
2. Kyle RA, Gertz MA, Witzig TE, Lust JA, Lacy MQ, Dispenzieri A, Fonseca R, Rajkumar SV, et al. Review of 1027 patients with newly diagnosed mul-

3. Giampaolo Talamo, Umar Farooq, Maurizio Zangari, Jason Liao, Nathan G. Dolloff, Thomas P. Loughran, Jr, Elliot Epner. Beyond the CRAB Symptoms: A Study of Presenting Clinical Manifestations of Multiple Myeloma. *Clinical Lymphoma, Myeloma & Leukemia* 2010;10:464-468.
4. International Myeloma Working Group. Criteria for the classification of monoclonal gammopathies, multiple myeloma and related disorders: a report of the International Myeloma Working Group. *Br J Haematol* 2003;121:749-57.
5. Kyle RA, Therneau TM, Rajkumar SV, Offord JR, Larson DR, Plevak MF, Melton III LJ. A long-term study of prognosis in monoclonal gammopathy of undetermined significance. *N Engl J Med* 2002;346:564-69.
6. Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A, Blade J, et al. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *Lancet Oncol* 2014;15:e538-48.
7. Rajkumar SV, Dispenzieri A, Kyle RA. Monoclonal gammopathy of undetermined significance, Waldenstrom macroglobulinemia, AL amyloidosis, and related plasma cell disorders: diagnosis and treatment. *Mayo Clin Proc* 2006;81:693-703.
8. Perez-Persona E, Vidrales MB, Mateo G, et al. New criteria to identify risk of progression in monoclonal gammopathy of uncertain significance and smoldering multiple myeloma based on multiparameter flow cytometry analysis of bone marrow plasma cells. *Blood* 2007;110:2586-92.
9. Kyle RA, Remstein ED, Therneau TM, et al. Clinical course and prognosis of smoldering (asymptomatic) multiple myeloma. *N Engl J Med* 2007;356:2582-90.
10. Kristinsson SY, Holmberg E, Blimark C. Treatment for high-risk smoldering myeloma. *N Engl J Med* 2013;369:1762-63.
11. Mateos M-V, Hernandez M-T, Giraldo P, et al. Lenalidomide plus dexamethasone for high-risk smoldering

multiple myeloma. *N Engl J Med* 2013;369:438-47.

12. Rajkumar SV, Larson D, Kyle RA. Diagnosis of smoldering multiple myeloma. *N Engl J Med* 2011;365:474-75.

### New molecules in haemostasis and thrombosis

*Eduardo Angles-Cano*  
 Inserm UMR\_S1140 Innovative Therapies in Haemostasis, Faculté de Pharmacie de Paris, Université Paris Descartes.

### Introduction

Acute or chronic damage to the vessel wall results in an unexpected complex molecular interplay at the site of lesion. Models of interaction from in vivo experiments implicate macromolecules of the vessel wall and distinct blood components: proteins of the coagulation and fibrinolytic system, platelets and leukocytes. The intensity of these interactions in response to injury and the triggering of adequate anti-thrombotic mechanisms including fibrinolysis result in haemostatic vessel wall repair or thrombosis, depending on their relative effectiveness.

In the haemostatic process, circulating platelets adhere to the damage vessel and form a plug exposing procoagulant phosphatidylserine. Concomitantly, platelet release procoagulant polyphosphates as reported by Morrissey et al.<sup>1</sup> Platelets amplify the procoagulant response by releasing microvesicles that typically bear phosphatidylserine at their outer membrane. Cellular microvesicles are membrane nanometric vesicles, 0.1-1 µm in size, released into body fluids by activated platelets, leukocytes and endothelial cells in a variety of pathological conditions.<sup>2-6</sup> Further to the exposure of procoagulant phosphatidylserine that function as an anchor for coagulation factors, the interaction of these microvesi-

cles with activated neutrophils or the interaction of activated platelets with monocyte-derived microvesicles trigger the coagulation cascade via the tissue-factor (TF) present at their membrane. It is well known that besides the TF pathway, the coagulation process can be heightened via activation of factor XI by thrombin and polyphosphate as cofactor.<sup>7,8</sup> It remains, however, to be established if under physiological circumstances factor XI can be alternatively activated by factor XII as it is unclear what is activating factor XII *in vivo*. However, recent evidence indicates that negatively charged molecules such as polyphosphate and DNA (particularly DNA from neutrophil extracellular traps i.e. NETs) can activate factor XII and initiate this supplementary pathway of coagulation (still known as the intrinsic pathway). Furthermore, NETs has been implicated in a resistance to fibrinolysis that may explain thrombus persistence and failure to thrombolytic therapy.

Counteracting these procoagulant and prothrombotic mechanisms, recent data strongly suggest that endothelial and leukocyte microvesicles may be an important source of fibrinolytic and proteolytic activity in circulating blood.<sup>9</sup> 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.<sup>10</sup>

Of note that most of these procoagulant or prothrombotic molecular partners including phosphatidylserine, polyphosphates and ADN (NETs) expose a negatively charged molecular surface of interaction. Some specific interactions of these molecular partners with platelets and the coagulation and fibrinolytic system deserve further consideration.

### Polyphosphates

Polyphosphate is a linear negatively charged polymer secreted under the form of long- or short-chain polymers. Bacteria produce long-chain polyphosphate whereas the dense granules of platelets contain short-chain polyphosphates.<sup>11</sup> The size of polyphosphate polymers is associated to different effects in the coagulation cascade.<sup>12</sup>

Several steps at which polyphosphate acts have been identified in the coagulation sequence. Long-chain polyphosphate polymers trigger the contact pathway (activation of factor XII), whereas activation of factor V has been related to shorter polymers, which are also a strong cofactor for the activation of factor XI by thrombin. Polyphosphate is known also to counteract the anticoagulant activity of tissue factor pathway inhibitor (TFPI). Platelet polyphosphates are therefore a strong accelerator of clotting, but are less efficient in triggering the contact phase of coagulation. Besides, polyphosphate interacts with the positive charges along the fibrin polymer and, similarly to ADN of NETs, reinforce the structure of fibrin fibrils, resulting in resistant to fibrinolysis. This resistance to fibrinolysis is further enhanced through advanced activation of TAFI, the fibrinolysis inhibitor, via shortening of the lag time to the thrombin burst produced by its cofactor activity to factor XI activation by thrombin.<sup>13</sup> Polyphosphate may also interfere with fibrinolysis by masking binding of plasminogen to carboxy-terminal lysine residues of fibrin.<sup>14</sup>

### Neutrophil extracellular traps

The release into the extracellular space of a molecular and functional assembly consisting of decondensed DNA fibres with bound nuclear proteins (histones), cytoplasmic and granular proteins including elastase (the most abundant), cathepsin G

and myeloperoxidase among others was described in 2004 as neutrophil extracellular traps or NETs.<sup>15-17</sup>

NETs were initially described as beneficial extracellular killers of microorganisms.<sup>18</sup> However, neutrophil activation during inflammation confers to NETs pathophysiological relevance in inflammatory or autoimmune diseases and thrombosis.<sup>19,20</sup> The presence of NETs in human coronary thrombi has been clearly demonstrated.<sup>21-24</sup> The combined role of NETs and the clotting system defines the mechanism of immunothrombosis.<sup>20</sup> NETs have been shown to enhance experimental venous and arterial thrombosis through multiple mechanisms. ADN in NETs provides a negatively charged surface that promotes the activation of factor XII. Neutrophil elastase in NETs has been shown to inactivate tissue factor pathway inhibitor and histones to activate platelets.<sup>25</sup> Formation of an intricate network between fibrin and NETs results in a modified fibrin clot structure that is resistant to thrombolysis.<sup>26-28</sup> Besides this clot structure-based mechanism, the NETs' DNA-backbone insensitivity to plasmin and formation of non-lytic plasmin-DNA-fibrin complexes have been suggested as possible causes of fibrinolytic resistance.<sup>27,29</sup>

### REFERENCES

1. Morrissey JH, Choi SH, Smith SA. Polyphosphate: an ancient molecule that links platelets, coagulation, and inflammation. *Blood*. 2012;119(25):5972-5979.
2. Chironi GN, Boulanger CM, Simon A, Dignat-George F, Freyssinet JM, Tedgui A. Endothelial microparticles in diseases. *Cell Tissue Res*. 2009;335(1):143-151.
3. Sellam J, Proulle V, Jungel A, et al. Increased levels of circulating microparticles in primary Sjogren's syndrome, systemic lupus erythe-

- matusus and rheumatoid arthritis and relation with disease activity. *Arthritis Res Ther.* 2009;11(5):R156.
4. Lynch SF, Ludlam CA. Plasma microparticles and vascular disorders. *Br J Haematol.* 2007;137(1):36-48.
  5. Daniel L, Dou L, Berland Y, Lesavre P, Mecarelli-Halbwachs L, Dignat-George F. Circulating microparticles in renal diseases. *Nephrol Dial Transplant.* 2008;23(7):2129-2132.
  6. Morel O, Toti F, Hugel B, et al. Procoagulant microparticles: disrupting the vascular homeostasis equation? *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2006;26(12):2594-2604.
  7. Gailani D, Broze GJ, Jr. Factor XI activation in a revised model of blood coagulation. *Science.* 1991;253(5022):909-912.
  8. Choi SH, Smith SA, Morrissey JH. Polyphosphate is a cofactor for the activation of factor XI by thrombin. *Blood.* 2011;118(26):6963-6970.
  9. Lacroix R, Sabatier F, Mialhe A, et al. 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(7):2432-2439.
  10. Dejouvencel T, Doeuvre L, Lacroix R, et al. Fibrinolytic cross-talk: a new mechanism for plasmin formation. *Blood.* 2010;115(10):2048-2056.
  11. Smith SA, Morrissey JH. Polyphosphate: a new player in the field of hemostasis. *Curr Opin Hematol.* 2014;21(5):388-394.
  12. Smith SA, Choi SH, Davis-Harrison R, et al. Polyphosphate exerts differential effects on blood clotting, depending on polymer size. *Blood.* 2010;116(20):4353-4359.
  13. Smith SA, Mutch NJ, Baskar D, Rohloff P, Docampo R, Morrissey JH. Polyphosphate modulates blood coagulation and fibrinolysis. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2006;103(4):903-908.
  14. Mutch NJ, Engel R, Uitte de Willige S, Philippou H, Ariens RA. Polyphosphate modifies the fibrin network and down-regulates fibrinolysis by attenuating binding of tPA and plasminogen to fibrin. *Blood.* 2010;115(19):3980-3988.
  15. Fuchs TA, Abed U, Goosmann C, et al. Novel cell death program leads to neutrophil extracellular traps. *J Cell Biol.* 2007;176(2):231-241.
  16. Urban CF, Ermert D, Schmid M, et al. Neutrophil extracellular traps contain calprotectin, a cytosolic protein complex involved in host defense against *Candida albicans*. *PLoS Pathog.* 2009;5(10):e1000639.
  17. Brinkmann V, Reichard U, Goosmann C, et al. Neutrophil extracellular traps kill bacteria. *Science.* 2004;303(5663):1532-1535.
  18. Brinkmann V, Zychlinsky A. Beneficial suicide: why neutrophils die to make NETs. *Nat Rev Microbiol.* 2007;5(8):577-582.
  19. Kessenbrock K, Krumbholz M, Schonermarck U, et al. Netting neutrophils in autoimmune small-vessel vasculitis. *Nat Med.* 2009;15(6):623-625.
  20. Engelmann B, Massberg S. Thrombosis as an intravascular effector of innate immunity. *Nat Rev Immunol.* 2013;13(1):34-45.
  21. de Boer OJ, Li X, Teeling P, et al. Neutrophils, neutrophil extracellular traps and interleukin-17 associate with the organisation of thrombi in acute myocardial infarction. *Thromb Haemost.* 2013;109(2):290-297.
  22. Maugeri N, Campana L, Gavina M, et al. Activated platelets present high mobility group box 1 to neutrophils, inducing autophagy and promoting the extrusion of neutrophil extracellular traps. *J Thromb Haemost.* 2014;12(12):2074-2088.
  23. Stakos DA, Kambas K, Konstantinidis T, et al. Expression of functional tissue factor by neutrophil extracellular traps in culprit artery of acute myocardial infarction. *Eur Heart J.* 2015;36(22):1405-1414.
  24. Riegger J, Byrne RA, Joner M, et al. Histopathological evaluation of thrombus in patients presenting with stent thrombosis. A multicenter European study: a report of the prevention of late stent thrombosis by an interdisciplinary global European effort consortium. *Eur Heart J.* 2016;37(19):1538-1549.
  25. Massberg S, Grahl L, von Bruehl ML, et al. Reciprocal coupling of coagulation and innate immunity via neutrophil serine proteases. *Nat Med.* 2010;16(8):887-896.
  26. Longstaff C, Varju I, Sotonyi P, et al. Mechanical stability and fibrinolytic resistance of clots containing fibrin, DNA, and histones. *J Biol Chem.* 2013;288(10):6946-6956.
  27. Gould TJ, Vu TT, Stafford AR, et al. Cell-Free DNA Modulates Clot Structure and Impairs Fibrinolysis in Sepsis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2015;35(12):2544-2553.
  28. Varju I, Longstaff C, Szabo L, et al. DNA, histones and neutrophil extracellular traps exert anti-fibrinolytic effects in a plasma environment. *Thromb Haemost.* 2015;113(6):1289-1298.
  29. Fuchs TA, Brill A, Wagner DD. Neutrophil extracellular trap (NET) impact on deep vein thrombosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2012;32(8):1777-1783.

**Linfoma de Hodgkin en niños. Algunas consideraciones acerca del tratamiento**

Oscar González-Llano  
Hospital Universitario, UANL, Monterrey, NL, México.

El linfoma de Hodgkin (LH) es responsable de aproximadamente el 6% de los casos de cáncer en la edad pediátrica,<sup>1</sup> se reportan tasas de supervivencias libres de enfermedad (SLE) de entre el 90 y 95%. En México, de acuerdo a la reducida información con la que se cuenta no se obtienen estos excelentes resultados, lo cual puede explicarse por diferentes motivos, por ejemplo, diagnóstico en estadios avanzados, dificultad para implementar y homogenizar tratamientos modernos, recursos económicos limitados y muy probablemente también, las características epidemiológicas propias del LH que parecen ofrecer

resultados menos favorables en grupos de pacientes similares a los nuestros.<sup>2-5</sup>

La mayor parte de los pacientes pediátricos con LH en la actualidad podrán ser curados con el empleo de diferentes combinaciones de agentes quimioterapéuticos, y en ocasiones agregando radioterapia a campos involucrados, con estas medidas se ha logrado una reducción en las complicaciones secundarias al tratamiento, especialmente las que ocurren a largo plazo, ya que con esta estrategia de tratamiento basada en tener diferentes grupos de riesgo, se reduce el número de ciclos de quimioterapia y se reduce también la dosis y el campo de radiación.<sup>6,7</sup> Una adecuada evaluación al diagnóstico, durante el tratamiento y/o al final del mismo son muy importantes, actualmente las técnicas de imagen funcional como la tomografía con emisión de positrones (TEP) permiten llevar a cabo esta estrategia de mejor manera.<sup>8,9</sup>

Se discutirán tres aspectos muy importantes relacionados con el tratamiento del LH, la evaluación de la respuesta al tratamiento de quimioterapia mediante el empleo de la TEP, las indicaciones sugeridas para llevar a cabo un trasplante de células hematopoyéticas (TCH), autólogo o alogénico y finalmente, el uso en casos refractarios de tratamientos modernos que reportan resultados muy alentadores en adultos y que seguramente se obtendrán también en niños.

No parece haber muchas dudas actualmente acerca del importante valor que tiene la TEP en la evaluación inicial del LH, así como el factor pronóstico favorable que implica un estudio negativo para la presencia de enfermedad después de los dos ciclos iniciales de quimioterapia y/o al final de la misma. Hay reportes incluso del valor que tiene un estudio negativo antes o

después de la realización de un TCH autólogo.<sup>10,11</sup> Sin embargo, también hay publicaciones donde el valor del PET después de dos ciclos de quimioterapia predijo solamente la mitad de las fallas.<sup>12</sup> Pareciera que se requieren aún más estudios que permitan definir más claramente el o los mejores momentos para llevar a cabo estos estudios. En nuestro caso, debemos agregar el problema que significa que en México, la mayor parte de los niños no tendrán acceso a la TEP y si fuera el caso, seguramente el número de estudios que pudieran efectuarse sería limitado.

En vista de los excelentes resultados obtenidos con los tratamientos modernos para LH, no hay una estrategia claramente definida para los casos resistentes o refractarios, ya que hay evidencia suficiente de mejores resultados con un TCH autólogo en comparación con diferentes esquemas de quimioterapia, se recomienda esta modalidad de tratamiento en cuatro escenarios, enfermedad resistente al esquema inicial de quimioterapia, recaída localizada que ocurre tempranamente, es decir, dentro del primer año después de haber terminado el tratamiento inicial, recaída diseminada, aun ocurriendo más de un año después de haber terminado el tratamiento y finalmente, en los casos de recaída posterior a un tratamiento intensivo que haya incluido quimioterapia con agentes alquilantes y antracíclicos más la aplicación de radioterapia.<sup>13-15</sup>

Por otro lado, los factores que se reportan más frecuentemente con un impacto negativo en los casos sometidos a un TCH incluyen el realizarlo cuando el paciente no se encuentra en remisión completa y haber mantenido la primera remisión por un período menor a un año.<sup>13,15</sup>

En los TCH autólogos, se han utilizado diferentes regímenes de

acondicionamiento, uno de los más frecuentes es el BEAM (carmustina, etopósido, citarabina y melfalán), otros más que han sido reportados incluyen las combinaciones de ciclofosfamida, carmustina y etopósido e incluso aquellos donde no está incluida carmustina, como en la combinación de busulfán, etopósido y ciclofosfamida.<sup>16-18</sup> En lo que se refiere a los TCH alogénicos, existe aún menos información, sin embargo es claro que se indica en casos que presentaron recaída después de un TCH autólogo.<sup>19</sup> Finalmente, además de los trasplantes, han sido publicado el uso de diferentes agentes solos en combinación para pacientes con LH que presentan enfermedad refractaria o recaída después del esquema inicial e incluso después de un TCH, entre ellos se pueden incluir a la gemcitabina, vinorelbina, rituximab, EPIC, ICE, APE, MIED etc. Conviene mencionar brevemente información acerca de dos opciones de reciente aparición, que hacen pensar que tendrán una participación cada vez más importante en la atención de los casos complicados de LH, el Brentuximab-Vedotin (BV), un conjugado de una droga con un anticuerpo monoclonal anti-CD30 y el Nivolumab (NV), un anticuerpo monoclonal que inhibe a la proteína PD-1.

El uso del BV en LH refractario o en recaída ha sido principalmente utilizado en adultos, con respuestas globales de hasta el 75 %, y SLE a 5 años de 22 %, sin embargo es importante mencionar que en los casos donde se obtuvo remisión completa con este agente, situación que ocurrió en una tercera parte de los pacientes incluidos, la SLE fue del 52 %, no obstante carecer por el momento de datos en la edad pediátrica, es razonable esperar respuestas similares en niños en situaciones similares a los pacientes adultos de estos reportes, donde



se incluyeron casos que ya habían recibidos diferentes esquemas de rescate incluyendo TCH.<sup>20</sup>

Por otra parte, el Nivolumab, al igual que el BD ha sido utilizado principalmente en adultos, ambos están ahora siendo empleados en niños en estudios clínicos en curso. Se reportaron respuestas globales de hasta el 87 % con NV en pacientes con LH que habían recaído después de un TCH autólogo o incluso después de BV, y en donde seis de los 23 pacientes del estudio lograron ser sometidos a un TCH alogénico.<sup>21</sup> Un estudio un poco más reciente dirigido a pacientes en similares condiciones, reportó respuestas objetivas en el 66 % de un grupo de 80 pacientes,<sup>22</sup> es posible pensar que estos resultados, al igual que con BV puedan también ser observados en niños y adolescentes, estudios clínicos en niños con NV y otros anticuerpos monoclonales anti-PD-1 se encuentran en curso.

REFERENCIAS

1. Ries LAG et: SEER Cancer Statistics Review, 1975-2003. Bethesda, Md: National Cancer Institute, 2006.
2. Chatenoud L et al. Hodgkin's lymphoma mortality in the Americas, 1997-2008: achievements and persistent inadequacies. *Int J Cancer* 2013;33:687-94
3. Fajardo-Gutierrez A et al. Clinical and social factors that affect the time to diagnosis of Mexican children with cancer. *Med Pediatr Oncol* 2002;39:25-31.
4. Jaime Perez JC et al. High frequency of primary refractory disease and low progression-free survival rate of Hodgkin's lymphoma: a decade of experience in a Latin American center. *Rev Bras Hematol Hemoter* 2017;39:325.
5. Hu E, et al. Third-World Hodgkin's disease at Los Angeles County-University of Southern California Medical Center. *J Clin Oncol* 1988;6:1285.

6. Friedman DL, et al. Dose-intensive response-based chemotherapy and radiation therapy for children and adolescents with newly diagnosed intermediate-risk Hodgkin lymphoma: a report from the Children's Oncology Group Study AHOD0031. *J Clin Oncol* 2014; 32 :3651.
7. Schwartz CL et al. A risk-adapted, response-based approach using ABVE-PC for children and adolescents with intermediate- and high-risk Hodgkin lymphoma: the results of P9425. *Blood* 2009;114:2051-9.
8. Hernandez-Pamplona M et al. F-18 FDG-PET imaging and correlation with CT in staging and follow-up of pediatric lymphomas. *Pediatr Radiol* 2006 ;36:524-31.
9. Hutchings MET, et al. FDG-PET after two cycles of chemotherapy predicts treatment failure and progression-free survival in Hodgkin lymphoma. *Blood* 2006;107: 52-9..
10. Lopci E, et al. Postchemotherapy PET evaluation correlates with patient outcome in paediatric Hodgkin's disease. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2011; 38: 1620-7.
11. Sucak GT, et al. Early post-transplantation positron emission tomography in patients with Hodgkin lymphoma is an independent prognostic factor with an impact on overall survival. *Ann Hematol* 2011;90:1329-36.
12. Mesguich, et al. Hodgkin lymphoma: a negative interim-PET cannot circumvent the need for end-of-treatment-PET evaluation. *B J Haematol* 2016 ;175:652.
13. Akhtar S, et al. Outcome analysis of high-dose chemotherapy and autologous stem cell transplantation in adolescent and young adults with relapsed or refractory Hodgkin lymphoma. *Ann Hematol* 2016;95:1521-35.
14. Rancea M, et al. High-dose chemotherapy followed by autologous stem cell transplantation for patients with relapsed/refractory Hodgkin lymphoma. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;CD009411.
15. Backer KS et al. Autologous hematopoietic stem-cell transplantation for relapsed or refractory Hodgkin's

- disease in children and adolescents. *J Clin Oncol* 1999 Mar;17:825-31
16. Claviez A, et al. Haematopoietic SCT for children and adolescents with relapsed and refractory Hodgkin's lymphoma. *Bone Marrow Transplant* 2008 Oct;42 Suppl 2:S16-24.
17. Shafer JA, et al. Outcome of hematopoietic stem cell transplant as salvage therapy for Hodgkin's lymphoma in adolescents and young adults at a single institution. *Leuk Lymphoma* 2010 ;51:664-70.
18. WadeHra N, et al. Long-term outcome of Hodgkin disease patients following high-dose busulfan, etoposide, cyclophosphamide, and autologous stem cell transplantation. *Bol Blood Marrow Transplant* 2006;12:1343-9.
19. Claviez A, et al. Allogeneic peripheral blood stem cell transplantation following fludarabine-based conditioning in six children with advanced Hodgkin's disease. *Ann Hematol* 2004; 83: 237.
20. Chen R, et al. Five-year survival and durability results of brentuximab vedotin in patients with relapsed or refractory Hodgkin lymphoma. *Blood* 2016 22;128:1562-6.
21. Ansell SM, et al. PD-1 blockade with nivolumab in relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 372: 311-9, 2015.
22. Armand P, et al. Programmed death-1 blockade with pembrolizumab in patients with classical Hodgkin lymphoma after brentuximab vedotin failure. *J Clin Oncol* 2016;34:3733.

**Pruebas de trombofilia primaria. ¿Cuándo y cuáles?**

*Aurora de la Peña-Díaz*  
 Departamento de Farmacología, Facultad de Medicina, UNAM, Departamento de Biología Molecular, Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez, Ciudad de México.

**Trombofilia primaria**

La trombofilia primaria o hereditaria se define cómo la tendencia a formar coágulos inapropiadamente

y se distingue de la trombofilia adquirida porque el origen es principalmente genético.<sup>1</sup>

En la actualidad ya es posible identificar hasta en un 80% algún factor que participe en la génesis de un evento trombotico venoso y en la mayoría de los casos, la etiología es multifactorial, es decir, pueden sumarse varios factores genéticos. Aproximadamente en 50% de los individuos con trombofilia primaria se presenta junto a factores desencadenantes (una cirugía, reposo prolongado, embarazo, entre otros).<sup>2</sup> Por estos motivos identificar algún factor que predispone, es sólo un punto, entre muchos otros, que debe considerarse para estimar un riesgo trombotico.

El estudio de los casos de trombofilia se remonta a 1967,<sup>3</sup> cuando se describe la deficiencia de antitrombina como causa de trombosis, posteriormente se identificó a una familia con deficiencia congénita.<sup>4</sup>

Posteriormente, en 1981,<sup>5</sup> se describe como causa de trombosis, a la deficiencia de proteína C (PC) y años más tarde de su cofactor la proteína S (PS).<sup>6</sup>

En 1993 se describe a la resistencia a la proteína C activada (RPCa), como un factor de riesgo trombotico, hecho que muestra una causa que puede prevalecer en toda una región y ser un factor que incide en un grupo étnico.<sup>7</sup>

Un año después se identificó a la mutación del factor V Leiden (FV Leiden), como la causa genética de la RPCa.<sup>8</sup> Es posible que la RPCa sea adquirida, también conocida como fenotípica.

La mutación de la protrombina G2010A,<sup>9</sup> en 1996, emerge como otra causa importante de riesgo trombotico.

Existen otros posibles candidatos como el incremento de: la concentración plasmática de la ho-

mocisteína<sup>10,11</sup> de los factores VII,<sup>12</sup> VIII,<sup>13</sup> IX,<sup>14</sup> XI<sup>15</sup> y la Lp(a),<sup>16,17,18</sup> entre muchos otros factores.

### ¿Se deben practicar las pruebas de trombofilia primaria a todos los enfermos con trombosis?

Es pertinente señalar que la mayoría de los autores distinguen diferentes poblaciones de estudio:

- Trombofilia en el embarazo
- Trombofilia en niños
- Trombofilia en individuos con episodios tromboticos.

Existe una gran controversia sobre la pertinencia de realizar a todos los individuos, que han presentado un evento trombotico, las pruebas de laboratorio para identificar las posibles causas de trombofilia primaria, ya que existen estudios que demuestran que, conocer la presencia de trombofilia no disminuye la recurrencia de un evento trombotico, tampoco modifica el esquema terapéutico<sup>19</sup> y no incrementa la sobrevida.

Se han mencionado otros motivos que disuaden de realizar las pruebas de trombofilia como son: los resultados desfavorables en estudios de costo-beneficio, las malas prácticas para realizar pruebas, el estrés que puede ocasionar a los enfermos conocer un resultado positivo y la posibilidad de discriminación.<sup>20</sup> Por lo tanto, estos estudios solo deben dirigirse a individuos selectos, en los que conocer su condición trombotica modifique su esquema profiláctico o terapéutico. También para establecer si es necesaria, en circunstancias particulares, la prevención primaria de un miembro no afectado de la familia, pero con un parentesco cercano a miembros afectados.<sup>20</sup>

Las características de los individuos a los que, según diferentes guías,<sup>20,21</sup> deben practicarse las pruebas de laboratorio de trombofilia son:

- Menores de 40 años de edad, con eventos tromboticos

recurrentes, sin una causa aparente, (no provocada).

- Quando existan varios miembros afectados en una misma familia. No se recomienda estudiar a los miembros asintomáticos.
- Niños con púrpura fulminante.
- Mujeres embarazadas con factores de riesgo trombotico.

A estos puntos existen excepciones de las guías consultadas.<sup>20,21</sup>

### ¿Cuáles son las pruebas que deben practicarse?

Las pruebas que se aconseja realizar son:

- Mutación FV Leiden
- Mutación G20210A
- La resistencia a la proteína C activada.
- Identificar la deficiencia plasmática y/o funcional de la proteína C.
- Identificar la deficiencia plasmática y/o funcional de la proteína S.
- Identificar la deficiencia plasmática y/o funcional de la antitrombina.
- Aun cuando sea una condición adquirida, se recomienda identificar a los pacientes con síndrome antifosfolípido.<sup>20</sup>

### Indicaciones para practicar las pruebas

- No realizarlas durante el periodo agudo, ni bajo el efecto de anticoagulantes:
  - Antagonistas de la vitamina K, ya que disminuyen la concentración de PC y PS.
  - Heparina no fraccionada, disminuye la concentración de AT.
- Se deben realizar pruebas funcionales (cromogénicas),

para distinguir si la deficiencia de PC o AT es por una reducción de la concentración plasmática o por la presencia de alguna alteración en su molécula que reduzca la actividad.

3. En el caso de PS deben realizarse pruebas inmunorreactivas y explorar la presencia de PS libre.
4. Si se identifica alguna deficiencia, deben confirmarse los resultados con otra muestra biológica.
5. Las mutaciones genéticas no tienen la restricción de elaborarlas fuera del periodo agudo o bajo el efecto de medicamentos.
6. Existen diferencias entre la sensibilidad y especificidad de diferentes técnicas y reactivos que deben tenerse presentes al interpretar los resultados.<sup>22</sup>

## REFERENCIAS

1. Khan S, Dickerman JD. Hereditary thrombophilia. *Thromb J* 2006; 4:15 doi 10.1186/1477-9560-4-15.
2. Bertina RM. Genetic approach to thrombophilia. *Thromb Haemost* 2001; 86:92.
3. Egeberg O. Inherited antithrombin deficiency causing thrombophilia. *Thromb Diath Haemorrh*. 1965, 13: 516-30.
4. van der Meer J, Stoepman-van Dalen EA, Jansen JM. Antithrombin-3 deficiency in a Dutch family. *J Clin Pathol*. 1973 Jul; 26(7):532-8.
5. Griffin JH, Evatt B, Zimmerman TS, et al. Deficiency of protein C in congenital thrombotic disease. *J Clin Invest* 1981, 68: 1370-73.
6. Comp PC, Nixon RR, Cooper MR, Esmon CT. Familial protein S deficiency is associated with recurrent thrombosis. *J Clin Invest* 1984;74:2082-8.
7. Dahlbäck B1, Carlsson M, Svensson PJ. Familial thrombophilia due to a previously unrecognized mechanism

characterized by poor anticoagulant response to activated protein C: prediction of a cofactor to activated protein C. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993;90:1004-8.

8. Bertina RM, Koeleman BPC, Koster T, et al.: Mutation in blood coagulation factor V associated with resistance to activated protein C. *Nature* 1994;369:64-66.
9. Poort SR, Rosendaal FR, Reitsma PH, Bertina RM. A common genetic variation in the 3' untranslated region of the prothrombin gene is associated with elevated plasma prothrombin levels and an increase in venous thrombosis. *Blood* 1996 Nov 15; 88(10):3698-703.
10. McCully KS. Vascular pathology of homocysteinemia: implications for the pathogenesis of arteriosclerosis. *Am J Pathol* 1969;56:111-128.
11. Baños-González MA, Anglés-Cano E, Cardoso-Saldaña G, Peña-Duque MA, Martínez-Ríos MA, Valente-Acosta B, González-Pacheco H, de la Peña-Díaz A. Lipoprotein (a) and homocysteine potentiate the risk of coronary artery disease in male subjects. *Circulation Journal* 2012;1953-7.
12. Meade TW, Ruddock V, Stirling Y, Chakrabarti R, Miller GJ. Fibrinolytic activity, clotting factors, and long-term incidence of ischaemic heart disease in the Northwick Park Heart Study. *Lancet* 1993; 342:1076-9.
13. Kraaijenhagen RA, in't Anker PS, Koopman MM, Reitsma PH, Prins-MH, van den Ende A, Buller HR. High plasma concentration of factor VIIIc is a major risk factor for venous thromboembolism. *Thromb Haemost* 2000;83:5-9.
14. van Hylckama Vlieg A, van der Linden IK, Bertina RM, Rosendaal FR. High levels of factor IX increase the risk of venous thrombosis. *Blood* 2000;95:3678-82.
15. Meijers JC1, Tekelenburg WL, Bouma BN, Bertina RM, Rosendaal FR. High levels of coagulation factor XI as a risk factor for venous thrombosis. *N Engl J Med* 2000;342:696-701.
16. Marcucci R, Liotta AA, Cellai AP, Rogolino A, Gori AM, Giusti B, Poli D, Fedi S, Abbate R, Prisco D. Increased

plasma levels of lipoprotein(a) and the risk of idiopathic and recurrent venous thromboembolism. *Am J Med* 2003;115:601-5.

17. Anglés-Cano E, De la Peña A, Loyau S. Inhibition of fibrinolysis by lipoprotein (a). *Ann NY Acad of Sci* 2001;936:261-75.
18. De la Peña- Díaz A, Cardoso Saldaña G, Zamora-González J, Barinagarrementería F, Loyau S, Izaguirre R, Anglés-Cano E. Functional approach to investigate Lp(a) in ischaemic heart and cerebral diseases. *Eur J Clin Invest* 2003;33:99-105.
19. Coppens M, Reijnders JH, Middeldorp S, Doggen CJ, Rosendaal FR. Testing for inherited thrombophilia does not reduce recurrence of venous thrombosis. *J Thromb Haemostasis* 2008;6:1474-1477.
20. Stevens S, Woller S, Bauer K, Kasthuri R, Cushman M, Streiff M, Lim W, Douketis J. Guidance for the evaluation and treatment of hereditary and acquired thrombophilia. *J Thromb Thrombolysis* 2016;41:154-64.
21. Baglin T, Gray E, Greaves M, Hunt BJ, Keeling D, Machin S, Mackie I, Makris M, Nokes T, Perry D, Tait RC, Walker I, Watson H; British Committee for Standards in Haematology. Clinical guidelines for testing for heritable thrombophilia. *Br J Haematol* 2010; 149:209-20.
22. Jennings I, Steven K, Woods T, Preston FE. Multilaboratory Testing in Thrombophilia through the United Kingdom National External Quality Assessment Scheme (Blood Coagulation) Quality Assurance Program. *Semin Thromb and Hemost* 2005;31:66-72.

## Resultados del tratamiento de LAL en adultos

*Erick Crespo-Solis,<sup>1</sup> Karla Espinosa-Bautista,<sup>2</sup> Martha Alvarado-Ibarra,<sup>3</sup> Étta Rozen-Fuller,<sup>4</sup> Fernando Pérez-Rocha†,<sup>5</sup> Chantal Nava-Gómez,<sup>2</sup> Maricela Ortiz-Zepeda,<sup>3</sup> José Luis Álvarez-Vera,<sup>3</sup> Christian Omar Ramos-Peñañiel,<sup>4</sup> Luis Antonio Meillón-García,<sup>5</sup> Sergio Rodríguez-Rodríguez,<sup>6</sup> Alan Pomerantz-Okon,<sup>6</sup> Roberta Demichelis-Gómez<sup>6</sup>*

<sup>1</sup> Hospital Regional de Alta Especialidad de Ciudad Victoria, Ciudad Victoria, Tamaulipas, México.

<sup>2</sup> Instituto Nacional de Cancerología, Ciudad de México, México.

<sup>3</sup> Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, ISSSTE, Ciudad de México, México.

<sup>4</sup> Hospital General de México, Ciudad de México, México.

<sup>5</sup> Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS, Ciudad de México, México.

<sup>6</sup> Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, Ciudad de México, México.

Las leucemias agudas linfoides (LAL) son enfermedades heterogéneas en términos de presentación y patología. Se caracterizan por la proliferación clonal de células madre hematopoyéticas, o de células progenitoras de linaje específico linfóide (células B o T).<sup>1</sup>

Los avances en el tratamiento de la LAL, han mejorado la supervivencia de los pacientes adultos con esta enfermedad, alcanzando respuestas completas (RC) del 80 al 90%, y supervivencias globales (SG) de 40 y 50%.<sup>2,3</sup> Estos avances terapéuticos incluyen la aplicación de quimioterapias basadas en protocolos pediátricos con L-asparaginasa;<sup>4,5</sup> la asociación de inhibidores de tirosín-cinasa de ABL/BCR para las LAL Philadelphia positivas;<sup>6,7</sup> la administración de anticuerpos específicos (anti-CD20 y anti-CD22) y biespecíficos (BITE),<sup>8-11</sup> así como el reconocimiento de la importancia de la enfermedad mínima residual (EMR) para la toma de decisiones terapéuticas.<sup>12</sup>

Los datos de RC y SG de pacientes adultos con LAL en la población mexicana son heterogéneos y las publicaciones demuestran limitantes para poder realizar conclusiones certeras (series pequeñas, diversos tratamientos que dificultan comparaciones, falta de identificación de riesgos por cariotipo o FISH).<sup>13-18</sup>

El Grupo de Trabajo de la Leucemia Aguda (GTLA) fue creado como resultado de una iniciativa de la Agrupación Mexicana para el Estudio de la Hematología, A.C. (AMEH) para promover la investigación de la leucemia aguda en México. El objetivo del primer estudio del GTLA, fue realizar un análisis retrospectivo, multicéntrico de supervivencia de una serie de pacientes adultos con LLA en centros de referencia de la Ciudad de México, tratados entre 2009 y 2015.

Fueron seleccionados todos aquellos expedientes de pacientes que cumplían con el diagnóstico de LAL con base en los criterios de la OMS. Se registraron los datos demográficos, datos de laboratorio, así como de aspirado de médula ósea (MO), biopsia de MO, inmunofenotipo o inmunohistoquímica, en los casos donde el inmunofenotipo no estuviera presente. De igual manera se registraron a todos los pacientes que tenían cromosoma Ph<sup>+</sup> mediante el estudio de cariotipo convencional o FISH (*Fluorescent In Situ Hybridization*).

Para el análisis estadístico las variables continuas fueron descritas en medianas e intervalos; las variables categóricas en frecuencias y proporciones. Para obtener SG y SLE se utilizó el método de Kaplan-Meier. Para comparar diferencias de proporciones entre grupos se utilizaron las pruebas estadísticas de Chi-cuadrado o exacta de Fisher en casos de distribución paramétrica y no paramétrica, respectivamente. Para diferencias de variables numéricas entre los grupos se utilizó la T de Student y la U de Mann-Whitney en casos de distribución paramétrica y no paramétrica, respectivamente. Se realizó un análisis de riesgos proporcionales de Cox (uni y multivariado) para determinar los posibles factores de riesgo relacionados con la SG y SLE.

## Resultados

Se incluyeron 559 pacientes adultos con diagnóstico de LLA tratados durante 2009 a 2015 en cinco centros de referencia de la Ciudad de México: Instituto Nacional de Cancerología (INCAN), Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán (INCMNSZ), Hospital General de México (HGM), Centro Médico Nacional 20 de Noviembre ISSSTE (CMN 20 Nov), Centro Médico Nacional Siglo XXI IMSS (CMN SXXI). De 559 pacientes, 258 (46.2%) fueron mujeres y 301 (53.8%) hombres. La mediana de edad fue de 28 años (intervalo, 14-81 años). Es importante destacar que 376 casos (67.3%) pertenecían al grupo AYA, adultos 138 casos (24.7%) y adultos mayores 45 casos (8.1%). Se encontró síndrome de lisis tumoral (SLT) en 9.8% de los pacientes y se observó alteración en las pruebas de funcionamiento hepático a más de 2.5 veces el límite superior normal (PFH  $\geq$  2.5 LSN) en 66/494 (13.4%). En cuanto al desempeño físico, se obtuvo ECOG 0-1 en 68.5%. Con base en el inmunofenotipo se pudo subclasificar de manera adecuada a 509 (91%) pacientes; de los cuales la mayoría correspondió con LLA pre-B (87.4%). La información de citogenética estuvo disponible en 54.5% de los casos ya sea por falta de acceso a la prueba o falta de crecimiento en metafases. De los 305 casos analizables la mayoría fue de cariotipo normal (70.5%) y casos Ph<sup>+</sup> en 16.7%. El grupo AYA presentó una frecuencia de casos con cariotipo normal en 77.8% y casos LLA-Ph<sup>+</sup> de 10.8%; estas diferencias fueron estadísticamente significativas ( $p = 0.0001$  en ambos casos). Se consideró pacientes de alto riesgo sí al momento del diagnóstico tenían cualquiera de los siguientes: cuenta de leucocitos  $\geq 30 \times 10^9/L$  en casos de estirpe B;  $\geq 100 \times 10^9/L$  en casos de estirpe T y citogenética



de mal pronóstico; o bien, falta de RC temprana. Encontramos que con estas características 52.1% de los pacientes cumplió con criterios de alto riesgo. El esquema de tratamiento más comúnmente administrado fue Hyper-CVAD (47% de los casos), seguido de esquemas institucionales en 36.1% y regímenes pediátricos en 10.2%. Se observó que en aproximadamente 20% de los casos hubo un retraso considerable en la aplicación de la quimioterapia. El uso de imatinib y dasatinib se administró en 4.5% y 3.4%; respectivamente. Por otro lado, 32 pacientes recibieron TCH alogénico (5.7%). Se logró RC temprana en 387/559 (69.2%) de los casos, cabe señalar que de estos, 16.3% requirió un segundo ciclo de quimioterapia para poder lograr la RC. Se consideraron primariamente refractarios 13.1%. Se registró mortalidad relacionada a tratamiento de inducción en 10.6%, mientras que otro 10.6% de los pacientes murió en RC durante otras etapas del tratamiento; por lo que la tasa de mortalidad relacionada a quimioterapia a lo largo de todo el tratamiento fue de 21.2%.

Al momento del análisis 26.7% de los casos había sobrevivido, con una mediana de SG de 12.97 meses (IC95%; 11.49-14.46 meses) y SLE de 16 meses (IC95%; 13.30-18.69 meses); la SG de los pacientes que lograron RC fue de 17 meses (IC95%; 15.14-18.85 meses). La SG a 3 años fue 22.1%, y por grupo de edad se distribuyó de la siguiente manera: AYAs (25.7%), adultos (17.4%) y adultos mayores (0%) ( $p = 0.0001$ ).

### Conclusiones

El presente trabajo representa la serie más grande multicéntrica de pacientes adultos con LLA en México en el que se realiza un análisis de supervivencia. Las particularidades de esta población de

pacientes amerita que se lleven a cabo estudios prospectivos en los que se pueda homogeneizar los esquemas de tratamiento con base en el grupo de edad, en particular en el grupo AYA que representa la mayoría de nuestros pacientes y que requieren esquemas de inspiración pediátrica con L-asparaginasa que permitan aumentar las tasas de RC y una disminución de las tasas de mortalidad asociada a tratamiento. En las instituciones participantes es necesario mejorar aspectos de tecnología al momento del diagnóstico tales como citogenética, FISH, y pruebas moleculares para identificar subgrupos, tales como, aquellos con la firma Ph-like; así como incrementar el número de pacientes que ingresa a protocolos de TCH.

### REFERENCIAS

1. Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood* 2016;127(20):2391-405.
2. Gökbuget N, Stanze D, Beck J, et al. Outcome of relapsed adult lymphoblastic leukemia depends on response to salvage chemotherapy, prognostic factors, and performance of stem cell transplantation. *Blood* 2012;120(10):2032-41.
3. Shaikh MU, Ali N, Adil SN, et al. Outcome of adult patients with acute lymphoblastic leukaemia receiving the MRC UKALL XII protocol: a tertiary care centre experience. *Singapore Med J* 2011;52(5):370-4.
4. Rytting ME, Jabbour EJ, Jorgensen JL, et al. Final results of a single institution experience with a pediatric-based regimen, the augmented Berlin-Frankfurt-Münster, in adolescents and young adults with acute lymphoblastic leukemia, and comparison to the hyper-CVAD regimen. *Am J Hematol* 2016;91(8):819-23.
5. Chang JE, Medlin SC, Kahl BS, et al. Augmented and standard Berlin-Frankfurt-Münster chemotherapy for treatment of adult acute lymphoblastic leukemia. *Leuk Lymphoma* 2008;49(12):2298-307.
6. Fielding AK, Rowe JM, Buck G, et al. UKALLXII/ECOG2993: addition of imatinib to a standard treatment regimen enhances long-term outcomes in Philadelphia positive acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2014;123(6):843-50.
7. Foa R, Vitale A, Vignetti M, et al. Dasatinib as first-line treatment for adult patients with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2011;118(25):6521-8.
8. Maury S, Chevret S, Thomas X, et al. Rituximab in B-lineage adult acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med* 2016;375(11):1044-53.
9. Thomas DA, Faderl S, O'Brien S, et al. Chemoimmunotherapy with hyper-CVAD plus rituximab for the treatment of adult Burkitt and Burkitt-type lymphoma or acute lymphoblastic leukemia. *Cancer* 2006;106(7):1569-80.
10. Kantarjian H, Stein A, Gökbuget N, Topp MS, et al. Blinatumomab versus Chemotherapy for Advanced Acute Lymphoblastic Leukemia. *N Engl J Med*. 2017 Mar 2;376(9):836-847
11. Kantarjian H, Thomas D, Jorgensen J, et al. Results of inotuzumab ozogamicin, a CD22 monoclonal antibody in refractory and relapsed acute lymphocytic leukemia. *Cancer* 2013;119(15):2728-36.
12. Zugmaier G, Gökbuget N, Klinger M, et al. Long-term survival and T-cell kinetics in relapsed/refractory ALL patients who achieved MRD response after blinatumomab treatment. *Blood* 2015;126(24):2578-84.
13. Diaz-Ruiz R, Aguilar-Lopez L, Vega-Ruiz A, et al. Analysis of clinical-biological features of adult acute lymphoblastic leukemia (ALL). *Gac Med Mex* 2015;151:136-44.
14. Arteaga-Ortiz L, Buitron-Santiago N, Rosas-Lopez A, et al. Experiencia del INCMNSZ en pacientes adultos con leucemia linfocítica aguda. Cohorte 2003-2007 con esquemas de tratamiento Hiper-CVAD y Protocolo



0195. Rev Invest Clin 2008;60(6):459-69.
15. Ruiz-Delgado GJ, Macias-Gallardo J, Lutz-Presno JA, et al. Outcome of adults with acute lymphoblastic leukemia treated with a pediatric-inspired therapy: a single institution experience. *Leuk Lymphoma* 2011;52(2):314-6.
  16. Ramos C, Rozen E, Leon M, et al. Tratamiento de la leucemia linfocítica aguda del adulto. Experiencia de un hospital en la Ciudad de México. *Rev Med Chile* 2011;139(9):1135-42.
  17. Ramos-Peñafiel CO, Cabrera-García A, Rozen-Fuller E, et al. Comparación del Hyper-CVAD con un régimen institucional en el tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda del adulto en un Hospital de México. *Rev Peru Med Exp Salud Publica* 2014;31(3):525-9.
  18. Jaime-Perez JC, Jimenez-Castillo RA, Herrera-Garza JL, et al. Survival rates of adults with acute lymphoblastic leukemia in a low-income population: a decade of experience at a single institution in Mexico. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2017;17(1):60-8

**Enfermedad mínima residual en las enfermedades oncohematológicas: de la remisión completa a la sensibilidad para detectar una célula neoplásica en 10 millones de células normales**

Pedro Arturo Zárate-Rodríguez  
 Hospital Central Sur PEMEX, Ciudad de México.

La Enfermedad mínima residual (EMR) se define como la enfermedad persistente o remanente, detectable por las técnicas convencionales conocidas y utilizadas para identificar una enfermedad oncohematológica. La persistencia de una cantidad pequeña de células malignas tras el tratamiento con intención curativa puede significar que el tratamiento ha sido insuficiente. El punto a definir es precisar

lo que representa esa pequeña cantidad de células malignas.

Al hablar de EMR se tiene que partir de conceptos anteriores utilizados para evaluar respuesta a tratamiento que es la remisión completa y la respuesta clínica completa.

La definición de remisión completa clásica fue crítica en la evaluación y el diseño de las distintas estrategias terapéuticas empleadas en el tratamiento de pacientes con Leucemias y Linfomas, determinada por la presencia de < 5% de células de aspecto inmaduro (blastos).<sup>1</sup>

Todas las series clínicas que evaluaron eficacia de los principales tratamientos de rutina empleados en la actualidad, se basaban en protocolos diseñados bajo esta definición. La incorporación en las dos últimas décadas de métodos de diagnóstico y seguimiento con mediciones más precisas y objetivas que la morfología, como la citogenética tipo FISH, la citometría de flujo convencional, la llamada citometría de flujo de nueva generación y las técnicas de biología molecular, ha permitido poner de manifiesto una gran variabilidad de estados de enfermedad medible por los anteriores métodos en los pacientes con respuesta completa morfológica, con masas tumorales residuales que oscilan entre 0 y  $10^{10}$  células neoplásicas.<sup>1,7</sup>

**Importancia de la relación de EMR y riesgo de recaída (RR)**

Estudios mostraron que la presencia de enfermedad residual por encima de un nivel, predeciría de forma muy certera la probabilidad de recidiva. En Leucemias agudas linfoblásticas con EMR de  $10^{-3}$  después de tratamiento de consolidación, el riesgo de recaída fue de 70%; sin embargo, la presencia de células residuales tampoco fue en sí misma, una indicación de recaída inminente.<sup>2</sup>

En la actualidad los objetivos establecidos en los ensayos clínicos con nuevos medicamentos son la sobrevida libre de progresión y la sobrevida global, la obtención de la EMR negativa y su duración, será el indicador a medir en cada paciente.<sup>15</sup>

El esfuerzo es ahora, obtener la EMR más profunda y así prolongar estos parámetros lo mayor posible; de esta forma, la EMR se está llevando de los ensayos clínicos a aplicarse en la práctica clínica diaria.<sup>6</sup>

**Técnicas para la detección de EMR**

Las más utilizadas han sido: citometría de flujo; citogenética convencional e hibridación *in situ* con fluorescencia (FISH), técnicas de biología molecular, histopatología convencional, IRM, PET-TC, microscopía electrónica, aneuploidia por citometría de flujo, NGS y citometría de flujo de nueva generación (NGF).

La relevancia actual de la duración y profundidad de la respuesta al tratamiento, hace recomendable utilizar técnicas para evaluar y dar seguimiento a la EMR, que sean más específicas y sensibles, entre otras cualidades:

- a) Especificidad (capacidad de distinguir las células malignas de las normales evitando así falsos positivos o negativos); esta característica es importante si consideramos que no hay un marcador que establezca que una célula sea maligna, sino fenotipos aberrantes, por expresión anormal de los marcadores en algún momento de la diferenciación fenotípica.
- b) Sensibilidad (límite de detección); esta bien establecida la sensibilidad de cada método; en EMR por CMF, la sensibilidad se incrementa cuando se cuentan mas

eventos en una muestra: no será la misma sensibilidad detectar 40 células residuales con fenotipo aberrante en, 1000, 10,000, 100,000, 1 millón o 10 millones de células analizadas.

- c) Reproducibilidad (facilidad de estandarización entre diferentes laboratorios;<sup>6,7</sup> no obstante que existen esfuerzos bien documentados, validados y con amplia aceptación como la estandarización del Proyecto Euroflow y EuroMRD para CMF, ó Euroclonality para PCR, esta es una característica de la cual se sigue careciendo en muchos laboratorios. Euroflow es el consenso de estandarización en CMF para identificación fenotípica y EMR en neoplasias hematológicas más sustentado, documentado<sup>5,14</sup> y que ya tiene aplicabilidad en nuestro país actualmente en más de 20 laboratorios de citometría en los sectores público y privado.

Es deseable que tengan sencillez técnica, permitan y faciliten correlación clínica y preferiblemente de bajos costos.

Para los objetivos actuales de la EMR, algunos de estos métodos poco sensibles y específicos ya no tienen cabida, prevaleciendo actualmente la CMF y la Secuenciación por PCR.

#### **Aplicación de la citometría de flujo (CMF) en la EMR**

Es especialmente útil en la evaluación y seguimiento de las leucemias agudas, las leucemias linfoides crónicas y algunos otros síndromes linfoproliferativos B ó T con infiltración medular o expresión en sangre periférica. La evaluación mediante citometría de flujo de aneuploidías en el ADN (contenido

global de ADN) se ha demostrado especialmente útil en el mieloma múltiple y en algunas leucemias. La determinación de fenotipos propios de la población leucémica, su persistencia en la recidiva y la presencia de fenotipos aberrantes, son de enorme utilidad en la evaluación de la EMR. Ya mencionamos que las células leucémicas no presentan antígenos específicos que permitan diferenciarlas de las células normales.<sup>6</sup>

Estos fenotipos leucémicos suelen caracterizarse por la coexpresión en una misma célula de antígenos asociados a dos líneas celulares, la presencia de asincronismos madurativos e incluso alteraciones en la cantidad del antígeno expresado, así como la localización aberrante de fenotipos restringidos a ciertos tejidos. La sensibilidad de este método se ha calculado mediante estudios de dilución de células leucémicas en médulas óseas normales entre  $10^{-4}$  y  $10^{-5}$ , esto es, una célula leucémica por cada 10,000-100,000 células.<sup>3</sup>

Las combinaciones estandarizadas de fenotipos utilizadas en el seguimiento de leucemias agudas y síndromes linfoproliferativos crónicos B y discrasias de células plasmáticas, como los paneles del consorcio Euroflow, han sido establecidos revisando los inmunofenotipos de pacientes con enfermedades oncohematológicas, en comparación con fenotipos reactivos o incluso inmunofenotipos de pacientes recuperándose de un ciclo de quimioterapia y de personas sanas. Fue un proyecto de estandarización que llevó más de diez años, en el cual participaron más de 20 centros europeos de 11 países.<sup>5,14</sup>

Desde un punto de vista clínico, la evaluación de la EMR mediante citometría en las leucemias agudas se lleva a cabo en distintos momentos del tratamiento:

Tras la inducción, al finalizar la quimioterapia, en los productos de aféresis para trasplante, en el seguimiento o sencillamente en la evaluación de cualquier sospecha clínica de recaída. Su valor en cada una de estas situaciones, en LAL se encuentra definido.

El momento de desaparición y reaparición de la EMR es crucial para predecir quienes están destinados a una posible recidiva y quienes se mantendrán en remisión completa. El momento de estudiar la EMR dependerá de la enfermedad neoplásica, la evolución clínica de los pacientes y la etapa de tratamiento en la que se encuentra cada caso. Determinación del tipo y momento de estudio de la EMR es variable de un ensayo clínico a otro, por lo que en lo que corresponda a pacientes fuera de ensayos clínicos, corresponderá al médico tratante tomar una decisión personalizada sobre el momento adecuado.<sup>15,16</sup>

#### **EMR por CMF en las leucemias agudas**

##### *Leucemia aguda linfoblástica (LAL)*

En las últimas 4 décadas se profundizó el conocimiento en la respuesta temprana al tratamiento en pacientes con LLA para predecir riesgo de recaída. El 20-25% de los pacientes que inicialmente respondían al tratamiento y alcanzaban remisión completa (no presentan blastos en médula ósea), recaen durante el tratamiento o luego de finalizar del mismo.

En LAL, los estudios de EMR por técnicas moleculares mostraron, primero en series pediátricas y posteriormente confirmado en serie de adultos, que son útiles en la predicción de recaída identificando grupos de enfermos con pronóstico diferente, siendo, el riesgo de recaída proporcional al nivel de EMR. Estudios posteriores, con técnicas de citometría de flujo han mostrado que ambas metodologías obtienen

resultados similares, si bien la sensibilidad de la técnica de PCR era superior, con la mejora en las técnicas de citometría, la sensibilidad en algunos estudios ya fue similar.<sup>3,6</sup> En la mayoría de los análisis, el nivel de EMR ha quedado establecido como un factor pronóstico independiente, si bien su presencia se correlaciona con subtipos citogenéticos/moleculares y, en menor medida, con datos clínicos a la presentación. Los estudios de EMR en la actualidad constituyen una herramienta fundamental para identificar pacientes con un alto riesgo de recaída y, necesidad de medidas terapéuticas diferentes (p. ej., cambio de quimioterapia incluyendo el trasplante de progenitores hematopoyéticos, utilización de nuevas drogas, etc.) Igualmente, estos estudios también identificaron pacientes con bajo riesgo de recaída y, por tanto, que no deben recibir tratamientos intensivos innecesariamente.

El inmunofenotipo en una leucemia aguda se define al diagnóstico en más de un 95% de los pacientes con LLA y sirve para detectar EMR durante el tratamiento, habitualmente con una sensibilidad de 0.01% (1 blasto en 10.000 células normales); esta práctica, por accesibilidad es más común por CMF que por PCR. La identificación de factores clínicos y biológicos asociados a pronóstico establece el concepto de estrategia ajustada al riesgo. La detección de EMR en la fase de inducción (días 15 y 33 del tratamiento) permite intensificar el mismo y eventualmente disminuir el riesgo de recaídas.

En LAL en niños ya se han establecido en base a estudios bien llevados, evaluar la EMR por citometría flujo en MO dependiendo del esquema, en días específicos o momentos bien definidos.

Existen varios estudios prospectivos en marcha que estratifican a los

pacientes de acuerdo al nivel de EMR y se les asigna un tratamiento distinto según su grupo de riesgo, lo que, de confirmarse su utilidad, permitirá, en un futuro, administrar tratamientos individualizados y mejorar el pronóstico de estos pacientes.<sup>3,6,15</sup>

#### *Leucemia aguda mieloblástica (LAM)*

En LAM la EMR por CMF no ha tenido tanta utilización, posiblemente por la falta de estandarización en los paneles de identificación al momento del diagnóstico por lo que las metodologías moleculares han tenido mayor aplicación: sin embargo en nuestro medio no es fácil el acceso a ellas. En LAM, el marcador guía empleado como blanco tumoral en la mayoría de los estudios de EMR, ha sido el análisis mediante RT-PCR de las traslocaciones cromosómicas más frecuentes. Estos estudios han mostrado la utilidad de la EMR para identificar pacientes con peor supervivencia y detectar de forma precoz la recaída molecular antes de que se produzca la recaída clínica, lo que aún puede permitir modificar tratamientos.

Además también han mostrado cómo la cinética de recaída es diferente según la translocación, más rápida en LMA t(15;17) que en inv(16) o t(8;21). Sin embargo, estas traslocaciones permiten el estudio en el 30-40% de todas las LMA. Esto hace que se necesiten métodos de EMR alternativos, entre los que se encuentran los estudios de mutaciones tumorales (p. ej., mutaciones del NPM1) o bien expresión de genes que, o bien no son expresados en células hematopoyéticas normales (p. ej., gen PRAME) o bien las células neoplásicas presentan hiperexpresión de los mismos (p. ej., gen WT1). Los estudios preliminares empleando estos blancos moleculares identifican pacientes con pronóstico diferente, sin embar-

go estos resultados deben validarse en más series de pacientes. La CMF en EMR, ha mostrado utilidad para identificar pacientes con diferente pronóstico; si bien el número de estudios es inferior, los resultados son menos consistentes debido, en parte, a la dificultad de identificar de forma específica los blastos mieloides.<sup>6</sup> Sin duda, los esfuerzos de estandarización del grupo de Euro Flow<sup>5</sup> y las mejoras técnicas de la CMF aumentarán el valor predictivo de la CMF en LMA; de hecho ya se cuenta con un panel Euroflow preliminar para EMR en LAM, aunque este aún no se ha validado.

#### *Leucemia mieloide crónica (LMC)*

En la LMC antes de la introducción de los inhibidores de la tirosina cinasa, el estudio de la EMR estaba restringido a pacientes alotrasplantados, ya que en el resto, la respuesta hematológica y citogenética era suficiente para evaluar a los pacientes. Pero la alta eficacia de esta respuesta hizo que se requiriera una técnica de cuantificación más sensible, más allá de la citogenética; es cuando se desarrolla la genética molecular para cuantificar el gen de fusión bcr-abl, mediante PCR en tiempo real. Está demostrado que la respuesta molecular mayor se relaciona con la mayor supervivencia libre de progresión; asimismo, esta medición periódica durante el tratamiento ha permitido ajustar dosis de medicamentos, cambiar a 2da generación de ITKs ó realización de alotrasplantes; incluso ha llevado a realizar estudios de mutaciones de abl cuando se sospecha resistencia a medicamento. La falta de estandarización inicial se ha resuelto con la Escala internacional para comparar las diferentes metodologías utilizadas.<sup>4,6</sup>

La CMF convencional no tiene ningún papel para evaluar EMR en esta enfermedad, sin embargo el consorcio Euroflow trabaja en la

medición de bcr-abl por esta técnica; aun no tiene validación por lo que en esta patología el campo de la EMR pertenece a la genética molecular.

#### *Leucemia linfocítica crónica (LLC) y otros síndromes linfoproliferativos cónicos B (SLPC B)*

En la LLC, como en otras entidades, se ha pretendido usar como Guía de las decisiones clínicas al resultado de la enfermedad mínima residual. Con las nuevas combinaciones terapéuticas parece razonable que desde un punto de vista clínico nos preguntemos si la EMR puede utilizarse para definir la duración del tratamiento y para plantear si son necesarias estrategias de consolidación o intensificación terapéutica.<sup>8</sup> Las células leucémicas de la LLC tienen características inmunofenotípicas y moleculares que permiten diferenciarlas de los linfocitos B normales. El IWCLL determinó que cuando el paciente presenta menos de una célula leucémica en 10,000 leucocitos normales el paciente ha alcanzado criterios de remisión clínica (RC o RP) con EMR negativa (sensibilidad del 0,01% o  $10^{-4}$ ). Por tanto, el método para el estudio de EMR debe presentar como mínimo una sensibilidad de  $10^{-4}$ .<sup>9</sup> Aunque actualmente disponemos de metodología con mayor sensibilidad ( $10^{-5}$  ó  $10^{-6}$ ), como la citometría de flujo de nueva generación de 8 colores o la metodología NGS, no hay estudios prospectivos que hayan mostrado su utilidad clínica. No obstante, se debe considerar que el planteamiento de curación de la LLC pasa por la no detección de la enfermedad en ninguno de sus compartimentos (SP, MO, bazo, hígado y ganglios), y que la metodología actual de análisis de la EMR se centra en el estudio de la misma en SP y MO, siendo necesario también desarrollar métodos para evaluar su actividad en los otros comparti-

mentos (valor del estudio del ADN de células tumorales circulantes) ó combinando métodos de imagen con CMF ó PCR.<sup>10</sup>

Estas respuestas solo podrán contestarse bajo el desarrollo de ensayos clínicos prospectivos aleatorizados en los que se incluya la EMR como un objetivo primario. Para ello será necesario establecer que el efecto de un tratamiento específico produce un efecto en la EMR y que esta EMR predice el efecto clínico beneficioso. Se requerirá investigar los efectos del tratamiento en evaluación en EMR, en comparación con los efectos del tratamiento de control, y si la EMR alcanzada nos permite predecir la magnitud del efecto en la SLP y la SG para que realmente la EMR sea una variable independiente de las mismas. Los diferentes esquemas terapéuticos no alcanzan los niveles de EMR deseados en los mismos tiempos, por lo que será necesario explorar los diferentes momentos de estudio de EMR; los resultados para un medicamento no serán equiparables a los de otro agente respecto a su valor independiente de SLP y SG. Se requerirá evaluar de forma prospectiva y constante este dato con cada nuevo agente terapéutico y/o con las diferentes combinaciones de ellos. En el momento actual las diferentes guías internacionales de diagnóstico y tratamiento de los pacientes con LLC no contemplan aún la introducción de la EMR como una herramienta para la toma de decisiones o como un objetivo a alcanzar en los pacientes que requieren tratamiento, pero esto deberá cambiar pronto.<sup>9,10</sup>

#### *Mieloma múltiple (MM)*

En el Mieloma se cuenta ya con una gran cantidad de estudios en donde el verdadero valor de la remisión o respuesta completa recae en el estatus de la EMR.<sup>11</sup> Posiblemente por el hecho que la medición por otras

técnicas menos sensibles, como el FISH detecta alteraciones citogenéticas encriptadas, asociadas al Mieloma Múltiple, su seguimiento para la EMR es complicado, aunado a la gran cantidad de estudios de EMR por CMF, que ya han consolidado esta metodología para MM. La forma de hacer EMR por CMF ha cambiado en los últimos años, de baja sensibilidad a alta sensibilidad, o de 1ª (4 colores) y 2ª generación (8 colores) a Última generación (10,000,000).<sup>12</sup> Aquí se logra una sensibilidad de  $10^{-6}$  o  $10^{-7}$ , lograndose equiparar la NGS a la NGF, ya que ambas la alcanzan; precisamente en mieloma múltiple es donde se ha validado por el consorcio Euroflow, un panel para medir la EMR en un solo tubo con marcadores en 8 diferentes fluorocromos.<sup>14</sup>

En muchos ensayos clínicos de Mieloma Múltiple se evidencia el valor de tener EMR negativa, independiente de que el paciente se encuentre con respuesta parcial o respuesta completa, o que tenga asociación a alteraciones citogenéticas descritas como de mal pronóstico.<sup>13</sup>

Es bien conocido también, el tiempo para alcanzar la EMR negativa es mayor cuando se usa Citometría de flujo de 1ª gen (4 colores) y se cuentan 100,000 eventos que cuando se usa 2ª gen (8 colores), pudiendo contar si se realiza un proceso de concentración de la muestra (Bulk lysis), hasta 10 millones.<sup>12</sup> EMR ha modificado la SLP de pacientes con inmunofenotipos en remisión de 3-5 años a 8-10 años (con las técnicas de alta sensibilidad: NGF).

#### **Conclusiones**

En la actualidad, la información proporcionada por los estudios de EMR en las enfermedades oncohemopatías malignas constituye un factor pronóstico independiente que añade valor a otros parámetros

clínico-biológicos, tanto en hemopatías malignas agudas y crónicas. Su valor en estudios clínicos controlados ha hecho que su resultado, obtenido en determinados momentos evolutivos, se tome en cuenta para la toma de decisiones terapéuticas en el diseño de los nuevos protocolos terapéuticos en determinadas enfermedades (ej., LLA, LLC y MM).

El nivel de EMR permite modular la intensidad y la duración del tratamiento, elegir el momento más adecuado para indicar un auto o alotrasplante, así como aconsejar ciertos tratamientos que sólo son eficaces cuando el nivel de EMR está por debajo de niveles clínicos. Permitirá detectar de forma precoz la reaparición de células neoplásicas, para utilizar terapias que sean más eficaces para controlar en ese momento a la enfermedad, que cuando la enfermedad clínicamente ha recaído.

Sobre la EMR y los métodos que se utilicen para determinarla, estos: a) deberán ser independientes del tratamiento, b) debe ser independiente de la etapa clínica y de los factores pronósticos relevantes, c) estos métodos deben ser confiables y disponibles, definiendo en forma consensada la muestra para su análisis y el origen de ésta.

Un aspecto imprescindible de estos métodos es la estandarización de los paneles de marcadores que se están empleando en cada laboratorio, sino también estudios de control de calidad entre todos los que realicen los mismos métodos, para tener reproducibilidad. Euroflow es una estrategia para CMF demostrada y comprobada, que se puede adoptar en cualquier citómetro de 3 rayos láser y 8 colores, alineados a las compensaciones y ajustes recomendados en dicha estandarización.

Para algunas hemopatías será necesario confirmar estos resultados

en estudios clínicos aleatorizados con estudios de EMR analizada mediante técnicas estandarizadas. Esto podrá llevar a individualizar el tratamiento de cada paciente, continuar la misma terapéutica o modificarla por otras alternativas, cuando se detecten células residuales; suspender un tratamiento de mantenimiento con el fin de evitar toxicidad añadida, cuando se pueda demostrar que, en un paciente tiene EMR negativa de alta sensibilidad.

## REFERENCIAS

1. M. L. Gutiérrez Menéndez, L. Quintana, C. Domínguez, E. Bordón y Pedro C. Lara. Hospital Universitario de Gran Canaria. Enfermedad Mínima Residual. *Biocáncer* 4; (2007)
2. Coustan-Smith E, Sancho J, Hancock ML, et al.: Clinical importance of minimal residual disease in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2000, 96: 2691-2696.
3. Bhojwani D, Kang H, Moskowitz NP, et al. Biologic pathways associated with relapse in childhood acute lymphoblastic leukemia: a Children's Oncology Group study. *Blood*. 2006; 108:711-717
4. Baccarani, Michelle, Cortes, Jorge, Pane, Fabrizio et al. Chronic Myeloid Leukemia: An update of concepts and managements Recommendations of European Leukemia Net. *Journal of Clinical Oncology*. Vol. 27 Num. 36 Dec 2009; pp. 6041-6051.
5. J.J.M. van Dongen, Achievements of the EuroFlow Consortium, Mexican EuroFlow Workshop, Mexico city, 17 March 2016.
6. M. González, R. García-Sanz, M.C. Chillón, L. Marín, R. Corral, M.E. Alonso-Sarasquete, M. Alcoceba, A. Balanzategui, M.B. Vidriales, J.F. San Miguel Utilidad en la práctica clínica de la detección de la enfermedad mínima residual. *Haematologica/edición española* | 2011; 96
7. Tomás JF, Román A, Subirá D, Vizcarra E, Llamas P, Fernandez de V J. Enfermedad Mínima Residual. Significado de la remisión en enfermedades oncohematológicas. *Haematologica* (ed. española.), volumen 89, extraordinario 1, octubre 2004
8. Hallek M, Cheson BD, Catovsky D, Calligaris-Cappio F, Dighiero G, Döhner H, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic lymphocytic leukemia: A report from the International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia updating the National Cancer Institute-Working Group 1996 guidelines. *Blood*. 2008; 111: 5446-5464.
9. Thompson PA, Wierda WG. Eliminating minimal residual disease as a therapeutic endpoint: Working toward cure for patients with CLL. *Blood*. 2016; 127:279-85.
10. García Vela JA, García Marco JA. Enfermedad mínima residual en la Leucemia linfocítica crónica. *Med Clin (Barc)*. 2017. <http://dx.doi.org/10.1016/j.medcli.2017.06.067>
11. Alberto Orfao, Bruno Paiva, Juan FloresMontero, Noemi Puig, Laura Gutierrez, Ramon Garcia-Sanz, Maria-Victoria Mateos, Juan Jose Lahuerta and Jesus San Miguel. Characterization of Minimal Residual Disease in Multiple Myeloma. *Blood* 2015 126: SCI-52
12. Paiva B, Puig N, Cedená MT, Cordon L, Vidriales MB, Burgos L, Flores-Montero J, Lopez-Anglada L, Gutierrez N, Calasanz MJ, Martín-Ramos ML, Garcia-Sanz R, Martínez-Lopez J, Oriol A, Blanchard MJ, Rios R, Martín J, Martínez J, Sarra J, Hernández M, de la Rubia J, Krsnik I, Moraleda JM, Palomera J, Bargay J, Orfao A, Rosinol L, Mateos MV, Lahuerta JJ, Bladé J and San Miguel JF. Impact of Next-Generation Flow (NGF) Minimal Residual Disease (MRD) Monitoring in Multiple Myeloma (MM): Results from the Pethema/GEM2012 Trial. *Blood* 2017 130:905
13. Jean-Luc Harousseau, Herve Avet-Loiseau. Minimal Residual Disease Negativity Is a New End Point of Myeloma Therapy. *Journal of Clinical Oncology*, Vol 35, No 25 (September 1), 2017; pp 2863-2865
14. JJ M van Dongen, L Lhermitte, S Böttcher, J Almeida, VHJ van der Velden,



J Flores-Montero, A Rawstron, V Asnafi, Q Le´ crevisse, P Lucio, E Mejstrikova, T Szczepanski, T Kalina, R de Tute, M Brüggemann, L Sedek, M Cullen, AW Langerak, A Mendonca, E Macintyre, M Ayuso, O Hrusak, MB Vidriales and A Orfao on behalf of the EuroFlow Consortium. EuroFlow antibody panels for standardized n-dimensional flow cytometric immunophenotyping of normal, reactive and malignant leukocytes. *Leukemia* (2012) 26, 1908–1975.

15. Jacques J. M. van Dongen, Vincent H. J. van der Velden, Monika Brüggemann, and Alberto Orfao. Minimal residual disease diagnostics in acute lymphoblastic leukemia: need for sensitive, fast, and standardized technologies. *Blood*, 25 June 2015; Vol 125, Num 26, pp 3996-4009.
16. Theunissen P, Mejstrikova E, Sedek L, van der Sluijs-Gelling A, Gaipa G, Bartels M, Sobral da Costa E, Kotrová M, Novakova M, Sonneveld E, Buracchi C, Bonaccorso P, Oliveira B, G. te Marvalde, Szczepanski T, Lhermitte L, Hrusak O, Le crevisse Q, Grigore GE, Froňková E, Trka J, Brüggemann M, Orfao A, van Dongen JJ and van der Velden VHJ on behalf of the EuroFlow Consortium. Standardized flow cytometry for highly sensitive MRD measurements in B-cell acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2017; 129: 347-357.

### Abordaje diagnóstico terapéutico de la fiebre en el paciente con cáncer que desarrolla neutropenia

Norma Angélica Matías-Juan  
Hospital Ángeles Metropolitano,  
Ciudad de México.

El paciente con cáncer, no solo enfrente las consecuencias de la enfermedad en sí, sino además la toxicidad de la quimioterapia implementada para su tratamiento, no de los principales retos en el paciente hemato-oncológico es el tratamiento precoz y adecuado de las principales complicaciones relacionadas. Las infecciones ocurren

en más del 50% de estos pacientes, sin embargo, con frecuencia no expresan signos que permitan el diagnóstico infeccioso con facilidad y con frecuencia comprometen la vida del paciente.<sup>1</sup>

Los factores de riesgo para estos pacientes están bien definidos, la neutropenia que desarrollan es el más importante, el riesgo incrementa conforme a la duración y la intensidad, además la función de los pocos neutrófilos circulantes está comprometida por efecto de la quimioterapia, se agregan otros factores, como son la lesión de mucosas, el uso de antibióticos y procedimientos invasivos como catéteres, sondas, venopunciones o punción lumbar, de tal forma que sumados hacen que el paciente oncológico que desarrolla neutropenia es el tipo de paciente más vulnerable a las infecciones entre los pacientes inmunocomprometidos, es por ello que identificar como tratar de forma apropiada a estos pacientes constituye uno de los más grandes retos, equivocarse, puede resultar en la muerte.<sup>1,2</sup>

Estudios en adultos muestran que los pacientes presentan fiebre en 10-50% de los pacientes con tumores sólidos y hasta 80% en los pacientes con cáncer hematológico, sin embargo, de los que presentan fiebre, solo se documenta infección entre un 20 a 30 % y bacteremia de 15-20% de los pacientes. Cuando se identifica infección localizada, los sitios más involucrados son pulmón, intestino y piel.<sup>1,3,4</sup>

Las infecciones pueden tener una gama de presentaciones, desde solo fiebre, hasta choque séptico, con un sitio de infección identificado o sin él, ser de la comunidad o adquiridas en el hospital, de origen viral, bacteriano, micótico o incluso, parasitario, sin embargo, el abordaje inicial será contra bacterias, ya que son las responsables de infecciones primarias, los hongos se esperan

como infecciones secundarias, es decir en episodios donde un cuadro inicial de fiebre ha sido controlado y la fiebre se presenta nuevamente<sup>2</sup>. Las bacterias responsables se muestran en el **Cuadro 1**.

En la actualidad, especial interés se tiene en infecciones por microorganismos extremadamente o pan-resistentes, como *Pseudomonas aeruginosa* y *Klebsiella pneumoniae* resistente a carbapenémicos, *E. coli* resistente a colistina, *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina, *Enterococcus faecium* resistente a vancomicina y *Clostridium difficile*.<sup>2</sup>

Es de tomarse en cuenta el beneficio, pero también el daño colateral que tienen los antibióticos ya que son pacientes que por un lado requieren antibióticos de forma temprana, pero por otro, estos impactarán la microbiota, dando la oportunidad (seleccionando) a microorganismos a generar infecciones más graves y más difícil de tratar.

Entonces, el abordaje inicial, lo fraccionaremos en dos rubros: 1. Paciente con o sin sitio localizado de infección y 2. Tratamiento apropiado

### Neutropenia y fiebre con o sin sitio de infección identificado

*El paciente con sitio de infección identificado:* El tratamiento estará dirigido al abordaje de los microorganismos que con mayor frecuencia causan esa infección, por ejemplo; en una neumonía lobar, *S. pneumoniae* es el agente más frecuente, esto quiere decir que deberá incluirse un antibiótico con actividad y potencia contra otras bacteria, pero también para neumococo, la cefazidima en este caso, que es una cefalosporina de tercera generación con actividad anti-pseudomonas tiene 4 veces menor actividad para neumococo que cefotaxima, ceftriaxona o cefepima; diferente a una gastroen-

**Cuadro 1.**

Gram negativas	Gram positivas
<i>Staphylococcus negativas a coagulasa</i> (SCN)	<i>E. coli</i>
Especies de <i>Enterococcus</i> (ERV)	<i>Klebsiella sp</i>
<i>Staphylococcus aureus</i> (SRM)	<i>Enterobacter sp</i>
<i>Streptococcus del grupo Viridans</i>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	<i>Acinetobacter sp</i>
<i>Streptococcus pyogenes</i>	<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>

teritis, donde el tratamiento estará dirigido a enterobacterias, o una lesión en piel de características necróticas o un ectima que sugieren infección por *Pseudomonas sp.*

#### El paciente sin sitio de infección identificado

En este punto y dada la urgencia del inicio de tratamiento, se han desarrollado por diversos grupos de expertos algunas guías de abordaje del paciente oncológico con neutropenia y fiebre, la mayoría de ellas Europeas (Grupo EORTC), Americanas (IDSA), y Latinoamericanas concuerdan en el inicio con un antibiótico de amplio espectro con adecuada actividad contra Bacilos entéricos Gram negativos y *Pseudomonas sp.*, y contra Cocos Gram positivos susceptibles, como son ceftazidima, cefepima o piperacilina/tazobactam, cada uno de estos antibióticos tienen propiedades particulares que pueden determinar su éxito, fenómenos como el del gran inóculo, la epidemiología local y la gravedad del paciente pueden ser factores que influyan en el éxito terapéutico, es por ello que en unidades donde se cuente con un infectólogo, la decisión debe ser en conjunto con el objetivo de que la respuesta sea lo más óptima posible.<sup>5,6</sup>

El uso de vancomicina de forma empírica no modifica la mortalidad, salvo que el causante del episodio infeccioso sea *Streptococcus* del

grupo *viridans*, donde el factor de riesgo más importante es la mucositis grado IV,<sup>7</sup> en caso de que la vancomicina haya sido iniciada, esta debe ser suspendida en las primeras 72 h, si no hay aislamiento de un coco grampositivo.

#### Tratamiento apropiado

Cuando hablamos de tratamiento apropiado, debemos pensar como ya se comentó en signos y síntomas además de la fiebre, si tiene sitio de infección o no, si conocemos la colonización previa y la epidemiología local y en la gravedad del paciente, al respecto de éste último punto; es importante estratificar a los pacientes en alto o en bajo riesgo, lo cual llevará a grandes ventajas ya que el paciente de bajo riesgo puede evaluarse con estancias cortas en urgencias, incluso determinar que un paciente puede manejarse de forma ambulatoria, lo cual permitirá reducir hospitalizaciones innecesarias y por ende complicaciones nosocomiales, sin comprometer la condición y el pronóstico de los pacientes. Los programas de control y uso adecuado de antibióticos deben utilizarse en este tipo de pacientes ya que tiene grandes beneficios en los pacientes y en la comunidad donde se aplicas, sin embargo, debido a que estos pacientes tienen alto riesgo de desarrollar infecciones graves y que con frecuencia comprometen la vida, se deben aplicar algunas

estrategias específica para este grupo de riesgo<sup>2</sup>.

Debido a que tenemos que actuar pronto, no retrasar el tratamiento empírico antimicrobiano, pero en un escenario de aumentar la seguridad de los pacientes se han diseñado diversos estudios de estratificación de riesgos y predicción de riesgo. La implementación de programas de control de antibióticos, son de gran relevancia y forman parte de aplicar estas estrategias de optimizar, es una población muy vulnerable, pero aún en ellos es posible.

En adultos, escalas de predicción de riesgo son recomendadas en las Guías IDSA, que son utilizadas para identificar pacientes de bajo y alto riesgo.

*The Multinational Association for Supportive Care in Cancer Risk-Index Score* (MASCC) tomando en cuenta la co-morbilidad, edad y tipo de cáncer, identificando riesgo alto o bajo con un punto de corte de 21, por debajo de esta cifra se considera de alto riesgo. Este sistema ha sido validado, solo el 5% de los pacientes identificados como de bajo riesgo, debilidades la condición del paciente definida como carga de la enfermedad, puede ser subjetiva, por lo que debe ser estandarizada (**Cuadro 2**).<sup>9,10</sup>

En el caso de niños, estudios de predicción de riesgo de infección bacteriana han sido desarrollados. Santolaya y cols. (PINDA) desarrolló una escala de predicción de riesgo, identificando 5 factores de alto riesgo: el tipo de cáncer, recaída, hipotensión, niveles de proteína C reactiva (PCR) y plaqueta mayor o igual a 50,000 y quimioterapia reciente, siendo la PCR mayor de 90 mg/L el factor independiente de mayor riesgo. Este modelo tiene como resultados una sensibilidad del 92%, especificidad del 76%, valor predictivo positivo del 80% y Valor predictivo negativo del 90%,

**Cuadro 2.** *The Multinational Association for Supportive Care in Cancer Risk-Index Score* (ref. 43)

Característica	Valor
Carga de la neutropenia febril (signos y síntomas leves)	5
No hipotensión (presión sistólica 90mmHg)	5
No enfermedad obstructiva crónica	4
Tumor sólido o enfermedad hematológica maligna sin infección fúngica previa	4
No deshidratación que requiera líquidos parenterales	3
Carga de la neutropenia febril con síntomas moderados	3
Estado del paciente para egreso	3
Edad < 60 años	2

aunque los parámetros del estudio fueron validados, no fue posible reproducirlos en poblaciones de países diferentes, se acuerdo a un metanálisis, se ha determinado que este y otros estudios no toman en cuenta algunas variables que hacen que estos predictores de riesgo no sean reproducibles en otras poblaciones.<sup>11</sup>

Debido a la falta de parámetros de predicción de riesgo universales, cada grupo adquiere diferentes abordajes diagnóstico-terapéuticos, siendo algunos muy agresivos incrementado el riesgo de los pacientes; y otros llevan a los pacientes al subtratamiento, poniendo en riesgo la respuesta a la infección.<sup>12-14</sup> En las últimas dos décadas se han planteado diversos estudios de predicción de infección microbiológicamente demostrada, Phillips y cols<sup>15</sup>, desarrollaron un modelo de predicción de riesgo con base a un metanálisis de datos de pacientes de un grupo colaborativo en el que participaron 15 países *Perdicting Infectious Complications in Children with Cancer* (PICNICC), tomaron en cuenta fiebre, tipo de cáncer, monocitemia y número de leucocitos absolutos y si el paciente se siente gravemente enfermo. El modelo fue robusto para predecir riesgo de infección microbiológicamente demostrada

y abre la oportunidad de replicar en otras poblaciones. El estudio de validación externa, en Australia mostro variabilidad en los resultados, sin embargo, una sensibilidad de infección microbiológicamente demostrada fue de 85.2%, variables como tipo de quimioterapia, diferencias en el tiempo y la geografía.<sup>16</sup>

**Conclusiones**

El paciente con neutropenia y fiebre, como complicación del paciente oncológico es un paciente vulnerable para desarrollar infecciones, el inicio de tratamiento antibiótico apropiado debe ser inmediato. Bajo este contexto deben tomarse en cuenta tipos de riesgo, tipo de infección y gravedad de la enfermedad, la finalidad optimizar el éxito del tratamiento y ocasionar los menos daños colaterales posibles. Las escalas de predicción contribuyen a evitar el fracaso en el tratamiento y evitar el uso innecesario de algunos medicamentos, como lo hemos visto, dado que existe variabilidad en estas escalas, es importante considerar estudios de predicción de riesgo de infección bacteriana, bacteremia, sepsis y muerte, locales y prácticos en nuestras poblaciones. Mientras esto ocurre, utilizar estos modelos puede contribuir a mejorar los resultados,

y mejorar las condiciones y el pronóstico de vida de estos pacientes.

**REFERENCIAS**

1. Klastersky J. Management of fever in neutropenic patient with different risks of complications. *Clin Infect Dis* 2004;39 (suppl 1): S32-7.
2. Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA, Boeckh MJ, Ito JI, Mullen CA et al. Clinical Practice Guideline for the Use of Antimicrobial Agent in Neutropenic Patients with Cancer: 210 Update by Infectious Disease Society of America. *Clin Infect Dis* 2011;52(4):e56-e93
3. Bodey GP, Buckley M, Sathe YS. Quantitative relationships between circulating leukocytes and infection in patients with acute leukemia. *Ann Intern Med* 1966; 64:328-40.
4. Ramphal R. Changes in the etiology of bacteremia in febrile neutropenic patients and the susceptibilities of the currently isolated pathogens. *Clin Infect Dis* 2004;39 (Suppl 1): S25-31.
5. Averbuch D, Orasch C, Cordonnier C, Livemore DM, Mikulka M, Viscoli C. et al. European guidelines for empirical antibacterial therapy for febrile neutropenic patients in the aera of growing resistance: summary of the 2011 4<sup>th</sup> European Conference on Infections in Leukemia. *Haematologica* 2013;98:1826-35.
6. Falcone M, Micozzi A, Pompeo ME, et al. Methicillin-resistant staphylococcal bacteremia in patients with hematologic malignancies: clinical and microbiological retrospective comparative analysis of *S. haemolyticus*, *S. epidermidis* and *S. aureus*. *J Chemother* 2004; 16:540-8.
7. Antoniodou A, Giamarellou H. Fever of unknown origin in febrile leukopenia. *Infect Dis Clin North Am* 2007;21:1055-90.
8. Paul M, Soares-Weiser K, Grozinsky S. Beta-Lactam versus beta-lactam-aminoglycoside combination therapy in cancer patients with neutropenia. *Cochrane Database Syst Rev* 2003:CD003038
9. Klastersky J, Paesmans M, Georgala A, et al. Outpatient oral antibiotics

for febrile neutropenic cancer patients using a score predictive for complications. *J Clin Oncol* 2006; 24:4129–34.

10. Klastersky J, Paesmans M, Rubenstein EB, et al. The Multinational Association for Supportive Care in Cancer risk index: a multinational scoring system for identifying low-risk febrile neutropenic cancer patients. *J Clin Oncol* 2000; 18:3038–51.
11. Santolaya ME, Alvarez AM, Avilés CL, Becker A, Cofré J, Enriquez N. et al. Prospective Evaluation of model of prediction of Invasive Bacterial Infection Risk among Children with Cancer, Fever and Neutropenia. *Clin Infect Dis* 2002;35:678-683.
12. *Pediatr Blood Cancer*. 2010 Oct;55(4):662-7. Predicting the risk of severe bacterial infection in children with chemotherapy-induced febrile neutropenia.
13. *Curr Opin Hematol*. 2012 Jan;19(1):39-43. Predicting the risk of severe infection in children with chemotherapy-induced febrile neutropenia.
14. *Pediatr Blood Cancer*. 2014 Oct;61(10):1786-91. Which decision rules meet methodological standards in children with febrile neutropenia? Results of a systematic review and analysis.
15. Phillips RS, Sung L, Amman RA, Riley RD, Castagnola E, Haeusler GM. Et, al. Predicting microbiologically defined infection in febrile neutropenic episodes in children: global individual participant data multivariable meta-analysis. *Brit J Cancer* 2016;114:623-30.
16. Haeusler GM, Thurky KA, Mechinaud F, et al. Predicting Infectious Complications in Children with Cancer: an external validation study. *Br J Cancer*. 2017 Jul 11;117(2):171-178.

### Comorbilidades del paciente con hemopatía maligna y tratamiento con quimioterápicos

Nidia Paulina Zapata-Canto

Instituto Nacional de Cancerología, México, Hospital Médica Sur, Cen-

tro Oncológico Diana Laura Riojas de Colosio, Ciudad de México.

### Introducción

Desde hace mucho se ha reconocido que el factor de riesgo más significativo para desarrollar cáncer es la edad (envejecimiento). También se sabe que el cáncer afecta la calidad de vida de los pacientes, con también muchos de los tratamientos empleados.<sup>1</sup>

En las siguientes 2 décadas vamos a encontrar un incremento sin precedente del número de supervivientes de cáncer mayores de 65 años o con historia de cáncer. Para enero de 2012 se estimó 8,016,226 supervivientes de cáncer en los Estados Unidos, ó 59% de los supervivientes de cáncer eran mayores de 65 años. También es importante saber que el 80% de los adultos mayores van a tener una comorbilidad y el 50% van a tener 2 o más.<sup>2</sup>

Tenemos efectos secundarios al cáncer y los secundarios al tratamiento. Dentro de los secundarios al cáncer tenemos la fatiga relacionada, decrementos en la función cognitiva entre otros; los relacionados al tratamiento algunos ejemplos son: neuropatía inducida por quimioterapia y su impacto en la estabilidad y la salud ósea observada en las mujeres postmenopáusicas tratadas con inhibidores de la aromatasa y en hombres por la terapia de supresión androgénica.<sup>2</sup> La mayoría de los cánceres hematológicos, ocurren en la edad adulta. Para poder elegir el mejor tratamiento es un problema al cual se enfrenta el hematólogo hoy en día ya que los ensayos clínicos, excluyen a este grupo de pacientes y en los casos en los que se incluyen no se parecen a los de la vida diaria. Es por eso que vamos a iniciar por describir fragilidad que no es lo mismo que comorbilidad.<sup>3</sup>

La fragilidad se define como estado de vulnerabilidad que surge de

la disminución de las reservas en múltiples órganos y sistemas que son iniciados por la enfermedad misma, la ausencia de actividad física, inadecuada ingesta nutricional, estrés y los cambios psicológicos de la edad.<sup>3</sup>

Las implicaciones de la fragilidad varían en los diferentes escenarios clínicos, el objetivo de valorar la fragilidad es para estimar la edad psicológica del paciente para las consideraciones terapéuticas y los cuidados, existe otra categoría llamada vulnerable, pre frágil. Está asociado con pobre respuesta terapéutica, toxicidad incrementada y peor supervivencia en paciente con neoplasias hematológicas. Existen múltiples herramientas para valorar fragilidad, dentro de las cuales: Vulnerable Elders Survey, Geriatric 8, Geriatric Assessment in Hematology Scale (GAH), Clinical Frailty Scale (CFS), Timed Up and Go (TUG), International Myeloma Working Group Frailty Score (IMWG).<sup>3,4</sup>

La valoración de la fragilidad en la escala GAH incluye: Número de drogas consumidas, velocidad de la marcha, estatus emocional (humor), actividades en la vida diaria, estado de salud subjetivo, estado nutricional, estado mental, comorbilidades.<sup>4</sup>

Las células madre hematopoyéticas sufren un decremento en su función llegando a un periodo de declinación en su función específica para ciertos tejidos para mantener la homeostasis en el tejido donde residen. Ya que la autorenovación y el envejecimiento de las células son conceptos difíciles de reconciliar. Ya que no necesariamente son auto renovables.<sup>5</sup> Existen factores o mecanismos intrínsecos que contribuyen al envejecimiento de las células madre hematopoyéticas: daño al ADN (ácido desoxirribonucleico) produce daño en algunos casos irreversibles, senectud (cú-



mulo de células madre en estado senescencia en el ciclo celular), polaridad incrementada denota envejecimiento de las células madre hematopoyéticas, actividad mitocondrial y capacidad de autofagia (autofagia no adecuada, está asociada con incremento en la cantidad de organelos, ej. mitocondrias), reprogramación epigenética entre otros.

Sabemos que muchos de los tratamientos de quimioterapia así como la radioterapia nos puede producir alteraciones cardíacas a largo plazo, sin embargo aún no sabemos que alteraciones producirán las nuevas terapias blanco. Sabemos que muchos producen toxicidad a corto plazo, sin embargo las nuevas terapias deberán continuar estudios para valorar toxicidad a largo plazo.<sup>6</sup>

Se sabe que cada vez la gente sobrevive más al cáncer convirtiéndose ésta una enfermedad crónica, con la principal complicación a largo plazo la insuficiencia cardíaca relacionada a ciertos tratamientos, sin embargo, la insuficiencia cardíaca impacta en la supervivencia y en la calidad de vida del paciente. Dentro de los factores que se conocen como factores de riesgo para el desarrollo de la insuficiencia cardíaca en los paciente en tratamiento del cáncer son: dosis altas de antracíclicos (Doxorrubicina > 250 mg/m<sup>2</sup>, epirubicina > 600 mg/m<sup>2</sup>), radioterapia con dosis mayores a 30Gy, donde el corazón se encuentra en el campo de radiación, combinación antracíclico con radioterapia, uso de antracíclicos (<250 mg/m<sup>2</sup> doxorubicina, epirubicina < 600 mg/m<sup>2</sup>) + 2 o más factores como: tabaquismo, hipertensión arterial, diabetes mellitus, dislipidemia, obesidad, ser < 60 años durante el tratamiento, entre otros.<sup>7</sup>

El estado cognitivo es un factor importante a vigilar ya que es un factor importante en la supervivencia a

largo plazo de los supervivientes de cáncer.<sup>8</sup> La pregunta que debemos contestar es ¿si el tratamiento del cáncer tiene algún impacto en la función cognitiva de los pacientes?

. Existen muchos factores implicados en el envejecimiento y factores conductuales que impactan en el estatus cognitivo de los pacientes y que han sido causa de investigación como: cambios hormonales, inflamación, estrés oxidativo, daño al ADN y su reparación, susceptibilidad genética, neurotoxicidad directa, daño a regiones específicas, disminución en los telómeros, células envejecidas.<sup>8</sup>

Debido a que la calidad de vida a largo plazo así como la funcionalidad de los pacientes y su independencia son uno de los muchos objetivos que se buscan en el tratamiento de los paciente, buscamos minimizar la toxicidad de los tratamientos y maximizar su eficacia. Sin embargo la complejidad para lograr dicho objetivo, ya que esta población tiene además cambios en el metabolismo secundario a la edad, si como múltiples medicamentos concomitantes y mayor riesgo de toxicidad.<sup>9</sup>

El impacto del tratamiento con radioterapia, también se ven afectados por el comportamiento loco regional del tumor, así como la competencia paciente tumor por la supervivencia, comorbilidades, la reserva funcional y las necesidades paliativas en este grupo de pacientes. Todos estos factores influyen en los efectos, la toxicidad a largo plazo, el riesgo-beneficio del tratamiento y la recomendación final de este, en este grupo de pacientes.<sup>10</sup>

### Conclusiones

Plan de cuidados en supervivientes:<sup>2</sup>

1. Vigilar la recurrencia o nuevas neoplasias.
2. Seguimientos, tratamiento o referencias en caso de persistir

síntomas (olor, fatiga, disfunción sexual, depresión).

3. Evaluar el riesgo y prevención de efectos secundarios (neoplasias secundarias, problemas cardíacos, tiroides, osteoporosis. Interviniendo en cambios de estilos de vida (dieta, pérdida de peso, actividad física, cese al tabaquismo, control del consumo de alcohol, uso de bloqueador).
4. Coordinar el cuidado (frecuencia de las visitas, estudios a realizar y quien realiza estos estudios).

### REFERENCIAS

1. Lichtman S, Hurria A, Jacobsen P. Geriatric Oncology: An overview. *J Clin Oncol* 2014; 32;24:2521-2522.
2. Rowland Julia, Bellizzi Keith. Cancer Survivorship Issues: Life After Treatment and Implications for an Aging Population. *J Clin Oncol* 2014;32:2662-2668.
3. Abel Gregory and Klepin Heidi. Frailty and the management of hematologic malignancies. *Blood* 2018;131:515-524.
4. Bonanad S, De la Rubia J, Gironella M, et al. Development and psychometric validation of a brief comprehensive health status assessment scale in older patients with hematological malignancies: The GAH Scale. *J Geriatr Oncol* 2015;6:353-361.
5. de Haan Gerald, Lazare Seka. Aging of hematopoietic stem cells. *Blood* 2018;131:479-487.
6. Accordino M, Neugut A, Hershman. Cardiac effects of anticancer therapy in the elderly. *J Clin Oncol* 2014;32:2654-2661.
7. Armenian S, Lachetti C, Carver J, et al. Prevention and Monitoring of Cardiac Dysfunction in Survivors of Adult Cancers: American. *J Clin Oncol* 2016;35:893-911.
8. Mandelblatt Jeanne, Jacobsen Paul, Ahles Tim. Cognitive Effects of Cancer Systemic Therapy: Implications for the Care of Older Patients and



Survivors. *J Clin Oncol* 2014;32:2617-2626.

9. Walko Christine, McLeod Howard. Personalizing Medicine in Geriatric Oncology. *J Clin Oncol* 2014;32:2581-2586.
10. Smith Grace, Smith Benjamin. Radiation Treatment in Older Patients. A framework for Clinical Decision Making. *J Clin Oncol* 2014;32:2669-2678.

### ¿Se puede prevenir la lisis tumoral?

*María de los Ángeles del Campo-Martínez*

Hospital General, Centro Médico Nacional La Raza, Ciudad de México, México.

#### Introducción

El síndrome de lisis tumoral (SLT) es una complicación grave, principalmente de las neoplasias hematolinfoides con alta fracción de crecimiento celular, que puede tener resultados catastróficos si no se instauran medidas preventivas de la nefropatía por ácido úrico y que requiere manejo en cuidados intensivos de las alteraciones electrolíticas acompañantes.<sup>1</sup>

#### Definición

Desorden metabólico caracterizado por hiperuricemia, hiperfosfatemia e hiperkalemia, con o sin hipocalcemia, consecuencia de destrucción rápida de células tumorales y de abrupta liberación de iones intracelulares, ácidos nucleicos, proteínas y sus metabolitos dentro del espacio extracelular, que da como resultado variedad de manifestaciones musculoesqueléticas, renales, cardíacas y neurológicas.<sup>2</sup>

#### Historia

Fue descrito en 1929 por Bedrna y Polcák, la naturaleza del daño renal fue mencionada hasta principios de 1960, para inicios de 1970 se repor-

tó los buenos efectos del alopurinol. Se publicó la primera descripción clínico-patológica en 1977, fue entonces cuando se logró entender que no todos los pacientes tratados con alopurinol estaban exentos de la nefrotoxicidad y pronto se observó que la hiperfosfatemia con deposición de cristales de fosfato de calcio estaba implicada en el daño renal.<sup>3,4</sup>

#### Epidemiología

Se asocia frecuentemente al inicio del tratamiento citorrreductor, habiéndose descrito casos de presentación espontánea, lo cual puede ocurrir hasta en un tercio de los casos, siendo excepcional esta forma de presentación en los tumores sólidos. La incidencia reportada varía ampliamente SLTL 0.42%-42%, SLTC 0.33%-27%, dependiendo del tipo de neoplasia, de la quimioterapia empleada y de la implementación o no de una adecuada estrategia de prevención. En los pacientes de edad avanzada supone mayor gravedad, determinada por las comorbilidades.<sup>5-7</sup>

#### Fisiopatología

El factor desencadenante es la liberación de grandes cantidades de potasio, fosfatos y ácidos nucleicos secundaria a la destrucción de las células neoplásicas. La alteración más frecuente es la hiperuricemia. El exceso de ácido úrico deriva de la degradación metabólica de las purinas intracelulares liberadas por la fragmentación de los ácidos nucleicos de las células tumorales. Como el principal sitio de eliminación del ácido úrico es el riñón, cuando se supera la capacidad excretora del túbulo renal se produce hiperuricemia. A pH fisiológico, el ácido úrico es soluble, pero es posible que en el ambiente ácido de los túbulos colectores del riñón se cristalice y lleve entonces a fallo renal por nefropatía obstructiva.

La hiperfosfatemia se debe a una rápida liberación sin reutilización del fósforo, así como también a la disminución de la eliminación renal. Como consecuencia de la hiperfosfatemia se produce precipitación de sales de fosfato de calcio y secundariamente hipocalcemia. El SLTA se asocia con disminución de la reabsorción proximal de fosfatos debido al aumento de la hormona paratiroidea inducido por la hipocalcemia. Por tanto, en estos pacientes se incrementa la excreción urinaria de fosfatos, lo cual aumenta el riesgo de nefrocalcinosis u obstrucción tubular a partir de la precipitación de fosfato de calcio. La urea plasmática puede aumentar por caída del filtrado glomerular, por lisis de las células tumorales y por catabolismo proteico inducido por el uso de corticoides. La consecuencia más peligrosa del SLTA es la hipercalemia, debida a la liberación del potasio intracelular.<sup>8,9</sup>

#### Manifestaciones clínicas y de laboratorio

**Criterios de laboratorio.** El SLTA se define por la presencia de 2 o más de los siguientes criterios de laboratorio entre los 3 y 7 días de iniciado el tratamiento. En las recomendaciones del 2010 ya no se utiliza como criterio diagnóstico la hipocalcemia  $\leq 1,75$  mmol/L o disminución del 25% del basal. **Criterios clínicos.** El daño tisular se define por la presencia de algunos de los criterios del Cuadro 1.<sup>3,4,10</sup>

#### Factores de riesgo

El riesgo de desarrollar SLT se vincula a factores relacionados al paciente, patología de base, bioquímica y tratamiento. De acuerdo con estos elementos, es posible definir categorías de riesgo para el desarrollo de SLT, las cuales permiten establecer la estrategia terapéutica más adecuada. La probabilidad de presentar SLT es de 1% para los pacientes de bajo

**Cuadro 1.** Criterios de definición de los síndromes de lisis tumoral de Cairo-Bishop

Definición de laboratorio:  
 Ácido úrico  $\geq 476$  mmol/L (8 mg/dL) o aumento del 25% respecto al basal  
 Potasio  $\geq 6.0$  mmol/L o aumento mayor del 25% respecto al basal  
 Fósforo  $\geq 1.45$  mmol/L o aumento del 25% respecto al basal  
 Calcio  $\leq 1.75$  mmol/L o descenso del 25% respecto al basal  
 Definición clínica: creatinemia  $\geq 1.5$  LSN (ajustado a la edad)/arritmias/muerte súbita/convulsiones

LSN: límite superior de normalidad.

riesgo, 1-5% para los de riesgo intermedio y  $> 5\%$  para los de alto riesgo (**Cuadro 2**).<sup>3,10</sup>

**Cuadro 2.** Factores de riesgo para el desarrollo de SLT

**Vinculados al paciente**

Edad avanzada ( $> 65$  años)  
 Hiperuricemia pretratamiento (ácido úrico  $> 8$  mg/dL)  
 Hepatoesplenomegalia  
 Deshidratación  
 Hiponatremia  
 Daño renal previo  
 Uropatía obstructiva  
 Infiltración renal previa

**Relacionados con la patología**

Leucemia linfoblástica aguda  
 Linfoma no hodgkiniano (linfoma de Burkitt)  
 Tumores con mayor sensibilidad a la quimioterapia

**Vinculados a la bioquímica**

Leucocitosis  $> 50,000/\text{mm}^3$   
 LDH  $> 400$  U/L  
 TGO  $> 50$  UI  
 Creatinemia  $> 1.4$  mg/dL  
 Hiperuricemia (por cada 1 mg/dL de aumento el riesgo de SLT aumenta 1.7 veces y el de disfunción renal 2.2 veces)

**Vinculados al tratamiento**

Ara-C  
 Cisplatina  
 Corticosteroides  
 Menor incidencia con: metrotexate, anticuerpos monoclonales, radioterapia, talidomida, e imatinib

**Prevención y tratamiento**

Un manejo óptimo del SLT debe involucrar la preservación de la función renal como principal objetivo, además de incluir la prevención de arritmias e irritabilidad muscular. Para la prevención del SLT se pueden clasificar en aquellos factores de riesgo que son modificables como mantener un adecuado estado de hidratación, evitar el uso de medicamentos nefrotóxicos que de manera concomitante aumentan la susceptibilidad del riñón y los factores de riesgo no modificables que se basan en anormalidades citogenéticas y enfermedades concomitantes. El tratamiento preventivo debe iniciarse inmediatamente y mantenerse de 24 a 72 horas antes del inicio de la terapia antitumoral, en ocasiones el inicio del tratamiento antineoplásico no puede diferirse debido a la naturaleza agresiva de algunos tumores, y en estos casos la decisión del tratamiento se tomará independientemente del riesgo de desarrollar o incrementar el SLT. El tratamiento preventivo de la nefropatía por ácido úrico tiene tres objetivos. En primer lugar, aumentar el flujo plasmático renal y la filtración glomerular mediante la expansión del volumen intravascular con hiperhidratación, lo cual promueve la excreción urinaria de ácido úrico y de fosfato. En segunda instancia se puede prevenir o reducir la producción de ácido úrico a través de la administración de alopurinol (un análogo estructural de la hipoxantina) que inhibe la xantina oxidasa e impide la conversión de hipoxantina en xantina y de esta última en ácido úrico, reduciendo la presencia de uropatía obstructiva en los pacientes de alto riesgo, otra alternativa es el uso de la enzima uratooxidasa, que convierte el ácido úrico en alantoína, la cual es de 5 a 10 veces más soluble, disminuyendo

de este modo tanto los niveles séricos como la excreción urinaria del ácido úrico. El tercer objetivo es facilitar la excreción de urato e hipoxantinas, para lo cual se recomienda alcalinizar la orina mediante la aplicación de bicarbonato de sodio a las soluciones de hidratación. Cuando el tratamiento médico no consigue normalizar los electrolitos séricos y restablecer la función renal se requiere someter al paciente a hemodiálisis intermitente, diálisis peritoneal o hemofiltración arteriovenosa o venovenosa (**Figura 1**).<sup>11-14</sup>

**Pronóstico**

Depende de la severidad del cuadro, las formas más graves y con frecuencia letales se presentan en los casos de SLT espontáneos. La aparición de fallo renal es un marcador pronóstico asociándose con una elevada mortalidad. Desde la incorporación de la rasburicasa, ha mejorado el pronóstico de las formas graves a pesar de lo cual la mortalidad continúa siendo elevada. El impacto pronóstico a largo plazo depende fundamentalmente del tipo de neoplasia y de las posibilidades de remisión completa que presente la patología tumoral.<sup>15</sup>

**Conclusión**

El SLT constituye una emergencia médica provocado por un grave disturbio metabólico secundario a la destrucción masiva de células tumorales, con la consiguiente liberación de elementos intracelulares que supera la capacidad depurativa del organismo. Sus consecuencias pueden ser letales en corto plazo para quien lo padece. El reconocimiento precoz de los factores de riesgo que estimulan su desarrollo es de suma importancia, ya que su prevención sigue siendo la piedra angular en su manejo.

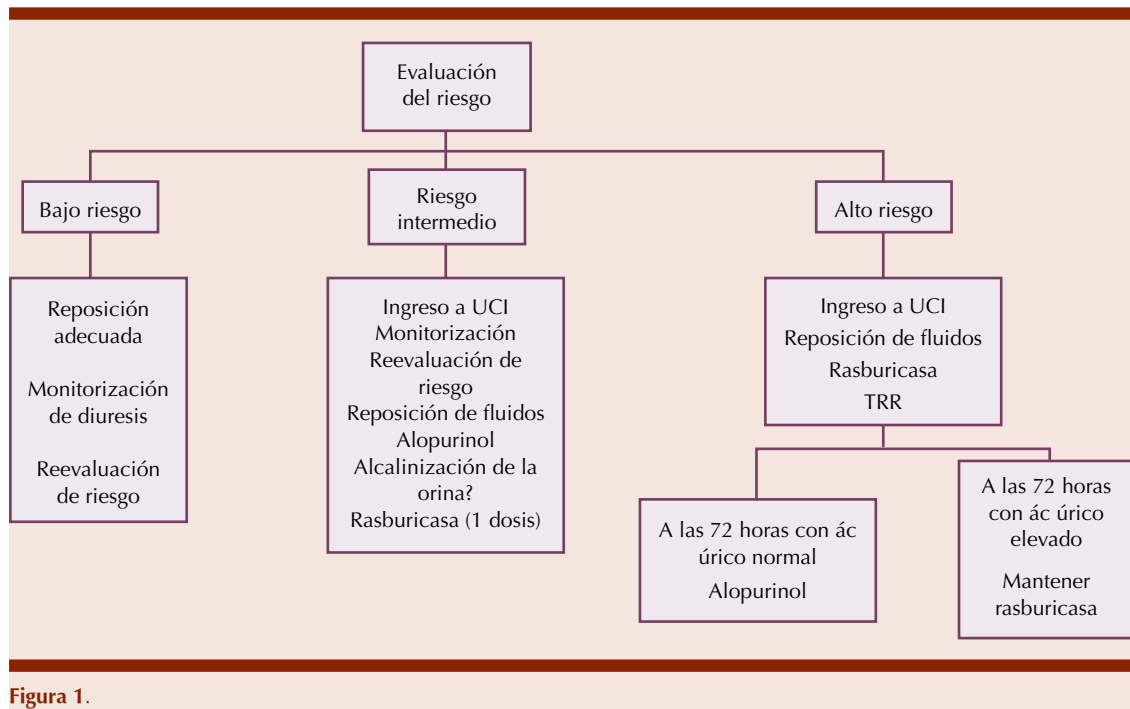


Figura 1.

## REFERENCIAS

- Suárez A. Síndrome de lisis tumoral: un enfoque pediátrico. Revista Colombiana de Cancerología 2004;8(2):31-39.
- Scott CH, Jones DP, Ching-Hon P. The tumor lysis syndrome. N Engl J Med 2011;364:1844-1854.
- Coiffier B, Altman A, Pui CH, Younes A, Cairo MS. Guidelines for the management of pediatric and adult tumor lysis syndrome: an evidence-based review. J Clin Oncol 2008;26:2767-2778. (Erratum, J Clin Oncol 2010;28:708.)
- Cairo MS, Bishop M. Tumor Lysis Syndrome: new therapeutic strategies and classification. Br J Haematol 2004;127:3-11.
- Hande KR, Garrow GC. Acute tumor lysis syndrome in patients with high grade non-Hodgkin's lymphoma. Am J Med 1993;94:133-9.
- Cheson BD, Frame JN, Vena D, Quasahu N, Sorensen JM. Tumor lysis syndrome: an uncommon complication of fludarabine therapy of chronic lymphocytic leukemia. J Clin Oncol 1998;16:2313-20.
- Annemans L, Moeremans K, Lamotte M, García Conde J, van der Berg H, Myint H, et al. Incidence, medical utilisation and costs of hyperuricemia and tumor lysis syndrome in patients with acute leukemia and non-Hodgkin's lymphoma in four European countries. Leuk Lymphoma 2003;44:77-83.
- Rheingold S, Lange B. Oncologic emergencies. En: Pizzo P, Poplack D. Principles and Practice of Pediatric Oncology. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2002;Págs. 84-91.
- Hochberg J, Cairo M. Tumor lysis syndrome: current perspective. Hematologica 2008;93(1):9-13.
- Cairo M, Coiffier B, Reiter A, Younes A. Recommendations for the evaluation of risk and prophylaxis of tumor lysis syndrome in adults and children with malignant diseases: An expert TLS panel consensus. Br J Haematol 2010;149(4):578-586.
- Zonfrillo M. Management of pediatric tumor lysis syndrome in the emergency department. Emerg Med Clin N Am 2009;27:497-504.
- Davidson M, Thakkar S, Hix J, Bhandarkar N, Wong A, Schreiber M. Pathophysiology, clinical consequences, and treatment of tumor lysis syndrome. AM J Med 2004;116:546-54.
- Cairo MS, Bishop M. Tumor Lysis syndrome: New therapeutic strategies and classification. Br J of Haematol 2004;124:433-53.
- Protocolización de la utilización de rasburicasa en pacientes con neoplasias hematológicas. Farm Hosp 2006;30:92-8.
- Darmon M, Guichard I, Vincent F, Schlemmer B, Azoulay E. Prognostic of acute renal injury in acute tumor lysis syndrome. Leuk Lymphoma 2010;51:221-7.

### Leucemia mieloide crónica en la era actual

Nancy Delgado-López

Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional SXXI, IMSS, Ciudad de México.

La leucemia mieloide crónica (LMC), fue la primera enfermedad humana en la cual una anomalía específica del cariotipo pudo relacionarse con los eventos patogénicos de la leucemogénesis, ya que surge de una translocación cromosómica recíproca entre los cromosomas 9 y 22 [t(9;22)], produciendo el Cromosoma Filadelfia.<sup>1,2</sup>

La consecuencia molecular de esta translocación es un oncogén quimérico (BCR-ABL), que expresa una forma activa (cinasa ABL1), que da como resultado aumento de la proliferación e inestabilidad genómica de la clona afectada.<sup>2</sup>

Antes de la terapia blanco, los pacientes con LMC eran tratados con interferón- $\alpha$  más citarabina, con lo que se alcanzaban tasas de supervivencia global a los 5 años de 68% - 86%.<sup>3,4</sup>

El desarrollo y aprobación de los inhibidores cinasa de tirosina (ITC) permitió la transformación de una enfermedad fatal a una enfermedad crónica controlable en la mayoría de los pacientes, quienes ahora tienen una expectativa de vida comparable a la del resto de la gente.<sup>5</sup>

### Tratamiento de primera línea

En la actualidad se cuenta con diversas opciones para el tratamiento de primera línea de la LMC-Fase Crónica (LMC-FC), lo que dificulta la elección. Las características individuales del paciente, como comorbilidades, medicamentos, edad y factores de riesgo para progresión deben ser tomados en cuenta, para seleccionar un tratamiento efectivo que permita una buena calidad de vida.<sup>4</sup>

### Imatinib

El primer ITC aprobado como primera línea de tratamiento en LMC-FC fue imatinib en 2002. El estudio IRIS mostró la marcada efectividad del imatinib. A los 18 meses la tasa de Remisión Citogenética Completa (RCC) en pacientes tratados con imatinib fue de 76% contra el 15% ( $P < 0.001$ ) de aquellos tratados con interferón- $\alpha$  más citarabina. Los resultados a largo plazo (8 años) mostraron una tasa de SG de 85% y de 93% cuando se consideraban solo las muertes relacionadas a LMC.<sup>1,2</sup>

### Dasatinib

Dasatinib un ICT de segunda generación fue aprobado inicialmente en 2006 para el tratamiento de pacientes con LMC-FC o en fase acelerada (FA) o crisis blástica (CB), resistentes o intolerantes a imatinib. Posteriormente en 2010 fue aprobado como primera línea. Los resultados del estudio DASISION, el cual fue fase III, aleatorizado, abierto y multicéntrico demostraron alta eficacia y tolerancia de dasatinib en pacientes con LMC-FC de reciente diagnóstico. Los pacientes fueron asignados aleatoriamente a dasatinib 100mg/día o imatinib 400 mg/día. El objetivo primario del estudio fue la RCC confirmada a los 12 meses. Esta respuesta fue significativamente más alta para dasatinib (83% vs 72%  $P < 0.001$ ), lo que motivo la aprobación en la FDA y EMA. La respuesta molecular mayor (RMM) acumulada a los 12 meses fue más alta para dasatinib (46% vs 28%  $P < 0.0001$ ). Después de 5 años las tasas de respuestas continuaron siendo más elevadas para dasatinib. La transformación a FA/CB en el estudio o posterior a la suspensión fueron más bajas para dasatinib. A los 5 años la frecuencia acumulada de RMM para dasatinib fue de 76% comparada con 64% con imatinib. Sin embargo las tasas de supervi-

encia global (SG) y supervivencia libre de progresión (SLP) fueron de 91% y 85%, lo cual no difiere a lo observado con Imatinib.<sup>4,6,12</sup>

En el estudio aleatorizado SPIRIT2, los pacientes recibieron imatinib 400mg/día o dasatinib 100 mg/día. La RMM con dasatinib fue mayor comparada con imatinib (58% vs. 43%,  $P < 0.001$ ) al igual que la Respuesta Molecular Profunda 4.5 (RMP 4.5), 13% vs 6% ( $P = 0.001$ ). No se encontraron diferencias significativas en las tasas de SG o SLP después de una mediana de 37 meses.<sup>4,7</sup>

### Nilotinib

Nilotinib es un ICT de segunda generación, el cual fue aprobado para el tratamiento de LMC-FC o fase avanzada, en pacientes resistentes o intolerantes a imatinib en 2007 y fue aprobado como primera línea de tratamiento en pacientes con LMC-FC en 2010. Esta segunda indicación fue consecuencia de los resultados positivos del estudio ENESTnd, el cual fue aleatorizado, abierto y multicéntrico. Este estudio comparó la eficacia y seguridad de nilotinib con imatinib en pacientes con diagnóstico reciente de LMC. Se incluyeron 846 pacientes asignados 1:1:1 a nilotinib 300mg dos veces al día, nilotinib 400mg dos veces al día o imatinib 400 mg/día. El objetivo primario fue la RMM a los 12 meses. La tasa de RMM a los 12 meses fue significativamente más alta para nilotinib 300mg dos veces al día (43%,  $P < 0.0001$ ) y nilotinib 400mg dos veces al día (44%,  $P < 0.0001$ ) que con imatinib (22%). Las respuestas obtenidas fueron más rápidas con nilotinib que con imatinib. Después de 5 años de seguimiento, las tasas de RMM y Respuesta Molecular a 4.5 log (RM4.5) fueron significativamente más altas en los brazos de nilotinib (RMM 77% y 77.2%) comparado con imatinib (60%) y la RM4.5 de

53.5% y 52.3% vs 31.4% con imatinib. Hubo menos progresiones con nilotinib comparado con imatinib, sin embargo no hubo diferencias en cuanto SG. En conclusión, a los 5 años de seguimiento los datos confirmaron la eficacia sostenida de nilotinib primera línea, además de la obtención de respuestas moleculares rápidas y profundas, principalmente en grupos de riesgo intermedio y alto de Sokal.<sup>4,8,12</sup> En el estudio GIMEMA de un único brazo (nilotinib 400mg dos veces al día, la RMM fue estable en 70 de 73 pacientes, con una probabilidad a los 6 años de obtener RMM de 98%.<sup>4,9</sup>

#### *Bosutinib*

El uso de bosutinib como primera línea fue investigado en el estudio BELA fase-3. Después de una mediana de tratamiento de 28 meses, la tasa acumulada de RCC a los 24 meses fue de 79% para bosutinib y 80% para imatinib. Con estos resultados el estudio BELA tuvo falla en su objetivo primario de RCC a los 12 meses, y por ello no fue registrado como primera línea.<sup>4</sup>

Sin embargo bosutinib 400mg/día vs imatinib esta siendo evaluado en el estudio fase-3 BFORE, en el cual el objetivo primario de RMM a los 12 meses fue logrado (47% vs 37%), por esta razón fue aprobado por la FDA en diciembre-2017, como tratamiento de primera línea en pacientes con LMC-FC. Esta indicación continuará, dependiendo de la verificación y confirmación del beneficio clínico a través de un estudio de seguimiento a largo plazo.<sup>4,10</sup>

#### **Objetivos citogenéticos y moleculares en el tratamiento de la LMC**

*National Comprehensive Cancer Network (NCCN) y European Leukemia Net (ELN)* han definido diversos niveles clínicamente

significativos de medición de la enfermedad. Respuesta hematológica completa, definida como la normalización de las cuentas de sangre periférica. Varios niveles de respuesta citogenética, determinada por el análisis cromosómico en médula ósea (requiriendo al menos 20 metafases). Y la respuesta molecular por qRT-PCR, la cual permite la monitorización de la reducción de la carga tumoral en los primeros meses de tratamiento, pero además se puede determinar la enfermedad residual una vez que la RCC es obtenida.<sup>11</sup>

De acuerdo a las recomendaciones de ELN y NCCN, se considera "Respuesta Óptima", cuando los pacientes a los 3 meses están al menos es Respuesta Citogenética Parcial (RCyP) y/o un BCR-ABL < 10% IS; a los 6 meses RCC y/o BCR-ABL < 1% IS y a los 12 meses de tratamiento en RMM.<sup>11</sup>

La enfermedad residual debe ser expresada en escala internacional (IS), basada en valores estandarizados. Sin embargo, el análisis molecular no está disponible para todos los médicos y todavía muchos laboratorios no pueden evaluar el BCR-ABL en escala internacional y por lo tanto la posibilidad de variaciones inter-laboratorio continua siendo un problema.<sup>12,13</sup> Recientemente se han establecido criterios para respuesta molecular profunda (RMP), incluyendo RM4 (0.01% IS), RM4.5 (0.0032% IS) y RM5 (0.001% IS).<sup>13</sup> Como se mencionó previamente, el monitoreo molecular fue originalmente introducido para evaluar la enfermedad residual una vez que la RCC era obtenida; sin embargo esto ha cambiado durante los últimos años, con la detección de predictores moleculares tempranos de respuesta, que optimizan el tratamiento.<sup>12</sup> Múltiples estudios han mostrado que niveles bajos citogenéticos y moleculares en un momento temprano del tratamiento

(3 y 6 meses) están asociados con mejores respuestas. Marin y col. describieron una asociación entre respuesta molecular a los 3 y 6 meses con resultados a largo plazo. La obtención de >9.8% IS de BCR-ABL a los 3 meses, fue descrito como un predictor independiente de SG, SLP y Supervivencia Libre de Evento (SLE). Pacientes con BCR-ABL >9.8% IS a los 3 meses mostraban un peor pronóstico; 76% no lograban RCC a través del seguimiento.<sup>12,14</sup>

Un estudio Alemán, de pacientes con LMC tratados con imatinib como primera línea, describió diferentes grupos de acuerdo a la respuesta a los 3 meses. Los pacientes con BCR-ABL >10% IS a los 3 meses fueron considerados un grupo de riesgo alto, con SG a los 5 años de 87%, comparado al grupo con BCR-ABL 1-10% IS (SG a 5 años 94%; P=0.012) y aquellos con BCR-ABL ≤ 1% (SG a 5 años 97%; P = 0.004).<sup>12,15</sup>

Aunque los resultados mostraron peores resultados para los pacientes con BCR-ABL > 10% IS a los 3 meses, aún no hay estudios que demuestren que a este tiempo el cambiar de tratamiento mejora desenlace y por ello ELN considera un BCR-ABL >10% a los 3 meses como una condición de advertencia.<sup>14</sup>

#### **Remisión libre de tratamiento**

La RM4.5 ocurre en 20% de los pacientes tratados con imatinib en los primeros 2 a 3 años, pero esta proporción incrementa a 40% después de 5 a 7 años.

Usando ICT más potentes como nilotinib o dasatinib las tasas de RM4.5 en los primeros 2 años son más altas.<sup>16</sup>

En un sentido riguroso la cura requeriría la erradicación de las células de LMC, incluyendo las células madre leucémicas. Una cura "operacional", en la cual los pacientes con niveles mínimos de



enfermedad residual, puedan permanecer en remisión sin requerir la continuación del tratamiento, puede ser un objetivo más apropiado. Resultados actuales de estudios de Remisión Libre de Tratamiento (RLT), sugieren que algunos pacientes con LMC y respuestas moleculares profundas sostenidas pueden ser capaces de obtener una cura operacional.<sup>17</sup>

La remisión libre de tratamiento puede ser un objetivo atractivo para pacientes y médicos por diversas razones. Los eventos adversos (EAs) que afectan la vida diaria son observados en aproximadamente 30% de los pacientes, lo cual es más frecuente en los pacientes jóvenes. Por esta razón si la suspensión de un ICT lleva a resolución de EAs, la RLT puede mejorar de manera importante la calidad de vida de estos pacientes.<sup>17</sup>

Por otro lado pacientes con LMC quienes desean tener un hijo, la RLT puede representar un entorno seguro para el embarazo. Así mismo la RLT también puede tener beneficio económico. Con una mediana de seguimiento de 50 meses después de la suspensión de imatinib en el estudio STIM, el ahorro total estimado para los 100 pacientes incluidos fue de 5.5 millones de euros.<sup>17</sup>

Resultados de diversas entrevistas a pacientes con LMC en tratamiento con ICT, han reportado que la mejoría en la calidad de vida y los beneficios financieros son las motivaciones más frecuentes para intentar la suspensión.

Algunos estudios han sugerido que algunas características de los pacientes están asociadas con el éxito de RLT. Un análisis multivariado del STIM identificó el riesgo bajo de Sokal como un predictor independiente de éxito. En el estudio TWISTER, no se detectó efecto del riesgo de Sokal, pero la duración >12 meses del uso de interferón

previo a imatinib y la obtención de enfermedad residual no detectable en un período corto (< 9 meses), posterior al cambio de interferón por imatinib, fueron asociados con altas tasas de éxito de RLT. En el estudio ISAV, la edad  $\geq 45$  años y PCR digital negativo al ingreso, fueron asociados con éxito.<sup>17</sup>

Entre los pacientes que intentaron la RLT posterior a nilotinib o dasatinib en el STOP 2G-TKI, una historia previa de respuesta subóptima o resistencia fue significativamente ( $P = 0.04$ ) asociada con disminución en la probabilidad de éxito.<sup>17</sup> Algunos análisis han identificado factores inmunológicos asociados con Supervivencia Libre de Recaída. En el estudio DADI cuentas altas de células NK y de linfocitos grandes granulares fueron asociados con éxito.<sup>17</sup>

Diferentes estudios de suspensión de ICT, confirman y sugieren que la duración de la Respuesta Molecular Profunda (RMP) antes de la suspensión es muy importante. Takahashi y col. reportaron una diferencia significativa en las tasas de supervivencia libre de recaída molecular a los 5 años posterior a la suspensión, entre los pacientes en quienes la RMP fue sostenida por más de 24 meses antes de la suspensión de imatinib y esos con una RMP sostenida < 24 meses (78 vs 15%,  $P = 0.0002$ ).<sup>18</sup> En el **Cuadro 1**, se muestran los criterios sugeridos por Timothy Hughes, para ayudar a la selección de pacientes candidatos a RLT.<sup>16</sup>

Aunque los criterios de elegibilidad y los motivos para reiniciar tratamiento son diferentes en los diversos estudios, aproximadamente 40-60% de los pacientes con LMC incluidos en los estudios de RLT, han podido mantenerse de manera exitosa en RLT posterior al cese del tratamiento. A la fecha, la evidencia disponible muestra que la mayoría de recaídas moleculares ocurren

dentro de los 6 primeros meses de la suspensión.<sup>19</sup>

En el **Cuadro 2**, se muestran los datos más relevantes de los principales estudios de RLT.<sup>19</sup>

Es muy importante tener presente que cuando al paciente se le suspende el tratamiento, se le debe ofrecer una monitorización molecular estrecha, la cual se sugiere de manera mensual el primer año de suspensión de ICT, el segundo año cada 6 semanas y posteriormente de manera indefinida cada 3 meses.<sup>10</sup> Este monitoreo garantiza que la recaída será identificada de manera rápida, permitiendo el reinicio pronto del ICT y por lo tanto la recuperación de la respuesta molecular.<sup>17</sup> Por lo anterior es indispensable contar con un laboratorio con RQ-PCR estandarizado internacionalmente y que pueda tener resultados de manera rápida (en un período máximo de 4 semanas).<sup>16</sup> Finalmente se debe mencionar que aproximadamente 30% de pacientes presentan un síndrome de suspensión del ICT, que consiste en mialgias/artralgias en las 6 primeras semanas de interrupción del tratamiento.<sup>16,19</sup> En la mayoría de los casos es manejado con antiinflamatorios no esteroideos, puede persistir por meses pero de manera frecuente es autolimitado. Los investigadores del estudio KIDS reportaron que los pacientes con síndrome de suspensión de imatinib, tienen alta probabilidad de mantener la RLT.<sup>16</sup>

## CONCLUSIONES

El tratamiento con ICT en LMC es un excelente ejemplo de terapia blanco y el monitoreo estrecho de la carga tumoral para determinar la eficacia clínica es un modelo a seguir para todas las neoplasias. La medición del BCR-ABL por PCR en sangre periférica es el estudio estándar para la monitorización de

**Cuadro 1.** Criterios para ayudar a la selección de pacientes candidatos a RLT

Criterio	Verde	Amarillo	Rojo
Sokal	No alto	Alto	----
BCR-ABL al Dx	B2A2 o B3A2	Atípico , pero que puede ser cuantificable	No cuantificable
Historia de LMC	Solo FC	Resistencia o mutaciones KD	FA o CB
Respuesta a la 1era línea de Tx	Óptima	Advertencia	Falla
Duración de todo el Tx con TKI	> 8 años	3-8 años	< 3 años
Profundidad de la RM	RM 4.5	RM 4.0	No M 4.0
Duración de la RMP, con monitoreo en un Lab estandarizado	< 2 años	1-2 años	< 1 año

**Verde:** Recomendación fuerte para considerar suspensión.

**Amarillo:** Considerar en ciertas circunstancias como embarazo o toxicidad importante.

**Rojo:** No recomendado

**Cuadro 2.** Datos relevantes de estudios de RLT (continúa en la siguiente página)

Estudio	Pacientes	Respuesta requerida para intento de RLT	Motivo para reinicio de Tx	Duración de seguimiento, mediana (meses)	Probabilidad de mantener RLT %	Factores asociados con el éxito de RLT
STIM	Adultos con LMC-FC ó FA (N=100), con $\geq 3$ a Tx con Imatinib	RMP-ND por $\geq 2$ años	Pérdida de RMP-ND (2 mediciones consecutivas) Pérdida de RMM (1 medición)	65	6 meses 59% 24 meses 41%	Sokal bajo, cuentas altas de NK.
TWISTER	Adultos con LMC-FC (N=40), con $\geq 3$ a Tx con Imatinib	RMP-ND , con sensibilidad $\leq 0.0032\%$ , mantenido por 2 años	Pérdida RMP-ND (2 mediciones consecutivas ) Pérdida de RMM (1 medición)	42	24 meses: 47.1%	Duración de Tx con INF >12 meses. Obtener RMP-ND $\leq 9$ meses después de cambiar de INF a IM
A-STIM	Adultos con LMC-FC ó FA (N=80), con $\geq 3$ a Tx con Imatinib	RMP-ND confirmada por $\geq 2$ años	Pérdida de RMM (1 medición)	31	12 meses: 64% 24 meses: 64% 36 meses: 61%	
KIDS	Adultos con LMC-FC (N=156), con $\geq 3$ a Tx con Imatinib	RMP-ND por $\geq 2$ años (sensibilidad $\geq RM^5$ )	Pérdida de RMM (2 mediciones consecutivas)	26.6	12 meses: 62.2% 24 meses: 58.5%	PCR-digital negativo al screening, duración de tx con IM $\geq 62$ meses y Sx suspensión de IM

**Cuadro 2.** Datos relevantes de estudios de RLT (continuación)

Estudio	Pacientes	Respuesta requerida para intento de RLT	Motivo para reinicio de Tx	Duración de seguimiento, mediana (meses)	Probabilidad de mantener RLT %	Factores asociados con el éxito de RLT
ISAV	Adultos con LMC-FC o FA (N=112), con $\geq 2$ a Tx con Imatinib	RMP-ND, con más de 3 pruebas, $\geq 18$ meses	2 muestras consecutivas con BCR-ABL $>0.1\%$	28	24 meses: 50.9%	PCR-digital negativo antes de la suspensión de IM. Edad $\geq 45$ años
EURO-SKI	Adultos con LMC-FC (N=200), con $\geq 36$ meses Tx con TKI y sin falla previa	RM <sup>4</sup> confirmada (3 pruebas consecutivas), mantenida por $\geq 1$ año	Pérdida de RMM (1 medición)	No reportado. Seguimiento mínimo 6 meses	6 meses 61.5%	Cuentas altas de cel NK. Frecuencia baja de cels dendríticas plasmocitoides CD86+
STOP2G-TKI	Adultos con LMC-FC (N=52), con nilotinib o dasatinib y $\geq 36$ meses de Tx (permitido IM previo)	RMP-ND, con sensibilidad RM, <sup>4,5</sup> mantenido por $\geq 24$ meses	Pérdida de RMM (1 medición)	32	12 meses: 61.4% 24 meses: 57%	Historia de respuesta subóptima o resistencia a IM
DADI	Pac con LMC-FC, $\geq 15$ años (N=63), con dasatinib (falla o intolerancia a IM)	BCR-ABL $<0.0069\%$ sostenida por $\geq 1$ año	BCR-ABL $\geq 0.0069\%$ (1 medición)	20	12 meses: 48%	Historia de resistencia a IM. NK altas
ENEST-freedom	Adultos con LMC-FC (N=215), con $\geq 24$ meses Tx con Nilotinib 1era línea	RM <sup>4,5</sup> mantenido por $\geq 12$ meses	Pérdida de RMM	48	48 semanas 51.6%	
ENESTop	Adultos con LMC-FC (N=163), con $\geq 36$ meses Tx con TKI (primero Imatinib por $> 4$ semanas, seguido por Nilotinib por $> 2$ años)	RM <sup>4,5</sup> mantenido por $\geq 12$ meses	Pérdida de RMM o perdida confirmada de MR 4.0	48	48 semanas 57.9%	

la LMC, razón por la cual las guías de ELN y NCCN, se basan en esta prueba para establecer criterios de respuesta y tomar decisiones clínicas.

En nuestros días los objetivos principales del tratamiento de la LMC son mejorar la SG, obtener RMP, suspender el tratamiento (“cura funcional”) y minimizar los eventos adversos.

## REFERENCIAS

- Faderl S, Talpaz M, Estrov Z, Kantarjian H. Chronic Myelogenous Leukemia: Biology and Therapy. *Ann Intern Med* 1999; 131: 207-219.
- Quintas Cardama A, Cortés J. Molecular biology of bcr-abl positive chronic myeloid leukemia. *Blood* 2009; 113: 1619-1630.
- Baccarani M, Rosti G, de Vivo A, et al. A randomized study of interferon-alpha versus interferon alpha and low-dose arabinosyl cytosine in chronic myeloid leukemia. *Blood* 2002;99:1527-1535.
- Saglio G, Jabbour E. First-line therapy for chronic phase CML: selecting the optimal BCR-ABL1-targeted TKI. *Leukemia & Lymphoma*. 2017; [Epub ahead of print].
- Neil P, Shah. Front-Line Treatment Options for Chronic-Phase Chronic Myeloid Leukemia. *JCO* 2018; 36(3): 220-224.
- Cortes JE, Saglio G, Kantarjian HM et al. Final 5-year study results of DASISION: the Dasatinib Versus Imatinib Study in Treatment-naive chronic myeloid leukemia patients trial. *JCO* 2016; 34: 2333-2340.
- O'Brien SG, Hegdeley C, Adams S, et al. Spirit 2: An NCI Randomised Study Comparing Dasatinib with Imatinib in Patients with Newly Diagnosed CML. Presented at: American Society of Hematology Annual Meeting [cited 2014 Dec 6-9]; San Francisco, California, USA. Abstract 517.
- 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.
- Gugliotta G, Castagnetti F, Breccia M et al. Long-term outcome of a phase 2 trial with nilotinib 400mg twice daily in first-line treatment of chronic myeloid leukemia. *Haematologica* 2015;100:1146-1150.
- NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines) Chronic Myelogenous Leukemia Version 4.2018 NCCN.org.
- Morotti A, Fava C, Saglio G. Milestones and Monitoring. *Curr Hematol Malig Rep*. 2015; 10: 167-172.
- Pavlovsky C, Mela Osorio M. Chronic Myeloid Leukemia: What Is the Best Strategy to Start And Monitor Treatment Outside Academic Centers. *Curr Oncol* 2018;20:4.
- Harrington P, Kizilors A, de Lavallade H. The Role of Early Molecular Response in the Management of Chronic Phase CML. *Curr Hematol Malig Rep* 2017;12: 79-84
- Marin D, Ibrahim A, Lucas C et al. Assessment of BCR-ABL transcript levels at 3 months in the only requirement for predicting outcome for patients with chronic myeloid leukemia treated with tyrosine kinase inhibitors. *J Clin Oncol* 2012;30(3): 232-238.
- Hanfstein B, Muller M, Hehlmann R et al. Early molecular and cytogenetics response is predictive for long-term progression-free and overall survival in chronic myeloid leukemia. *Leukemia*. 2012; 26 (9): 2096-2102.
- Hughes T, Ross D. Moving treatment-free remission into mainstream clinical practice in CML. *Blood* 2016;128(1): 17-23.
- Dulucq S and Mahon F. Deep molecular response for treatment-free remission in chronic myeloid leukemia. *Cancer Med* 2016; 5(9): 2398-2411.
- Saubele S, Ritcher J, Hochhaus A, Mahon F-X. The concept of treatment-free remission in chronic myeloid leukemia. *Leukemia* 2016; 30: 1638-1647.
- Caldemeyer L & Akard L. Rationale and motivating factors for treatment-free remission in chronic myeloid leukemia. *Leukemia & Lymphoma* 2016; 57(12): 2739-2751.

## Mielofibrosis primaria: cómo diagnosticarla. Terapia actual

José Alejandro Limón-Flores

Hospital de Especialidades, IMSS, Puebla, México

### Generalidades

La mielofibrosis primaria es un padecimiento hematológico neoplásico, de evolución crónica, que afecta predominantemente a adultos mayores. La Organización Mundial de la Salud (OMS) la agrupa en la actualidad dentro del conjunto de enfermedades denominadas “neoplasias mieloproliferativas” (NMP) conocidas en décadas previas como “síndromes mieloproliferativos crónicos”.

Las NMP son siete diferentes entidades: leucemia mieloide crónica (LMC), leucemia neutrofílica crónica (LNC), leucemia eosinofílica crónica (LEC), policitemia vera (PV), trombocitemia esencial (TE), mielofibrosis primaria (MFP), y la neoplasia mieloproliferativa inclasificable (NMI).<sup>1</sup> Todas ellas comparten rasgos comunes como la cronicidad evolutiva, la alta frecuencia de hepatoesplenomegalia, grados variables de fibrosis, hiperproliferación medular sin falla madurativa inicial, grados variables de leucocitosis, anemia, y hematopoyesis extramedular, así como tendencia a desarrollar fases blásticas. La más frecuente y conocida es la LMC que se ha convertido en modelo médico de análisis genético y fisiopatológico así como de éxito terapéutico.

La MFP se caracteriza por fibrosis medular, hepatoesplenomegalia y síntomas constitucionales debilitantes. Es un padecimiento clonal raro que se presenta predominantemente en la séptima década de la vida, cuya incidencia anual se estima en 0.7 a 1.3 casos por 100 mil habitantes<sup>2</sup> y su sobrevida promedio en 6.5 años.<sup>3</sup> Aunque su

etiología no es conocida, se sabe que un conjunto de mutaciones genéticas que afectan a las células tallo hematopoyéticas, descritas a partir del año 2005, están vinculadas con su desarrollo y evolución;<sup>4-6</sup> tres tipos de ellas se encuentran de manera habitual, de forma mutuamente excluyente, en los pacientes que la sufren y son conocidas como mutaciones principales: las que afectan al gen Jak2 presentes en 55% de casos, las que lo hacen con el gen CALR en 30% de enfermos y las que involucran al gen MPL en el 10% de ellos. Estas mutaciones generan directamente (Jak2), indirectamente (MPL) o a través de mecanismos complejos (CALR), activación anormal de la vía Jak/STAT y otras vías de señalización nuclear, provocando finalmente hiperproliferación celular.<sup>7,8</sup> Sin embargo un conjunto de mutaciones accesorias descritas en los últimos años están asociadas también a esta neoplasia, estableciendo un vínculo pronóstico con ella, siendo los genes afectados más relevantes: ASXL1, IDH1, IDH2, EZH2, TET2, SF3B1 y SRSF2. La presencia de estas mutaciones accesorias no es mutuamente excluyente con la existencia de las principales. Es relevante destacar que la mielofibrosis puede no ser primaria sino desarrollarse con todas sus características distintivas de manera secundaria, como destino evolutivo final de la trombocitemia esencial y de la policitemia vera, denominándose en estos casos mielofibrosis secundaria. Su identificación obliga a cumplir con características ya definidas.<sup>9</sup>

### Diagnóstico

El diagnóstico de la Mielofibrosis Primaria se basa en los criterios que ha emitido la OMS en su última revisión que data del año 2016.<sup>1</sup> En ella se reconocen dos posibles presentaciones de la enfermedad:

mielofibrosis en etapa temprana o prefibrótica y mielofibrosis en etapa fibrótica. La distinción básica entre estas dos presentaciones radica, como su apelativo lo indica, en el grado de fibrosis medular, nula o escasa en la primera y avanzada en la segunda, que tiene correlación con el cuadro clínico, el grado de avance de la enfermedad y el pronóstico, siendo este último más sombrío en la mielofibrosis en etapa fibrótica.

#### Diagnóstico de la mielofibrosis en etapa prefibrótica

El diagnóstico se completa al cumplir los tres criterios mayores y por lo menos un criterio menor, mismo que debe ser confirmado en dos determinaciones consecutivas. A continuación se describen los criterios para su diagnóstico.

##### Criterios mayores

1. En la biopsia ósea proliferación megacariocítica y atipia sin fibrosis reticulínica mayor a grado 1, acompañada de hiper celularidad medular ajustada a la edad, proliferación granulocitaria y a menudo reducción de la serie eritrocitaria.
2. No cumplir criterios diagnósticos de LMC, PV, TE, Síndrome mielodisplásico u otras neoplasias mieloides.
3. Presencia de mutación en Jak2, CALR o MPL, o ante la falta de ellas presencia de otro marcador clonal (mutaciones en ASXL1, IDH1, IDH2, EZH2, TET2, SF3B1 y SRSF2), o ausencia de fibrosis reticular medular menor reactiva (debida a infección, trastorno autoinmune, condición inflamatoria crónica, tricoleucemia u otras neoplasias linfoides, mielopatías tóxicas crónicas o cáncer metastásico).

##### Criterios menores

1. Anemia no atribuida a comorbilidades.

2. Leucocitosis igual o mayor a 11,000 por microlitro.
3. Esplenomegalia palpable.
4. Elevación de la deshidrogenasa láctica (DHL) por encima del valor máximo normal de referencia.

#### Diagnóstico de la mielofibrosis en etapa fibrótica

El diagnóstico se completa al cumplir los tres criterios mayores y por lo menos un criterio menor, mismo que debe ser confirmado en dos determinaciones consecutivas. A continuación se describen los criterios para su diagnóstico:

##### Criterios mayores

1. En la Biopsia ósea proliferación megacariocítica y atipia acompañada de fibrosis reticulínica y/o colágena grados 2 o 3.
2. No cumplir criterios diagnósticos de LMC, PV, TE, Síndrome mielodisplásico u otras neoplasias mieloides.
3. Presencia de mutación en Jak2, CALR o MPL, o ante la falta de ellas presencia de otro marcador clonal (mutaciones en ASXL1, IDH1, IDH2, EZH2, TET2, SF3B1 y SRSF2), o ausencia de fibrosis reticular medular menor reactiva (debida a infección, trastorno autoinmune, condición inflamatoria crónica, tricoleucemia u otras neoplasias linfoides, mielopatías tóxicas crónicas o cáncer metastásico).

##### Criterios menores

1. Anemia no atribuida a comorbilidades.
2. Leucocitosis igual o mayor a 11,000 por microlitro.
3. Esplenomegalia palpable.
4. Elevación de la deshidrogenasa láctica (DHL) por encima del valor máximo normal de referencia.
5. Leucoeritroblastosis.



Es evidente, y constituye el primer criterio diagnóstico mayor, que la evaluación de la biopsia ósea es de importancia capital en el proceso diagnóstico de la MFP; la participación de un hematopatólogo experimentado se hace indispensable dado que con facilidad se pueden soslayar detalles vinculados con la forma y agrupación de los megacriocitos, la distribución y proporciones de la celularidad o bien se puede incurrir en fallas técnicas durante la tinción para reticulina y colágeno de las cuales dependerá que el diagnóstico no se realice de manera precisa. En nuestro país la mayor dificultad para diagnosticar adecuadamente la MFP es precisamente la escasez de hematopatólogos seguida de la carencia de laboratorio especializado para determinar las mutaciones principales o accesorias vinculadas con la génesis y progresión de la enfermedad.

La presentación de la MFP en etapa prefibrótica (mielofibrosis primaria sin mielofibrosis) parece un contrasentido; al respecto, no se debe perder de vista que este padecimiento es una auténtica neoplasia medular maligna y que la fibrosis acompañante, presente o no, es un fenómeno reactivo que no representa la esencia misma del padecimiento al no pertenecer los fibroblastos, causantes de los depósitos de reticulina y colágeno, a la clona neoplásica.

### Pronóstico

Entre los años 2009 y 2011 se emitieron tres importantes clasificaciones pronósticas para la MFP por el grupo internacional para la investigación y el tratamiento de las neoplasias mieloproliferativas<sup>10-12</sup> conocidos como IPSS (*International Prognostic Scoring System*), DIPSS (*Dynamic International Prognostic Scoring System*) y DIPSS plus (*Refined Dynamic International Prognostic Scoring System*), res-

pectivamente. Estas clasificaciones han empleado criterios pronósticos relativamente sencillos de obtener: edad ( $> \text{ó} < 65$  años), síntomas constitucionales (fiebre, pérdida de peso, sudoración nocturna), cifra de hemoglobina ( $> \text{ó} < 10$  g%), cifra leucocitaria ( $> \text{ó} < 25,000$  por microlitro), blastos en sangre ( $> \text{ó} < 1\%$ ), cariotipo desfavorable (+8, -7/-7q, -5/-5q, i(17q), inv(3),12p-, 11q23), cifra plaquetaria ( $> \text{ó} < 100$  mil por microlitro), y dependencia de transfusiones, cuyo análisis genera finalmente 4 grupos de pacientes con pronóstico y riesgo favorable, intermedio bajo, intermedio alto y desfavorable. Recientemente se ha propuesto, inclusive, una nueva escala pronóstica que incluye la presencia de mutaciones principales y accesorias conocida como MIPSS. La estratificación de pacientes en cualquiera de estos grupos de riesgo/pronóstico es vital ya que determina la selección terapéutica, siendo en general conservadora en grupos favorables y agresiva en grupos de riesgo mayor.

### Tratamiento

La MFP es considerada un padecimiento incurable con manejo médico; la única excepción la constituye el alotrasplante hematopoyético, que puede curar la enfermedad dependiendo de los factores pronósticos específicos que presente cada paciente para el procedimiento.<sup>13</sup> El manejo médico se enfoca en la paliación y control de la signo-sintomatología así como en preservar la calidad de vida. Habitualmente el tratamiento se dirige hacia objetivos clínicos: 1) Anemia. Se emplean como monoterapia o en combinación danazol, eritropoyetina, corticoesteroides, e inmunomoduladores (talidomida, lenalidomida, pomalidomida), cuya eficacia oscila entre el 20% y el 40%. Los casos con mala respuesta suelen requerir transfusión. 2) Es-

plenomegalia sintomática. Se usan drogas citotóxicas como la hidroxiurea cuya eficacia ronda el 40% y la duración de su efecto alrededor de 13 meses;<sup>14</sup> se puede indicar radioterapia esplénica cuyo efecto se mantiene aproximadamente 6 meses. La esplenectomía puede realizarse en enfermos seleccionados.<sup>15</sup> 3) Síntomas constitucionales. Se indican drogas citotóxicas o corticoesteroides. 4) Enfermedad extramedular. Se suele emplear Radioterapia. 5) Riesgo de trombosis. Se usan dosis bajas de aspirina y citotóxicos como la hidroxiurea.

El más reciente avance en el manejo de la MFP es la introducción en el arsenal terapéutico de inhibidores de Jak, particularmente del medicamento Ruxolitinib, inhibidor de las cinasas Jak1, Jak2, Jak3 y TYC2. Este inhibidor resultó superior en el control de la esplenomegalia y de la sintomatología debilitante cuando fue comparado prospectivamente en estudios fase III contra placebo y mejor terapia disponible en pacientes con mielofibrosis primaria y secundaria con IPSS intermedio-2 y alto.<sup>16,17</sup> El seguimiento a largo plazo de pacientes tratados con Ruxolitinib en estos estudios ha mostrado que la sobrevida global es mejor y que la respuesta se mantiene alrededor de 5 años en la mitad de todos ellos. Por estos y otros hallazgos registrados recientemente este medicamento se ha constituido en primera línea para el manejo de la esplenomegalia y los síntomas debilitantes de la mielofibrosis primaria y secundaria en pacientes con pronóstico intermedio y adverso, y se han abierto expectativas para el tratamiento de casos con IPSS favorable pero perfil mutacional adverso, así como para el tratamiento combinado con otros fármacos en investigación para esta neoplasia, como agentes hipometilantes, panobinostat, ó inhibidores de mTor, HedgeHog y PI3K.

## REFERENCIAS

1. Daniel A. Arber, Attilio Orazi, Robert Hasserjian. Et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood* 2016;127(20):2391-2405.
2. *Titmarsh GJ*, Duncombe AS, McMullin MF, et al. How common are myeloproliferative neoplasms? A systematic review and meta-analysis. *Am J Hematol* 89: 581-587, 2014.
3. *Cervantes F*, Dupriez B, Passamonti F et al. Improving survival trends in primary myelofibrosis: an international study. *J Clin Oncol* 2012; 30:2981-87.
4. Cross NC. Genetic and epigenetic complexity in myeloproliferative neoplasms. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2011:208-214.
5. *Klampfl T*, Gisslinger H, Harutyunyan AS, Nivarthi H. Somatic Mutations of Calreticulin in Myeloproliferative Neoplasms. *N Engl J Med* 2013;369:2379-2390.
6. *Tefferi A*, Vaidya R, Caramazza D, et al. Circulating interleukin (IL)-8, IL-2R, IL-12, and IL-15 levels are independently prognostic in primary myelofibrosis: a comprehensive cytokine profiling study. *J Clin Oncol* 2011;29:1356-1363.
7. *Vannucchi AM*, Guglielmelli P, Tefferi A, et al. Advances in understanding and management of myeloproliferative neoplasms. *CA Cancer J Clin* 2009;59:171-91.
8. Akada H, Yan D, Zou H, Fiering S, et al. Conditional expression of heterozygous or homozygous Jak2V617F from its endogenous promoter induces a polycythemia vera-like disease. *Blood* 2010 Apr 29;115(17):3589-97.
9. Barosi G, Mesa RA, Thiele J, et al. Proposed criteria for the diagnosis of post-polycythemia vera and post-essential thrombocythemia myelofibrosis: a consensus statement from the International Working Group for Myelofibrosis Research and Treatment. *Leukemia* 2008; 22(2):437-438.
10. *Cervantes F*, Dupriez B, Pereira A, et al. New prognostic scoring system for primary myelofibrosis based on a study of the International Working Group for Myelofibrosis Research and Treatment. *Blood* 2009 Mar 26;113(13):2895-901.
11. *Passamonti F*, Cervantes F, Vannucchi MA, et al. A dynamic prognostic model to predict survival in primary myelofibrosis: a study by the IWG-MRT (International Working Group for Myeloproliferative Neoplasms Research and Treatment). *Blood* 2010 Mar 4;115(9):1703-8.
12. *Gangat N*, Caramazza D, Vaidya R, et al. *DIPSS plus: a refined* Dynamic International Prognostic Scoring System for primary myelofibrosis that incorporates prognostic information from karyotype, platelet count, and transfusion status. *J Clin Oncol* 2011 Feb 1;29(4):392-7.
13. *Scott BL*, Gooley TA, Sorror ML, et al. The Dynamic International Prognostic Scoring System for myelofibrosis predicts outcomes after hematopoietic cell transplantation. *Blood* 2012 Mar 15;119(11):2657-64
14. *Martínez-Trillos A*, Gaya A, Maffioli M, et al. Efficacy and tolerability of hydroxyurea in the treatment of the hyperproliferative manifestations of myelofibrosis: results in 40 patients. *Ann Hematol* 2010 Dec;89(12):1233-7.
15. *Tefferi A*, Mesa RA, Nagorney DM, et al. Splenectomy in myelofibrosis with myeloid metaplasia: a single-institution experience with 223 patients. *Blood* 2000 Apr 1;95(7):2226-33.
16. *Srdan Verstovsek*, Ruben A. Mesa, Jason Gotlib, et al. A Double-Blind, Placebo-Controlled Trial of Ruxolitinib for Myelofibrosis. *New Engl J Med* 366;9 March 1, 2012.
17. *Claire Harrison*, Jean-Jacques Kiladjian, Haifa Kathrin Al-Ali, et al. JAK Inhibition with Ruxolitinib versus Best Available Therapy for Myelofibrosis. *N Engl J Med* March 1, 2012 vol. 366 no. 9. 787-798.

**Anemia en cáncer**

Yvette Neme-Yunes

Centro Médico ABC, Ciudad de México, México.

**Introducción**

La anemia es un hallazgo frecuente en pacientes con cáncer, siendo la alteración hematológica más comúnmente encontrada. Además de que se ha relacionado con una menor supervivencia, disminuye considerablemente la calidad de vida de los pacientes y en ocasiones puede retrasar o modificar el tratamiento.<sup>1-5</sup>

En Europa se llevó a cabo una encuesta la cual se publicó en 2004 (European Anemia Cancer Survey) en donde en 15367 pacientes con neoplasias sólidas o hematológicas, se reportó una prevalencia de anemia de 67%. De estos, 31% no estaba recibiendo tratamiento para el cáncer. De los que estaban recibiendo tratamiento, se reportó anemia en 50.5% de los pacientes en quimioterapia, 43.5% en quimio-radioterapia y 28.7% en radioterapia. Las neoplasias con mayor prevalencia de al menos un episodio de anemia fueron: tumores ginecológicos (81%), cáncer de pulmón (77%) linfoma/mieloma (73%) y leucemia (68%). Llama la atención que, a pesar de la prevalencia reportada, el 60% de los pacientes no recibió manejo para la anemia, y los que lo recibieron, la mayor parte tenía cifras de hemoglobina menores a 9.7g/dL. En los pacientes con enfermedad refractaria o en recaída se reportó una mayor prevalencia de anemia (48.5%).<sup>6</sup>

En pacientes con cáncer la anemia suele tener un origen multifactorial, resultado del efecto mielosupresor de los fármacos antineoplásicos, mieloptisis, hemólisis, deficiencias nutricionales, insuficiencia renal,

sangrados y anemia de enfermedad crónica (proporcional a la carga tumoral y usualmente como manifestación tardía de la neoplasia).<sup>3,6</sup>

Los factores que predicen el desarrollo de anemia en pacientes con cáncer incluyen edad avanzada, nivel basal de hemoglobina, transfusión en los 6 meses previos y tratamiento mielosupresor como quimioterapia (sobre todo con platinos) o radioterapia así como el género femenino y tipo de cáncer (pulmón, ginecológico).<sup>1,6</sup>

En la anemia de enfermedad crónica relacionada al cáncer encontramos una deficiencia funcional de hierro, disminución en la vida media de los eritrocitos y una producción disminuida de eritropoyetina (EPO), debido a citocinas inflamatorias. En este escenario el factor de necrosis tumoral alfa (FNT- $\alpha$ ) juega un papel importante, inhibiendo la producción de hemoglobina mediante la regulación a la baja de GATA-1 (involucrada en la supervivencia de los progenitores eritroides y en la diferenciación de las células eritroides) y la sobreexpresión de GATA-2, lo que reduce la diferenciación eritroide. Por otro lado, el FNT- $\alpha$  afecta la eritropoyesis inducida por EPO, mediante la supresión de la expresión de genes de receptores de EPO y disminución de la hemoglobinización de los precursores eritroides mediada por EPO.<sup>4</sup>

La interleucina-6 también interviene en la anemia del cáncer ya que se sabe que, en presencia de inflamación induce la producción de hepcidina en el hígado, lo que disminuye la absorción de hierro en el intestino y evita la utilización del mismo en la médula ósea.<sup>4</sup>

### ¿Por qué es importante tratar la anemia relacionada con el cáncer?

Si no se corrige, la anemia lleva a una disminución en la calidad de vida condicionando mayor fatiga,

disminución en clase funcional, alteración en funciones cognitivas y agravamiento de condiciones preexistentes como enfermedad pulmonar o cardíaca. De igual forma, puede llevar a muerte prematura. Los pacientes con hemoglobina <10g/dL suelen tener peor clase funcional.<sup>2,3</sup>

### Tratamiento

Las opciones actuales para tratar la anemia relacionada con el cáncer son: Transfusión de concentrados eritrocitarios (CE), suplemento con hierro y agentes estimulantes de eritropoyesis (AEE).

**Transfusiones:** Aumentan de forma rápida los niveles de hemoglobina, siendo una buena opción en pacientes que requieren una pronta corrección de la anemia. El 15% de los pacientes oncológicos reciben transfusión, siendo más frecuente con hemoglobina <9g/dL. Los riesgos son de reacciones transfusionales, infecciones, sobrecarga de hierro (cada CE contiene 200mg de hierro) y falla cardíaca. Un estudio encontró un riesgo elevado de trombosis arterial y venosa así como aumento en mortalidad asociado a concentrados eritrocitarios.<sup>4,7-9</sup>

Las recomendaciones de las guías de la antes llamada Asociación Americana de Bancos de Sangre recomiendan transfusión en: 1. Pacientes hospitalizados estables con hemoglobina <7g/dL. 2. Pacientes sintomáticos o con enfermedad cardiovascular preexistente con hemoglobina <8g/dL. 3. Si el paciente tiene síntomas relacionados con la anemia.<sup>10-12</sup>

**Suplemento de hierro:** En todos excepto uno de los estudios en pacientes con anemia y cáncer se ha demostrado que el hierro intravenoso administrado junto a un AEE da una mejor y más rápida respuesta que en los pacientes tratados con AEE únicamente. Se está estudiando la posibilidad de

que el hierro IV solo de una buena respuesta de la hemoglobina. La respuesta de la anemia al hierro intravenoso ha demostrado ser mejor que la de hierro oral en pacientes con cáncer. El uso de hierro IV debe ser considerado cuando se utilicen AEE para corregir anemia secundaria a quimioterapia en pacientes con cáncer.<sup>3,13,14</sup>

Las guías de NCCN recomiendan suplemento de hierro intravenoso en pacientes con deficiencia de hierro absoluta (hierro sérico <30mg/L, % saturación de transferrina <15%) o junto con agentes estimulantes de eritropoyetina en deficiencia de hierro funcional (hierro sérico 800mg/dL, % saturación de transferrina <50%).<sup>12</sup>

**Agentes estimulantes de la eritropoyesis (AEE):** El uso de AEE en pacientes con cáncer es controvertido debido a que, si bien disminuye los requerimientos transfusionales y puede mejorar la calidad de vida, existe información que los ha relacionado con efectos adversos tales como riesgo incrementado de trombosis, aplasia pura de serie roja, disminución en supervivencia y riesgo de progresión tumoral.

En una revisión sistemática de 91 estudios que en total incluyeron 20,102 pacientes acerca de los efectos de eritropoyetina y darbepoyetina en pacientes con cáncer se encontró:

Evidencia fuerte que los AEE aumentan la mortalidad durante el periodo de estudio (razón de riesgo (HR) 1.17; 95% IC 1.06 -1.29, 70 estudios, N = 15,935). Aún no está clara la razón por la cual los AEE tienen un efecto sobre la mortalidad de los pacientes con cáncer.

Los datos en esta revisión fueron insuficientes para relacionar a los AEE con la respuesta tumoral. (fixed-effect RR 1.02; 95% IC 0.98 - 1.06, 15 estudios, N = 5,012).

Con la evidencia actual no se ha logrado determinar que la progresión

de la enfermedad o la tasa de respuesta de la misma sean diferentes en pacientes que reciben o no AEE. La tasa de riesgo de eventos tromboembólicos en pacientes recibiendo AEE fue mayor en comparación con grupos controles (HR 1.52, 95% IC 1.34 - 1.74; 57 estudios, N = 15,498).

El riesgo absoluto de trombosis se ha estudiado en otros metaanálisis, en los cuales se encontró una tasa de eventos tromboembólicos de 7 vs 4% (epoyetina vs control)

Los AEE también pueden aumentar el riesgo de trombocitopenia/hemorragia (HR 1.21; 95% IC 1.04 - 1.42; 21 estudios, N = 4,507).

En cuanto a la aplasia pura de serie roja asociada al uso de AEE, se observó una incidencia entre 1989 y 2004 de 1.6/100,000 cuando se administraba de forma subcutánea. El mayor número de casos se reportó entre 1998 y 2002. Este efecto adverso fue más frecuente en los usuarios de Eprex en comparación con otros AEE. Se determinó que la mayor incidencia con la administración subcutánea estaba en relación al uso de jeringas con tapón de hule sin recubrimiento.

Con base en la información con la que se cuenta en la actualidad, las recomendaciones actuales de grupos de expertos en ASCO/ASH y NCCN son que los AEE no deben ser utilizados en pacientes con cáncer y anemia no relacionada con el uso de quimioterapia. La FDA recomienda que estos agentes no deben utilizarse si existe intención de curación de la neoplasia.<sup>12,15-18</sup>

**Nuevas terapias:** En 2017 se publicó un estudio fase 1 de un anticuerpo monoclonal contra hepcidina (LY2787106) en pacientes con anemia y cáncer. Fue bien tolerado y logró una movilización transitoria del hierro. Habrá que esperar estudios posteriores.<sup>19</sup>

## CONCLUSIONES

La anemia relacionada con el cáncer tiene un impacto sobre la calidad de vida y supervivencia de los pacientes y por lo tanto, debe ser tratada.

Hay que tener presente que el origen de la anemia en pacientes con cáncer es multifactorial, por lo que hay que estudiar las causas.

La forma más rápida de corregir la anemia en pacientes sintomáticos, hemodinámicamente inestables o con hemoglobina < 7 g/dL es mediante transfusión.

Se recomienda uso de hierro intravenoso en pacientes con deficiencia absoluta. En deficiencia funcional debe administrarse junto con AEE.

A pesar de los riesgos asociados con los AEE, estos pueden utilizarse en pacientes en tratamiento con quimioterapia. No se recomienda en pacientes que no estén en tratamiento o en tratamiento con intención de curación.

## REFERENCIAS

1. Barrett-Lee P, Ludwig H, Birgergard G et al. Independent risk factors for anemia in cancer patients receiving chemotherapy: results from the European Cancer Anaemia Survey. *Oncology* 2006; 70: 34-48.
2. Harper P, Littlewood T. Anaemia of Cancer: Impact on patient fatigue and long-term outcome. *Oncology* 2005; 569:2-7.
3. Prabhash K, Nag S, Patil S et al. Optimising management of cancer related anemia. *Indian Journal of Cancer*. 2011; 48: 1-10.
4. Dicato M, Plawny L. et al. Anemia in cancer. *Annals of Oncology*. 2010; 21(S7): vii167-vii172.
5. Maccio A, Madeddu C, Gramingnano G et al. The role of inflammation, iron and nutritional status in cancer-related anemia: results of a large, prospective, observational study. *Haematologica* 2015; 100: 124-132.
6. Ludwig H, Van Belle S, Barret-Lee P et al. The European Cancer Anaemia

Survey (ECAS): A large, multinational, prospective survey defining the prevalence, incidence, and treatment of anaemia in cancer patients. *European Journal of Cancer* 2004; 40: 2293-2306.

7. Khorana A, Francis C, Blumberg N et al. Blood transfusions, thrombosis and mortality in hospitalized patients with cancer. *Arch Intern Med* 2008; 168: 2377-2381.
8. Schrijvers Management of anemia in cancer patients: transfusions. *The Oncologist*. 2011; 16(S3): 12-18.
9. Granfortuna J., Shoffner K. Transfusion practice patterns in patients with anemia receiving myelosuppressive chemotherapy for nonmyeloid cancers: results from a prospective, observational study. *Supportive care in cancer*. 2018; <https://doi.org/10.1007/s00520-017-4035-7>.
10. Carson JL, Guyatt G et al. Clinical practice guidelines from de AABB: Red blood cell transfusions thresholds and storage. *Jama* 2016; 316: 2025-2035.
11. Carson J, Grossman B. et al. Red blood cell transfusion: a clinical practice guideline from the AABB\*. *Ann Intern Med* 2012;157:49-58
12. Cancer and chemotherapy induced anemia. *NCCN guidelines* 2018.
13. Gemici C, Yetmen O et al. Is there any role of intravenous iron for the treatment of anemia in cancer? *BMC Cancer* 2016; 16(661):1-9.
14. Gascón P. Iron therapy in cancer induced anemia. *Transfusion alternatives in transfusion Medicine*. 2011; 2: 130-134.
15. Ludwig H, Crawford J, Osterborg A, et al. Pooled analysis of individual patient-level data from all randomized, double-blind, placebo-controlled trials of darbepoetin alfa in the treatment of patients with chemotherapy-induced anemia. *J Clin Oncol* 2009; 27:2838.
16. Glaspy J, Crawford J, Vansteenkiste J, et al. Erythropoiesis-stimulating agents in oncology: a study-level meta-analysis of survival and other safety outcomes. *Br J Cancer* 2010; 102:301.
17. Bennett CL, Silver SM, Djulbegovic B, Samaras AT, et al. Venous throm-



boembolism and mortality associated with recombinant erythropoietin and darbepoetin administration for the treatment of cancer-associated anemia. *JAMA*. 2008;299(8):914.

18. Boven K., Stryker B., Knight J. et al. The increased incidence of pure red cell aplasia with an Eprex formulation in uncoated rubber stopper syringes. *Kidney International* 2005;67:2346-53.
19. Vadhan-Raj S, Abonour R et al. A first-in-human phase 1 study of a hepcidin monoclonal antibody, LY2787106, in cancer-associated anemia. *Journal of Hematology & Oncology*. 2017; 10:73.

### Manifestaciones hematológicas de las enfermedades sistémicas

*María Paula Hernández*

Hospital General No. 1 Carlos MacGregor Sánchez Navarro, Ciudad de México, México.

#### Introducción

Se refiere a la afectación del sistema hematológico en diversas enfermedades sistémicas en donde los mecanismos involucrados incluyen la supresión o estimulación de la médula ósea, aumento del secuestro y destrucción celular. Muchas de estas alteraciones como en el caso de las enfermedades autoinmunes sistémicas (EAS) pueden estar constituidas como parte de los criterios diagnósticos de dichas entidades. La presencia de tales alteraciones hematológicas es muy frecuente y el origen muy diverso.

En muchos de los casos se observará dentro de las manifestaciones más frecuentes anemia con la característica típica de las anemias que afectan a las enfermedades crónicas, inflamatorias o infecciosas; anemias normocíticas normocrómicas; tales son los casos de enfermedades renales crónicas, reumatológicas, endocrinológicas, oncológicas no hematológicas, infecciosas, entre muchas otras. Así mismo la presentación de otras citopenias, únicas o combinadas

(trombocitopenia, leucopenia, bicitopenias o pancitopenias) también se pueden observar como las manifestaciones más comunes de diversos padecimientos sistémicos o bien propiciados por los tratamientos proporcionados para dichos padecimientos e inclusive asociadas ambas situaciones (a la enfermedad y al tratamiento de forma conjunta).

El incremento de las células hematológicas también puede observarse con cierta frecuencia, ya sea la presencia de poliglobulia, trombocitosis y leucocitosis.

Así mismo se observan de manera frecuente las linfadenopatías ya sea en trastornos inmunes o infecciosos, así como visceromegalias, hepatomegalia, esplenomegalia o ambas.

#### Enfermedades autoinmunes sistémicas (EAS)

Se presentan citopenias frecuentes y potencialmente graves, las causas son variadas y los tratamientos a veces contrapuestos lo cual obliga a realizar el diagnóstico correcto para ofrecer el tratamiento adecuado. La mayoría de los estudios que existen se han llevado a cabo en pacientes con lupus eritematoso sistémico (LES) pero varios conceptos pueden aplicarse a otro tipo de EAS donde los estudios son limitados.

En el LES las citopenias son tan frecuentes que forman parte de los criterios diagnósticos reconocidos por las instancias internacionales reguladoras. La anemia es la manifestación más frecuente en LES así como en otras EAS. **Cuadro 1.**<sup>1</sup> En el LES la etiología puede generarse por:

#### Causas inmunológicas

*Destrucción periférica de células sanguíneas mediada por anticuerpos.* Principal mecanismo patogénico de la linfopenia, neutropenia y trombocitopenia. Los anticuerpos están dirigidos contra la

**Cuadro 1.** Frecuencia de citopenias en LES

Citopenias	Frecuencia (%)
Anemia	50-80
Leucopenia	20-64
Linfopenia	20-70
Neutropenia	20-47
Trombocitopenia	7-30
Bicitopenia/pancitopenia	44

célula, sus precursores, factores de crecimiento o receptores de dichos factores. Se han podido determinar distintos mecanismos patogénicos:

- a) La linfopenia se genera por la presencia de anticuerpos (Ac) linfocitotóxicos presentes hasta en 36-90% de los pacientes, también puede originarse por déficit en la expresión linfocitaria de antígenos (Ag) de superficie reguladores del complemento como el CD55 y CD59 siendo entonces más susceptibles a lisis por complemento o bien por producción endógena de interferón (INF)s tipo 1 e INF alfa.
- b) En casos de neutropenia tiene su origen por la presencia de Ac antineutrófilo, Ac antiprecusores mieloides, anti factores de crecimiento como sería el factor estimulante de colonias de granulocitos (FEC-G) y también se ha descrito resistencia de los granulocitos al FEC-G posiblemente mediado también por Ac. Otra causa está asociada a apoptosis incrementada de neutrófilos mediada por INF 1 y factor de necrosis tumoral (TNF).
- c) En a trombocitopenia el mecanismo más común



se genera por destrucción periférica asociada a Ac antiplaquetas, aunque también pueden inducirla los Ac antifosfolípido (AAF), antitrombopoyetina o incluso anti receptor de la trombopoyetina.

- d) Anemia hemolítica autoinmune. Se han detectado Ac calientes de tipo IgG e IgA o bien por Ac anticardioplipina.
- e) En la anemia inflamatoria hay menor producción endógena de eritropoyetina (EPO) pero también resistencia primaria a su acción, ambas situaciones se atribuyen a citocinas inflamatorias como TNF alfa, interleucina (IL)1 b, IL 6 e INF gamma así como presencia de Ac antiEPO.<sup>1</sup>

*Daño inmunológico primario de la médula ósea.* Tanto Ac, linfocitos T autor reactivos (principal mecanismo involucrado) y la disregulación de citocinas (apoptosis de las células hematopoyéticas por incremento en la expresión del gen Fas al incrementar TNF alfa, INF gamma) ocasionan diversos tipos de falla hematopoyética inmunomediada con alteraciones morfológicas e incluso aplasia medular, hipoplasia granulocitaria, trombocitopenia amegacariocítica y aplasia pura de serie roja (APSR). Estas alteraciones se han podido documentar en biopsias de médula ósea (BMO) de pacientes con LES afectados por diversas citopenias, se ha podido observar además que los cambios pueden ser transitorios y relacionados con la actividad de la EAS y revertir una vez que se controla o recibe tratamiento.<sup>1</sup>

**Causas farmacológicas**

Causa frecuente de citopenias y se confirma cuando una vez suspendido el fármaco sospechoso la citopenia revierte. La afectación

habitual se asocia a mielotoxicidad, puede presentarse en formas leves pero también hay casos graves y depende de la dosis y tiempo de administración. La leucopenia y trombocitopenia son las presentaciones más frecuentes. Los fármacos que más comúnmente se relacionan son la azatioprina, metotrexate y ciclofosfamida y es menos común con micofenolato, ciclosporina e hidroxiquina. Respecto a los fármacos biológicos, se ha observado neutropenia con el uso de tocilizumab y rituximab. Los hallazgos en la médula ósea sugieren toxicidad y pocos casos han podido desarrollar mielodisplasia asociada más frecuentemente al uso de ciclofosfamida.<sup>1</sup>

**Causas infecciosas**

Debe sospecharse cuando además de las citopenias el paciente presenta fiebre, en el **Cuadro 2** se muestran los agentes más frecuentes asociados.<sup>1</sup>

**Neoplasias**

Los pacientes con EAS tienen riesgo mayor de desarrollar neoplasias hematológicas, las más frecuentes son trastornos linfoproliferativos y de ellos los linfomas no Hodgkin (LNH). El síndrome de Sjögren primario es en el que se observa la incidencia más alta de LNH y con

menos frecuencia en LES, artritis reumatoide (AR) y polimiositis/dermatomiositis. También la presencia de EAS puede ser expresión de un síndrome paraneoplásico ya se en neoplasias hematológicas u otros tumores sólidos.<sup>1</sup>

**Etiopatogenia en anemia de las EAS**

*Anemia inflamatoria crónica* Es la más común, 37 a 66.7% de los pacientes la presenta, tiene relación con la actividad de la enfermedad, habitualmente es leve a moderada, de tipo normocítico normocrómico. Se caracteriza por ser hipoproliferativa, existir ferropenia, disminución de la capacidad total de fijación, disminución de la saturación de transferrina y adecuados depósitos de hierro. Es importante recordar que también podría observarse de tipo microcítico e hipocrómico y que parte sustancial de diferenciar entre anemia ferropénica y por enfermedad crónica es la determinación de ferritina, que al ser un reactante de fase aguda puede estar disminuida en menor grado en la ferropenia respecto al valor esperado por lo que la sintomatología del paciente es determinante en el diagnóstico.<sup>1,2</sup>

*Anemias carenciales.* La de tipo ferropénico es común asociada a pérdidas digestivas por uso crónico

**Cuadro 2.** Agentes infecciosos asociados a alteraciones hematológicas en EAS

	Anemia aplástica	APSR	Linfopenia	Mielodisplasia	Pancitopenia
VEB	+	+	+		
Virus hepatitis	+	+	+		
Parvovirus B19	+	+		+ SMD LIKE	+
HIV	+	+	+		+
CMV			+		
TB	+		+		+
Sepsis					+

de corticosteroides, antiinflamatorios no esteroideos (AINE's), anticoagulantes, menorragias, etc. A este respecto la presentación esperada es microcítica e hipocrómica.

**Inmunológicas.** En este grupo se incluyen las mediadas por Ac como la anemia hemolítica autoinmune (AHA), la APSR, anemia aplásica, ciertos casos de mielodisplasia (con participación inmune demostrada) y mielofibrosis.

**Otras.** Asociada a enfermedad renal de manera secundaria a EAS, por mielotoxicidad a los inmunosupresores, hemólisis microangiopática en casos de coagulación intravascular diseminada (CID), púrpura trombocitopénica trombótica (PTT), presencia de hiperesplenismo e infecciones.

### **Etiopatogenia de la leucopenia y trombocitopenia en las EAS**

En LES la causa más frecuente es inmunológica, periférica, como parte de las manifestaciones de la propia enfermedad y comúnmente el diagnóstico debe ser de exclusión tomando en cuenta de manera importante las causas farmacológicas e infecciosas. Se presentan de manera aislada o asociadas como en el caso del síndrome de Evans donde se relacionan trombocitopenia y anemia hemolítica y/o granulocitopenia autoinmune. Comúnmente son citopenias leves y asintomáticas y en la mayoría de los casos están asociadas a la actividad de la enfermedad. En el caso de la trombocitopenia, se considera un factor de riesgo independiente para el incremento de la mortalidad en el LES. En artritis reumatoide (AR) además de la linfopenia, se ha descrito neutropenia y esplenomegalia constituyendo el síndrome de Felty. En el resto de EAS no es frecuente la trombocitopenia.<sup>1</sup>

### **Anemia en otras enfermedades sistémicas**

**Insuficiencia renal crónica.** Siendo el riñón el principal sitio de síntesis

de la eritropoyetina (EPO), la enfermedad renal se asocia con disminución de tal síntesis que aunado a las toxinas urémicas desencadenan anemia. Otros factores asociados son hemorragias potenciales por trombocitopatía urémica, la misma hemodiálisis y el incremento de parathormona entre otras.

**Enfermedades endocrinas.** Aunque la eritropoyetina es el agente principal de la eritropoyesis, ésta se ve afectada por otras glándulas y su afectación también puede influir en la eritropoyesis. Ejemplo de ello son: Presencia de anemia normocítica normocrómica en enfermedades de la glándula pituitaria, la insuficiencia gonadal se asocia a anemia macrocítica; también el hipertiroidismo e hipotiroidismo puede existir anemia, puede ser por disminución del volumen plasmático asociado a macrocitosis. En el hipotiroidismo es frecuente la microcitosis aun sin haber anemia.

**Enfermedades gastrointestinales.** La función intestinal alterada puede generar mala absorción de minerales (cobre y hierro por ejemplo) y vitaminas (ácido fólico y vitamina B<sub>12</sub>) siendo causas frecuentes de ello el uso de ciertos medicamentos, propiamente enfermedades a tal nivel o cirugías. La inanición, la privación de proteínas, intoxicación por metales pesados pueden ocasionar diferentes alteraciones hematológicas. Así mismo le ferropenia por hemorragia gastrointestinal es una causa muy frecuente de anemia.

**Enfermedades hepáticas.** Particularmente en las enfermedades crónicas donde existe cirrosis, las anemias ferropénicas por pérdidas es muy frecuente, lo cual se ve potenciado además por la síntesis defectuosa de los factores de coagulación por el hígado enfermo. También el abuso del alcohol solo puede ocasionar

deficiencia de ácido fólico y macrocitosis.

**Infecciones.** El origen de la anemia en estos casos es multifactorial con disminución de la eritropoyesis, supresión de eritropoyetina por citocinas inflamatorias, por fármacos y muchos otros factores por ejemplo de naturaleza inmune, carenciales, infección de las células eritropoyéticas, hemolíticos, sobreinfecciones agregadas en pacientes inmunocomprometidos, mielotoxicidad de los antimicrobianos, síndromes hemofagocíticos, etc que participan en la génesis de la anemia.

**Neoplasias malignas no hematológicas.** El origen de la anemia es multifactorial, la más común es la supresión de la producción de la eritropoyetina y de la eritropoyesis, otras posibles son las de origen autoinmune, aquellas por infiltración de la médula ósea (mieloptisis), necrosis medular, entre otras.<sup>1,2</sup>

### **Trombocitosis**

En este caso no se hará referencia a la trombocitosis primaria (trombocitemia esencial) sino a la trombocitosis secundaria o reactiva asociada a diversas enfermedades sistémicas. Dentro de las enfermedades más comunes está la anemia por deficiencia de hierro, cáncer, inflamación o infección, cirugía como sería con frecuencia la esplenectomía.<sup>3</sup> Este tipo de trombocitosis no produce habitualmente síntomas, la sintomatología se dará mayormente por la enfermedad sistémica subyacente. Se muestra en el **Cuadro 3** las causas comunes de trombocitosis secundaria.<sup>4</sup>

### **Poliglobulia**

El incremento del volumen total de hematíes en la sangre con niveles sostenidos de hematocrito de 55% o hemoglobina mayor de 18.5 gm/dL en varones y hematocrito de 50% o hemoglobina mayor de 17.5 gm/dL en mujeres se denomina poliglobulia. Puede ser absoluta con un aumento real de la masa eritrocita-

**Cuadro 3.** Causas de trombocitosis secundaria

Hemorragia aguda
Reacciones alérgicas
Ejercicio
Ataque cardíaco
Bypass de la arteria coronaria.
Infecciones diversas, ejemplo tuberculosis
Deficiencia de hierro
Carencia de vitaminas
Esplenectomía
Anemia hemolítica
Inflamación (AR, enfermedad celiaca, trastornos del tejido conectivo, enfermedad intestinal inflamatoria.
Cirugía mayor
Pancreatitis
Traumatismo
Quemaduras
Ejercicio

Medicamentos: epinefrina, tretinoína, sulfato de vincristina, heparina de sodio.

ria total o relativa por incremento de concentración de hematíes debido a la pérdida de volumen plasmático. Dentro de las causas está la primaria: policitemia vera a la que no se hará referencia y poliglobulias secundarias que además de sintomatología por el incremento eritrocitario producirá síntomas del proceso subyacente que la generó. El **Cuadro 4** muestra la clasificación fisiopatológica de las poliglobulias.<sup>5</sup>

**Síndromes paraneoplásicos**

Son manifestaciones clínicas no relacionadas con la invasión local o compresión por una neoplasia maligna (manifestaciones clínicas no relacionadas a efectos clínicos locales derivados de un tumor maligno primario y/o sus metástasis). Pueden ser detectados antes del diagnóstico o durante la evolución de una neoplasia confirmada. Afectan a 8% de los pacientes oncológicos. Generan alteraciones que dependiendo el sistema que afecten se agrupan en: neurológicos, endocrinológicos, hematológicos,

**Cuadro 4.** Clasificación fisiopatológica de la poliglobulia

Tipo de poliglobulia	Características
Poliglobulia por disminución del volumen plasmático	Incremento relativo de la concentración de hematíes. Asociada a procesos que generan deshidratación. Otra causa es la poliglobulia aparente o de estrés (síndrome de Gaisböck)
Poliglobulia secundaria al aumento de la concentración de EPO	Precursores de hematíes en médula son normales. La producción de EPO puede ser: -apropiada (hipoxia crónica por enfermedad cardiovascular, hipoventilación alveolar, permanencia a grandes alturas, hemoglobinopatías. -inapropiada (lesiones renales por isquemia o tumores secretores como carcinoma renal, carcinoma hepatocelular y hemangioblastoma cerebeloso)
Poliglobulia por una alteración intrínseca de la eritropoyesis medular (primaria)	Policitemia vera (síndrome mieloproliferativo crónico adquirido)
Poliglobulia esencial o idiopática	No se conoce causa. 5-10% se convertirá en policitemia vera

cos, dermatológicos y renales. De acuerdo con su fisiopatología están involucrados: a) aumento o reducción de la secreción de hormonas, factores de crecimiento, Ac, péptidos y/o citocinas por el tumor primario o los tejidos sanos e inducción de respuesta inmune cruzada entre el tejido normal y la célula tumoral. Los cánceres más asociados con el desarrollo de síndromes para neoplásicos está el carcinoma pulmonar de células pequeñas, mama, neoplasias ginecológicas y/o hematológicas.<sup>6</sup>

Dentro de los síndromes para neoplásicos hematológicos se detectan habitualmente después del diagnóstico de cáncer, pocas veces generan síntomas y es común que se asocien con enfermedad avanzada. Raramente requieren tratamiento específico y mejoran con el tratamiento de la enfermedad subyacente. Las manifestaciones más frecuentes son:

a) *Anemia asociada a cáncer*. El origen puede ser multifactorial, por su patogenia se distinguen los

**Cuadro 5.** Patogenia de anemia en pacientes oncológicos

1. Anemia de proceso crónico
2. Debida a invasión medular
3. Secundaria a quimioterapia y/o a radioterapia
4. Aplasia pura de serie roja
5. Anemia hemolítica microangiopática
6. Hemolítica autoinmune
7. Ferropénica por pérdidas sanguíneas crónicas
8. Megaloblástica
9. Anemia por hiperesplenismo

siguientes tipos (**Cuadro 5**) siendo los más frecuentes en pacientes oncológicos los 3 primeros.

Siendo la mayoría de los casos relacionados en enfermedad crónica se trata de anemia normocítica normocrómica. En los casos de anemia microangiopática es frecuente observarla con el adenocarcinoma del tracto gastrointestinal, cáncer de pulmón, próstata y mama.<sup>6</sup>

Otras alteraciones que pueden observarse son:<sup>6</sup>

**Eosinofilia.** Se origina por la producción tumoral de factor de crecimiento eosinofílico, interleucina (IL) 3 y 5, factor estimulante de colonias de granulocito-macrófago (FEC-GM). Clínicamente puede ser asintomática y ocasionalmente genera mareo y disnea con mejoría al utilizar esteroides o con el control del tumor primario. Las neoplasias relacionadas con su presentación son linfomas, leucemias, cáncer de pulmón, gastrointestinal y genitourinario.

**Agranulocitosis.** Leucocitosis entre 10,000 y hasta 50,000 células por mm<sup>3</sup> sin evidencia de infección o leucemia. Se debe a la producción de factores de crecimiento granulo citaría por el tumor maligno. Se observa hasta en 15% de los casos de cáncer de pulmón, gastrointestinal, cerebro, mama, renal y ginecológico.

**Aplasia pura de serie roja.** Se genera por la respuesta inmune mediada por auto reactivación de células T y es frecuente observarla en timoma, linfomas, leucemias y mielodisplasia.

**Tromboflebitis migrans (síndrome de Trousseau).** Episodios de trombosis venosa profunda (TVP) recurrente y de localización atípica asociados a signos de inflamación; puede presentarse antes de la neoplasia y se asocia con más frecuencia a adenocarcinomas mucinosos principalmente de páncreas, además de carcinomas de mama, ovario, próstata, pulmón y algunos digestivos.

**Coagulación intravascular diseminada (CID).** Los trastornos de la coagulación son frecuentes en el paciente oncológico, los hallazgos más comunes son incremento de niveles de fibrina, productos de degradación del fibrinógeno e hiperfibrinogenemia. Las neoplasias relacionadas son la leucemia promielocítica aguda y adenocarcinomas.

## BIBLIOGRAFÍA Y CIBERGRAFÍA

1. Servioli L, Facal J, Consani S, Maciel G, Fernández A. Citopenias hematológicas en enfermedades autoinmunes sistémicas. *Arch Med Interna* 2014;36(3):101-109.
2. <http://www.bago.com/bago/bagoarg/biblio/clmed126web.htm>
3. <http://www.clevelandclinic.org/health/shic/html/s13350.asp>
4. <http://www.mayoclinic.org/es-es/diseases-conditions/thrombocytosis/symptoms-causes/syc-20378315>.
5. García Parejo Y, García Carballo M.M.; Poliglobulia, *JANO*, 21-27 febrero 2003, vol LXIV no. 7, pp 489-491.
6. López-Riverol O, Camacho-Limas CP, Gerson-Cwilich; *Rev Hosp Jua Mex* 2016;83(1 y 2):31-40.

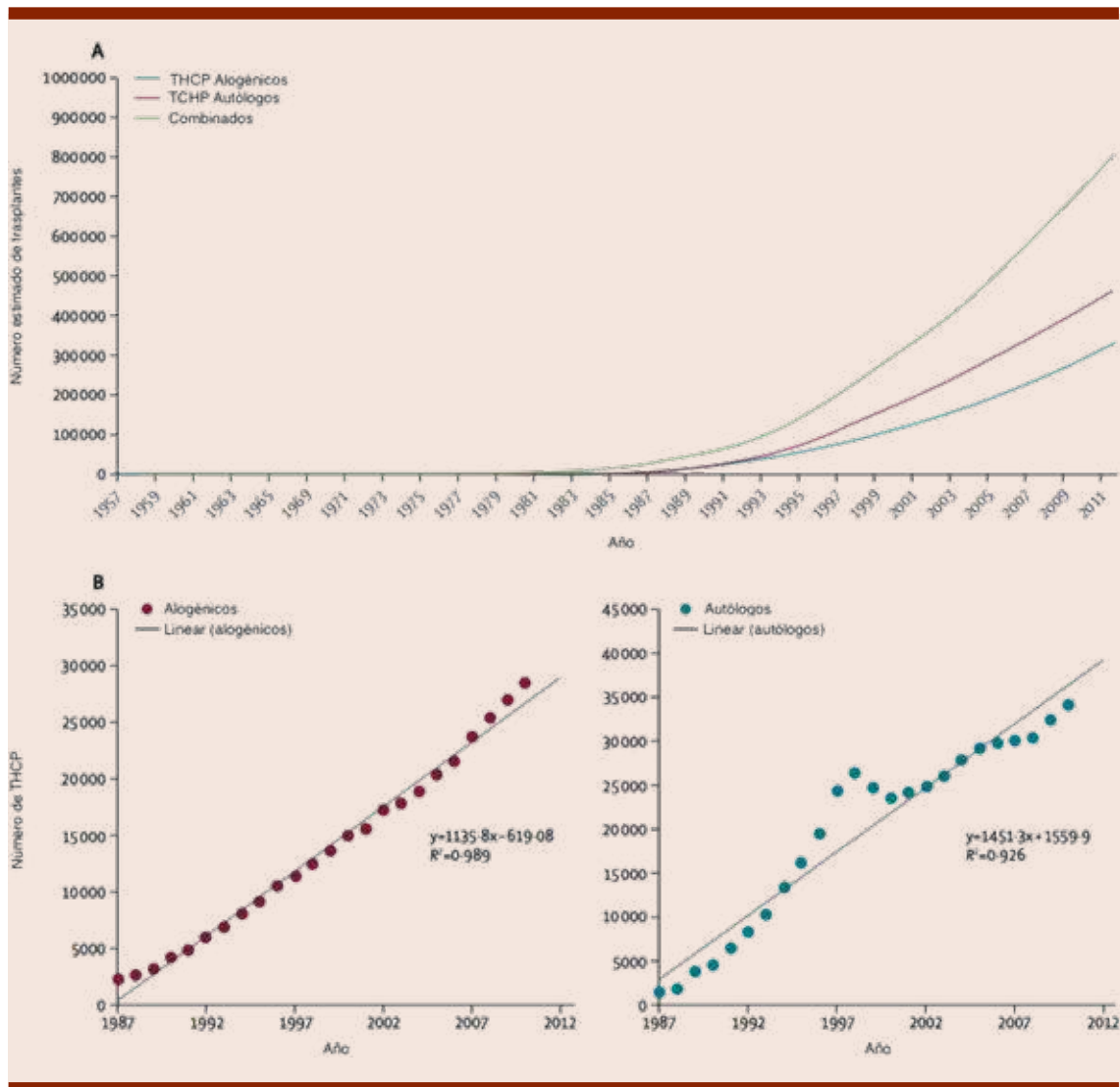
### Trasplantes de células progenitoras hematopoyéticas: Estado del arte en el mundo

Guillermo José Ruiz-Argüelles

Centro de Hematología y Medicina Interna. Clínica Ruiz, Puebla, México.

El trasplante de células, tejidos y órganos ha sido reconocido por la Organización Mundial de la Salud (OMS) como una tarea médica importante para los seres humanos, sin embargo, la información sobre la mejor manera de organizar los programas de trasplante no es muy conocida. El trasplante de células progenitoras hematopoyéticas (TCPH) es actualmente un recurso terapéutico imprescindible en la práctica de la medicina, que se lleva a cabo en todo el mundo. Entre enero 1 de 2006 y diciembre 31 de 2014, la *Worldwide Network for Bone Marrow Transplantation* (WBMT), fue capaz de recolectar datos de la evolución de los TCPH en 194 países miembros de la OMS. En este lapso se registraron aproximadamente un millón de trasplantes hematopoyéticos de los cuales el 58 % fueron trasplantes de

células hematopoyéticas autólogas y el 42% trasplantes de células hematopoyéticas alogénicas; los trasplantes de células autólogas siguen siendo más empleados que aquellos de células alogénicas. Estas cifras fueron obtenidas colectando la información de 1516 centros de trasplante hematopoyético ubicados en 75 diferentes países del mundo. Se encontró una asociación entre el número de trasplantes por país y el producto interno bruto; no se encontraron informes de trasplantes en países que tienen menos de 300,000 habitantes ni con una superficie menor de 700 km cuadrados, como tampoco se encontraron trasplantes en países en donde el ingreso per cápita fue de 1260 dólares americanos o menos. El primer trasplante de células hematopoyéticas se llevó a cabo en 1957 y desde entonces su uso se ha incrementado de manera exponencial; para 1985 se habían registrado ya 10000 TCPH y para diciembre de 2012 el registro ascendió a un millón de trasplantes (**Figura 1**). La curva de ascenso del número de trasplantes autólogos tuvo un punto de inflexión cuando dejaron de hacerse trasplantes autólogos en cáncer de mama (**Figura 1**), pero su incremento exponencial se ha recuperado ya que se están haciendo ahora hacen autotrasplantes en nuevas enfermedades como los padecimientos autoinmunes. Los registros de donadores vivos no relacionados contribuyeron con 22.3 millones de voluntarios tipificados y en este lapso se llevaron a cabo 645 646 trasplantes de células placentarias, también llamadas células de cordón umbilical. El número de trasplantes hematopoyéticos tanto autólogos como alogénicos se incrementó en los últimos 35 años (**Figura 1**) y las tasas de trasplante fueron mayores en países con más recursos, con más centros de trasplante y con una



**Figura 1.** Trasplantes de células hematopoyéticas llevados a cabo en todo el mundo, a lo largo del tiempo. Adaptada de la referencia 1.

mayor infraestructura de registros de donadores no relacionados. En varios países en desarrollo se han hecho adaptaciones en los métodos de trasplante para hacerlos más accesibles a los pacientes quienes viven en economías desfavorables. Las restricciones económicas en algunos países han dado como resultado la simplificación de los métodos para llevar a cabo los

trasplantes, lo que los ha hecho más accesibles a un mayor número de pacientes.

Todos estos datos indican que hay todavía una gran necesidad de llevar a cabo trasplantes de células hematopoyéticas y que no hay suficiente información sobre la mejor manera de tomar decisiones al respecto. Con el objeto de garantizar que los pacientes tengan acceso a

este recurso terapéutico disponible, se requiere organizar una infraestructura de donadores y limitar el uso indiscriminado haciendo las identificaciones de los factores de riesgo y de las verdaderas indicaciones de estos procedimientos de reconstitución hematológica. Es muy importante hacer análisis de relación costo-efectividad específicamente en las enfermedades en



donde hay posibilidades de llevar a cabo la curación completa.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Gratwohl A, Pasquini MC, Aljurf M, Atsuta Y, Baldomero H, Foeken K, et al. One million hematopoietic stem-cell transplants: a retrospective observational study. *Lancet Haematol* 2015;2(3):e91-100. doi: 10.1016/S2352-3026(15)00028-9.
2. Ruiz-Argüelles GJ.: Whither the bone marrow transplant. *Hematology* 2010;15:1-3.
3. Ruiz-Argüelles GJ, León-Peña AA, León-González M, et al. A feasibility study of the full outpatient conduction of hematopoietic transplants in persons with multiple sclerosis employing autologous non-cryopreserved peripheral blood stem cells. *Acta Haematol* 2017;137(4):214-9.
4. Karduss-Urueta A, Gale RP, Gutiérrez-Aguirre CH, Herrera-Rojas MA, Murrrieta Álvarez I, Pérez-Fontalvo R, Ruiz-Delgado GJ, Ruiz-Rojas G, Jimovich G, Feldman L, Labastida-Mercado N, Endara A, Castro M, Galindo-Becerra S, Cardona-Molina MA, Gómez-Almaguer D, Ruiz-Argüelles GJ. Freezing the graft is not necessary for autotransplants for plasma cell myelomas and lymphoma. *Bone Marrow Transplant* 2018 Jan 12; doi: 10.1038/s41409-017-0047-7. [Epub ahead of print].
5. Jaimovich G, Rolón JM, Baldomero H, Rivas M, Hanesman I, Bouzas L, Bonfim C, Palma J, Karduss-Urueta A, Ubidia D, Bujan-Boza W, Gonzalez-Ramella O, Ruiz-Argüelles G, Gomez-Almaguer D, Espino G, Fanilla E, Gonzalez D, Carrasco A, Galeano S, Borelli G, Hernandez-Gimenez M, Pasquini M, Koderá Y, Gratwohl A, Gratwohl M, Nuñez J, Szer J, Gale RP, Niederwieser D, Seber A. Latin America: the next region for haematopoietic transplant progress. *Bone Marrow Transplant* 2017;52(5):671-7.
6. López-Otero A, Ruiz-Delgado GJ, Ruiz-Argüelles GJ. A simplified method for stem cell autografting in multiple myeloma: A single institution experience. *Bone Marrow Transplant* 2009; 44:715-9.
7. Gale RP, Ruiz-Argüelles GJ. The big freeze may be over. *Bone Marrow Transpl* 2018 in the press
8. Ruiz-Argüelles GJ, Steensma DP. Staunching the rising costs of haematological health care. *Lancet Haematol* 2016;3:10.

### Experiencia de grupos mexicanos en el trasplante de células progenitoras hematopoyéticas en adultos: resultados a largo plazo

*Eucario León-Rodríguez*

Responsable del Programa de TCPH en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, Ciudad de México.

#### Etapa inicial

En México, los trasplantes de CPH iniciaron en 1979, llevándose a cabo el primer trasplante en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán (INCMNZ).<sup>1</sup> Se trató de un paciente con anemia aplásica a quien se realizó un trasplante singénico, lográndose injerto para el día +36 y permaneciendo sin recaída hasta su última valoración en consulta externa. A pesar de este primer éxito, no fue sino hasta 1986 cuando se inició el programa de TCPH en el INCMNSZ en las patologías de anemia aplásica, leucemia aguda y leucemia granulocítica crónica. En septiembre de 1988 también en el INCMNSZ se llevó a cabo el primer TCPH exitoso en leucemia aguda mieloblástica en el país,<sup>2</sup> y en 1993 se publicó la primera serie de TCPH en anemia aplásica,<sup>3</sup> con 60% de supervivientes a largo plazo, resultados similares a los informados, en ese momento, por diferentes grupos en el extranjero, lo que convirtió al entonces Instituto Nacional de la Nutrición en pionero en el área de trasplante de CPH.<sup>4</sup>

En el panorama nacional, posterior a la creación del Programa de Trasplante de CPH del INCMNSZ, surgieron progresivamente diferen-

tes centros que iniciaron programas de TCPH. Los primeros trasplantes autólogos y alogénicos con CPH de sangre periférica, en el país, fueron realizados por el grupo del Instituto Nacional de Cancerología, en 1992 y 1996; los primeros trasplantes con sangre de cordón umbilical se llevaron a cabo en el Hospital Gabriel Mancera del IMSS, en 1998. El 5 de mayo de 1993, en la Clínica Ruiz de Puebla se realizó el primer trasplante de células hematopoyéticas autólogas mediante un método simplificado para obtener y almacenar las células hematopoyéticas sin criopreservarlas<sup>5</sup> y el primer trasplante con un esquema de intensidad reducida fue realizado por el grupo del Hospital Universitario de Monterrey, en 1998. En noviembre de 1999 se llevó a cabo la primera y única reunión de los diferentes grupos de TCPH del país, con el objetivo de conocer la experiencia nacional. Para esta fecha se habían realizado en el país 649 trasplantes en 11 centros, de los cuales 61.6% eran alogénicos y 38.4% autólogos. Los centros con mayor número de trasplantes realizados eran el Centro Médico La Raza del IMSS con 37% del total de trasplantes y el INCAN con 20%, seguidos por el Hospital de Pediatría del CMN La Raza (8.6%), CMN Siglo XXI del IMSS (7.8%), Hospital de Especialidades del IMSS Puebla (7.7%), INCMNSZ (5.1%), Centro de Hematología y Medicina Interna de Puebla (5.1%), CMN 20 de Noviembre del ISSSTE (3.4%), Hospital Universitario de Monterrey (2.5%), Instituto Nacional de Pediatría (2.0%) y Hospital Infantil de México (0.8%). En México la práctica de los TCPH fue casi anecdótica hasta antes de 1995.<sup>6</sup>

#### Etapa actual

En 2003 se organizó en la ciudad de Puebla un encuentro de directores de programa de TCPH en México en el que se informaron resultados de

más de 400 pacientes trasplantados en todo el país. No existe información precisa sobre cuántos TCPH se han hecho en México, ya que el estudio más reciente acerca de los TCPH en Latinoamérica, publicado el año pasado, únicamente reportó el número de TCPH realizado en algunas instituciones de México.<sup>7</sup> Sin embargo, en el momento actual y aunque no se tienen datos completos a nivel nacional, la experiencia de varios centros del país ha sido publicada.

Con el objetivo de reactivar programa de TCPH del INCMNZ, a finales de 1998, se decidió reestructurar el programa, lo que incluyó: constitución de un comité de trasplantes; establecimiento de criterios estrictos de selección de pacientes; formación de un grupo de enfermeras especializadas en trasplantes; integración de un grupo multidisciplinario de especialistas (infectólogo, psiquiatra, medicina transfusional, citometría de flujo y crioconservación, etc.); modificaciones propias de los esquemas de acondicionamiento para TCPH alogénico y uso de médula ósea estimulada,<sup>8</sup> cambios en esquema de inmunosupresión,<sup>9</sup> entre otros. En 2002, la Asociación "Unidos...Asociación Pro Trasplante de Medula Ósea Francisco Casares Cortina, A.C."<sup>10</sup> fue creada para apoyar con medicamentos varios, incluyendo fármacos para el acondicionamiento pre-trasplante, a pacientes candidatos a TCPH en el INCMNSZ. Con esta reestructuración se ha logrado que el programa tenga continuidad y que se haya logrado una mejoría en los resultados.<sup>11</sup> De la fecha de reestructuración hasta febrero del 2017, se han realizado 309 trasplantes en 275 pacientes en el INCMNSZ, de los cuales 59% fueron autólogos. Veinticuatro pacientes recibieron doble TCPH y 4 pacientes triple TCPH. Las patologías más frecuen-

tes son: tumores germinales no seminomatosos (n = 39, 14%), linfoma no Hodgkin (LNH) (n = 39, 14%), leucemia aguda mieloblástica (LAM) (n = 35, 13%), mieloma múltiple (n = 32, 12%), leucemia aguda linfoblástica (LAL) (n = 27, 10%), linfoma de Hodgkin (n = 26, 9%), anemia aplásica (n = 24, 8%), síndrome mielodisplásico (n = 18, 7%), leucemia mieloide crónica (n = 16, 6%), y otros (n = 19, 7%). Tomando en cuenta toda la cohorte, al último seguimiento 98 pacientes (n = 183) estaban vivos. La mortalidad relacionada al trasplante (MRT) para auto y alo TCPH es de 1.95 y 6.1%, respectivamente. La supervivencia libre de progresión y global a 10 años fue de 54% y 65% y de 61% y 57%, en auto y alo TCPH, respectivamente.<sup>11</sup>

Por otro lado, los trasplantes alogénicos no mieloablativos (TANM) han encontrado un terreno muy fértil para realizarse en países en desarrollo, entre ellos en México, ya que son considerablemente más baratos, más simples e igualmente eficientes. En el año de 1999 se inició un programa de TANM en Monterrey y Puebla usando un esquema modificado, accesible y barato, que emplea fludarabina, ciclofosfamida y busulfán. Este esquema ha mostrado ser útil para trasplantar a niños, adultos y sujetos añosos y ha producido resultados similares a los de los esquemas "tradicionales" de acondicionamiento pre-trasplante.<sup>12</sup>

El programa de trasplantes de células hematopoyéticas en el Centro de Hematología y Medicina Interna, de la Clínica Ruiz de Puebla, que inició en mayo de 1993, reportó que al mes de julio de 2016 se han realizado 503 trasplantes hematopoyéticos con células autólogas, alogénicas y placentarias.<sup>13</sup> Se han realizado 280 trasplantes autólogos para tratar diversos padecimientos:

148 casos de esclerosis múltiple, 64 mielomas, 52 leucemias agudas, 22 linfomas, 7 neoplasias no hematológicas y 4 leucemias crónicas, con una supervivencia. En 1996 se realizó el primer trasplante alogénico de células hematopoyéticas en la misma institución, con un esquema de acondicionamiento convencional; posteriormente, los trasplantes alogénicos se han realizado con el esquema mexicano de acondicionamiento de intensidad reducida, utilizado previamente en el Hospital Universitario de Nuevo León. En este periodo, realizaron 206 trasplantes alogénicos en pacientes con diversas enfermedades: 144 leucemias agudas, 33 leucemias crónicas, 21 linfomas, 15 hipoplasias medulares, 6 mielomas, 4 neoplasias no hematológicas, 6 mielofibrosis primarias, 3 mielodisplasias, 2 talasemias, una hemoglobinuria paroxística nocturna y un síndrome de Hunter [13]. Entre julio de 2006 y junio de 2016 se han realizado 148 trasplantes de células madre hematopoyéticas autólogas en pacientes con esclerosis múltiple utilizando una variante de la técnica de trasplante extrahospitalario con células madre no criopreservadas y acondicionamiento no mieloablativo, con lo que disminuyeron los costos y las enfermedades nosocomiales.<sup>14</sup> En el 2010, el Hospital de Especialidades del IMSS en Puebla publicó su experiencia de 15 años,<sup>15</sup> reportando 268 procedimientos en 256 pacientes, 145 de ellos autólogos y 123 alogénicos en 131 niños y 137 adultos. Los diagnósticos más frecuentes fueron: LAL (n = 124, 46%), LAM (n = 44, 16%) y LNH (n = 30, 11%). Sus resultados con un seguimiento promedio de 81 meses, mostraron 57% en remisión completa y una mortalidad de 39%. La mortalidad relacionada al trasplante fue de 9% y 26% en auto y alo TCPH, respectivamente.

### Conclusiones

La práctica de los TCPH en México, iniciada en 1980 estuvo estancada durante un tiempo, sin embargo, pese a que no existe información de todos los centros de México que realizan TCPH, se ha observado un notorio incremento del número de procedimientos realizados, con mejores resultados gracias a la implementación de métodos propios, como el uso de diferentes esquemas de acondicionamiento y fuentes de células progenitoras hematopoyéticas, apoyo de asociaciones sin fines de lucro, la implementación del Seguro Popular a partir del 2011, entre otros. Es importante resaltar que en México persiste una falta de información actualizada de los TCPH por lo que es necesario que todos los centros del país reporten su experiencia al menos en revistas nacionales.

### REFERENCIAS

- Sosa SR, Córdova CMS, Labardini MJ, Chávez-Peón F. Trasplante de médula ósea en anemia aplásica: reporte del primer trasplante en México. *Rev Invest Clin* 1980;32:49-55.
- León-Rodríguez E, Sosa-SR, Grupo de trasplante de médula ósea del INNSZ. Trasplante de médula ósea en México. Informe del primer caso exitoso en leucemia aguda mieloblástica. *Rev Invest Clin* 1992;44:383-6.
- León-Rodríguez E, Sosa SR, Gomez E, et al. Trasplante de medula ósea en anemia aplásica. Experiencia en una institución mexicana. *Rev Invest Clin* 1993;45:559-64.
- León-Rodríguez E. El trasplante de células progenitoras hematopoyéticas: un largo camino, desde modelos animales hasta constituir un tratamiento estándar en humanos. *Rev Invest Clín* 2005;57: 2:129-131.
- Ruiz-Argüelles GJ, Ruiz-Argüelles A, Alemán-Hoey DD, et al. Auto-trasplante en leucemia aguda de células totipotenciales movilizadas con filgrastim. *Rev Invest Clin Méx* 1993;45:479-480.
- Ruiz-Argüelles GJ. Historia del trasplante de médula ósea en México. *Rev Biomed.* 2005;16(3): 207-214.
- Jaimovich G, Martínez Rolon J, Baldomero H, Rivas M, Hanesman I, Bouzas L, et al. Latin America: the next region for haematopoietic transplant progress. *Bone Marrow Transplant* 2017;52(5):671-677.
- Leon Rodriguez E, Rivera Franco MM, Perez Alvarez SI. Reduced BUCY 2 and G-CSF-Primed Bone Marrow associates with Low Graft-Versus-Host-Disease and Transplant Related Mortality in Allogeneic HSCT. *Ann Hematol* 2017;96(9):1525-1531.
- Leon Rodriguez E, Rivera Franco MM, Campos Castro A. Is Day +1 Omission of Methotrexate associated with higher incidence of Acute Graft-Versus-Host-Disease in Hematopoietic Stem Transplantation? *Bone Marrow Transplant* 2017;52(5):772-774.
- Rivera Franco MM, Leon Rodriguez E. Importance of non-governmental organizations for the establishment of a successful hematopoietic stem cell transplantation program in a developing country. *J Glob Oncol* 2018;4:1-8.
- Leon Rodriguez E, Rivera Franco MM. Outcomes of hematopoietic stem cell transplantation at a limited-resource center in Mexico are comparable to those in developed countries. *Biol Blood Marrow Transplant* 2017;23(11):1998-2003.
- Gómez-Almaguer D, Ruiz-Argüelles GJ, Ruiz-Argüelles A, et al. Hematopoietic stem cell allografts using a non-myeloablative conditioning regimen can be safely performed on an outpatient basis. *Bone Marrow Transpl* 2000;25:131-133
- León-González M, Núñez-Cortés AK, León-Peña AA, et al. El programa de trasplantes de células hematopoyéticas de la Clínica Ruiz de Puebla (1993-2016). *Rev Hematol Mex* 2016;17(3):205-213.
- Ruiz-Argüelles GJ, León-Peña AA, León-González M, et al. A Feasibility Study of the Full Outpatient Conduction of Hematopoietic Transplants in Persons with Multiple Sclerosis Employing Autologous Non-Cryopreserved Peripheral Blood Stem Cells. *Acta Haematol* 2017;137(4):214-219.
- Limon Flores JA, Perez Lozano U, Solis Poblano JC, et al. El Programa de Trasplante Hematopoyético del Hospital de Especialidades del IMSS de Puebla: Experiencia de 15 años. *Hematología* 2010;11(4):179-184.

### Beyond A cell-based model of hemostasis

*Maureane Hoffman*

Pathology and Laboratory Medicine Service, Durham Veterans Affairs Medical Center and Department of Pathology, Duke University Medical Center, Durham, NC.

Models are very important in the scientific exploration of physiology and pathology. There are two types of models: experimental and conceptual. It can be difficult to study complex biological phenomena in living animals/humans. Therefore, we often study them in simplified experimental models. Experimental models are selected to include the essential elements of a phenomenon in our experiments, but simplify things so that we can control as many important variables as possible.

A conceptual model is a representation of a system used to help people grasp or simulate whatever the model represents. Thus, conceptual models help us understand complicated phenomena. Models can shape how we think about phenomena in ways that we do not always realize. Furthermore, a model that is very good for one purpose may be poor for another purpose. Thus, it is very important to choose models carefully, and understand the limitations of the models we choose.

Cells, particularly platelets, had been thought to primarily provide a suitable lipid surface to support the activity of the coagulation re-

actions.<sup>1</sup> However, the “cascade” model<sup>2,3</sup> based on this premise failed to explain many aspects of the hemostatic process. About 20 years ago our group hypothesized that the key to understanding the hemostasis was the correct incorporation of the roles of cells into a conceptual model.

Hemostasis requires the formation of an impermeable platelet and fibrin clot at a site of injury. That clot needs to persist until the damage caused by that injury is repaired. Effective hemostasis also requires that the powerful procoagulants activated in the process remain localized to the site of injury. This is accomplished, in part, by localizing the coagulation reactions to specific cell surfaces. Different cells play different roles in the coagulation process, since they possess different pro- and anti-coagulant properties. For example, it is clear that blood platelets play a major role in supporting procoagulant reactions and that vascular endothelial cells play a key role in preventing unfettered coagulation within the vasculature. In our cell-based conceptual model, hemostasis occurs in discrete overlapping steps: initiation, amplification and propagation.<sup>4</sup> The process requires the participation of two cell types: TF-bearing cells and platelets. A critical regulatory feature of this model is the separation of the cell types until an injury triggers activation of coagulation.

#### Initiation phase

Initiation is localized to cells that express TF, which are normally outside the vasculature. The FVIIa/TF complex on such cells activates small amounts of factors IX and X. Factor Xa then associates with FVa to form prothrombinase complexes on the TF-bearing cells.<sup>5</sup> The FVa for prothrombinase assembly can be released from platelets that adhere and are activated at the site of

injury.<sup>6</sup> Plasma FV can also be activated by FXa<sup>7</sup> or by non-coagulation proteases.<sup>8</sup>

Factor Xa localized on a cell surface is relatively protected from inactivation by plasma protease inhibitors. However, any FXa in the fluid phase is rapidly inhibited in the fluid phase by tissue factor pathway inhibitor (TFPI) or antithrombin (AT). Thus, the presence of inhibitors effectively localizes FXa activity to the surface on which it was formed. By contrast, FIXa can move from the TF-bearing cell through the fluid phase to a nearby platelet or other cell surface, since it is not inhibited by TFPI and is inhibited much more slowly by AT than is FXa.

The coagulation proteins leave the vasculature, percolate through the tissues and are found in the lymph roughly in proportion to their molecular size.<sup>9,10</sup> FVIIa is bound to extravascular TF even in the absence of an injury and the TF pathway generates small amounts of FXa, FIXa and thrombin at all times in the extravascular space. This is consistent with the finding that low levels of the activation peptides from coagulation factors are present in the blood of normal individuals.<sup>11,12</sup> This has been called “basal” coagulation or “idling”.<sup>13</sup> This process does not lead to clot formation under normal circumstances, because the really large components of the coagulation process, i.e. platelets and FVIII/von-Willebrand Factor (FVIII/vWF), are unable to leave the vascular space. Coagulation only proceeds when damage to the vessel wall allows platelets and FVIII/vWF to spill out into the extravascular tissues.

#### Amplification phase

The small amount of thrombin generated on TF-bearing cells has several functions. One major function is activation of platelets. While platelets that adhere at a site of injury

become partially activated, the presence of thrombin incites greater platelet procoagulant activity than adhesion alone.<sup>14</sup> Another function of the thrombin formed during initiation is the activation of the cofactors V, VIII, and XI on activated platelet surfaces.<sup>15,16</sup> By the end of the amplification phase the stage is set for large-scale platelet surface thrombin generation.

#### Propagation phase

The propagation phase occurs on activated platelets. In this phase FIXa activated on TF-bearing cells binds to FVIIIa activated on the platelet surface. Additional FIXa is supplied by platelet-bound FIXa. Since FXa cannot effectively move from the TF-bearing cell to the platelet, it is provided on the platelet surface by FIXa/VIIIa complexes. FXa then associates with platelet surface FVa to produce a large burst of thrombin generation. The platelet is probably the only cell on which propagation of coagulation occurs efficiently under normal circumstances. The platelet surface is specialized to coordinate assembly of FIXa/VIIIa and FXa/Va complexes.

#### Utility of the cell-based model

A cell-based model revealed the mechanism of the bleeding tendency in hemophilia as being due to a failure of platelet surface thrombin generation during the propagation phase. FXa formed on the TF-bearing cell could not make up for a lack of FXa generation by FIXa/FVIIIa on platelet surfaces because protease inhibitors in the fluid phase limit the ability of FXa to diffuse from TF-bearing cells to platelets.<sup>4</sup> A cell-based model also allowed understanding of the mechanism of action of FVIIa as a bypassing agent in hemophilia. FVIIa enhances platelet surface thrombin generation in hemophilia by activating FX on the platelet surface and partially



restoring the supply of platelet-surface FXa.<sup>17</sup>

### Tissue specific coagulation

While the cell-based model of coagulation has proven to be quite useful, it certainly doesn't explain everything about hemostasis. It is clear that bleeding, hemostasis and thrombosis have different features in different tissues and vascular beds.<sup>18</sup> For example, genetic manipulation of tissue factor expression has demonstrated that it plays different functional roles in different tissues.<sup>19-21</sup> Thus, our next goal is to better understand the roles of specific coagulation factors and the overall process of thrombin generation in different tissues. An area that has been of particular interest to us is the extravascular space. Most of the coagulation proteins are able to leave the vascular space and transit through the extravascular space to be collected in the lymph. While the coagulation proteins generally appear in the lymph in concentrations proportional to their size, there are some surprises.<sup>22,23</sup> Some factors have considerably lower concentrations in lymph than predicted, and this appears to their having extravascular binding sites, such as TF for FVII. FIX has some particularly interesting properties. FIX binds to collagen in basement membranes as well as collagen-like motifs on the luminal surface of endothelial cells.<sup>24</sup> The extravascular binding of FIX appears to play a role in hemostasis.<sup>25</sup> This has led to the hypothesis that the plasma level of FIX might not be the only factor to consider in evaluating the potential effectiveness of modified FIX molecules in the management of hemophilia B.<sup>26</sup> Thus, localization to specific compartments or tissue spaces may contribute to clinical manifestations of bleeding and thrombosis. For example, the tendency to see bleeding at particular location –such

as joints in hemophilia– may one day be explained by the particular characteristics of binding sites for coagulation factors in those tissues.

### REFERENCES

- Bell WN and Alton HG. A brain extract as a substitute for platelet suspensions in the thromboplastin generation test. *Nature* 1954; 174: 880-1.
- Davie EW and Ratnoff OD. Waterfall sequence for intrinsic blood clotting. *Science* 1964; 145: 1310-2.
- Macfarlane RG. An Enzyme Cascade in the Blood Clotting Mechanism, and Its Function as a Biochemical Amplifier. *Nature* 1964; 202: 498-9.
- Hoffman M and Monroe DM, 3rd. A cell-based model of hemostasis. *Thromb Haemost* 2001; 85: 958-65.
- Monroe DM, Hoffman M and Roberts HR. Transmission of a procoagulant signal from tissue factor-bearing cell to platelets. *Blood Coagul Fibrinolysis* 1996; 7: 459-64.
- Briede JJ, Heemskerck JW, van't Veer C, Hemker HC and Lindhout T. Contribution of platelet-derived factor Va to thrombin generation on immobilized collagen- and fibrinogen-adherent platelets. *Thromb Haemost* 2001; 85: 509-13.
- Monkovic DD and Tracy PB. Activation of human factor V by factor Xa and thrombin. *Biochemistry* 1990; 29: 1118-28.
- Allen DH and Tracy PB. Human coagulation factor V is activated to the functional cofactor by elastase and cathepsin G expressed at the monocyte surface. *J Biol Chem* 1995; 270: 1408-15.
- Le D, Borgs P, Tonneff T, Witte M and Rapaport S. Hemostatic factors in rabbit limb lymph: relationship to mechanisms regulating extravascular coagulation. *Am J Physiol* 1998; 274: H769-76.
- Miller GJ, Howarth DJ, Attfield JC, et al. Hemostatic factors in human peripheral afferent lymph. *Thromb Haemost* 2000; 83: 427-32.
- Bauer KA, Kass BL, ten Cate H, Bednarek MA, Hawiger JJ and Rosenberg RD. Detection of factor X activation in humans. *Blood* 1989; 74: 2007-15.
- Bauer KA, Kass BL, ten Cate H, Hawiger JJ and Rosenberg RD. Factor IX is activated in vivo by the tissue factor mechanism. *Blood* 1990; 76: 731-6.
- Jesty J, Beltrami E and Willems G. Mathematical analysis of a proteolytic positive-feedback loop: Dependence of lag time and enzyme yields on the initial conditions and kinetic parameters. *Biochemistry* 1993; 32: 6266-74.
- Alberio L and Dale GL. Review article: platelet-collagen interactions: membrane receptors and intracellular signalling pathways. *Eur J Clin Invest* 1999; 29: 1066-76.
- Baglia FA and Walsh PN. Prothrombin is a cofactor for the binding of factor XI to the platelet surface and for platelet-mediated factor XI activation by thrombin. *Biochemistry* 1998; 37: 2271-81.
- Oliver JA, Monroe DM, Church FC, Roberts HR and Hoffman M. Activated protein C cleaves factor Va more efficiently on endothelium than on platelet surfaces. *Blood* 2002; 100: 539-46.
- Monroe DM, Hoffman M, Oliver JA and Roberts HR. Platelet activity of high-dose factor VIIa is independent of tissue factor. *Br J Haematol* 1997; 99: 542-7.
- Mackman N. Tissue-specific hemostasis in mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005; 25: 2273-81.
- Hayashi M, Matsushita T, Mackman N, et al. Fatal thrombosis of antithrombin-deficient mice is rescued differently in the heart and liver by intercrossing with low tissue factor mice. *J Thromb Haemost* 2006; 4: 177-85.
- Pawlinski R, Tencati M, Holscher T, et al. Role of cardiac myocyte tissue factor in heart hemostasis. *J Thromb Haemost* 2007; 5: 1693-700.
- Snyder LA, Rudnick KA, Tawadros R, et al. Expression of human tissue factor under the control of the mouse tissue factor promoter mediates normal hemostasis in knock-in mice. *J Thromb Haemost* 2008; 6: 306-14.



22. Chang P, Aronson D, DG B and Kessler C. Coagulant proteins and thrombin generation in synovial fluid: a model for extravascular coagulation. *Am J Hematol* 1995; 50: 79-83.
23. Le DT, Borgs P, Toneff T, Witte M and Rapaport SI. Hemostatic factors in rabbit limb lymph: relationship to mechanisms regulating extravascular coagulation. *Am J Physiol*. 1998; 274: H769-76.
24. Gui T, Lin HF, Jin DY, et al. Circulating and binding characteristics of wild-type factor IX and certain Gla domain mutants in vivo. *Blood*. 2002; 100: 153-8.
25. Gui T, Rehegan A, Ni H, et al. Abnormal hemostasis in a knock-in mouse carrying a variant of factor IX with impaired binding to collagen type IV. *J Thromb Haemost*. 2009; 7: 1843-51.
26. Cooley B, Funkhouser W, Monroe D, et al. Prophylactic efficacy of BeneFIX vs Alprolix in hemophilia B mice. *Blood*. 2016; 128: 286-92.

## FISIOLOGÍA DE LOS ERITROCITOS

### PRESENTACIÓN ORAL

#### FFE0006 Talasemia beta intermedia con diferentes bases moleculares en tres familias mexicanas

Lourdes del Carmen Rizo de la Torre,<sup>1</sup> Bertha Ibarra Cortés,<sup>1</sup> Víctor Manuel Rentería López,<sup>2</sup> María Teresa Magaña Torres,<sup>2</sup> Francisco Javier Sánchez Anzaldo,<sup>3</sup> Francisco Javier Perea Díaz<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Instituto de Genética Humana Dr. Enrique Corona Rivera, Centro Universitario de Ciencias de la Salud, Universidad de Guadalajara; <sup>2</sup> División de Genética, Centro de Investigación Biomédica de Occidente, Instituto Mexicano del Seguro Social; <sup>3</sup> Laboratorios Ruiz

**Introducción:** La talasemia-beta (tal-β) es una enfermedad autosómica recesiva debida principalmente a mutaciones en el gen HBB. Se caracteriza por anemia hemolítica microcítica hipocrómica y se clasifica de acuerdo a la gravedad en tres grupos: menor,

intermedia y mayor. La co-heredabilidad con alteraciones en los genes alfa puede modificar su severidad.

**Objetivos:** Describir tres mutaciones nuevas en los genes globínicos (HBB:delección-3'; HBB:c.\*132C>T y HBA:duplicación) presentes en tres familias mexicanas con tal-β.

**Materiales y métodos:** A partir de 10 ml de sangre periférica se realizaron los estudios hematológicos, bioquímicos y moleculares en 3 familias mexicanas. La evaluación hematológica-bioquímica se realizó mediante citometría, electroforesis y cuantificación de HbF y HbA<sub>2</sub>. El estudio molecular se hizo en tres partes: 1) PCR-ARMS para la búsqueda de alelos frecuentes. 2) Secuenciación de ADN para descartar alelos raros o nuevos en los genes HBA y HBB; 3) MLPA para identificar eliminaciones parciales o completas de los grupos de genes HBA y HBB.

**Resultados:** Los tres casos índice mostraron tal-β intermedia (**Cuadro 1**). Se describen los hallazgos moleculares en las tres familias: 1. Paciente femenina de 5 años, portadora de la mutación HBB: c.118C>T (β<sup>39</sup>) heredado del padre y una delección en el extremo 3' del gen HBB con tamaño mínimo de 0.6 Kb y máximo 10.6 Kb heredada por la madre. 2. Paciente masculino de 28 años heterocigoto compuesto para las mutaciones: HBB: c.118C>T y la mutación nueva HBB: c.\*132C>A y sus dos hijos portadores de tal-β, quienes heredaron una variante distinta. 3. Incluye tres hermanas con tal-β intermedia y sus padres. En las tres hermanas se identificó la mutación HBB: c.118C>T y una duplicación de los genes alfa. Esta duplicación confiere fenotipo de tal-β intermedia debido a que se acentúa el desequilibrio de globinas (α/β=6/1).

**Cuadro 1.** Parámetros hematológicos, bioquímicos y genotipos de los individuos estudiados

Familia	Sujeto	GR (x10 <sup>12</sup> /L)	Hb (g/dL)	VCM (fL)	HCM (pg)	HbF (%)	HbA <sub>2</sub> (%)	Genotipo β	Genotipo α
1	Caso índice	3.8	9.8	88.3	26.1	80.5	0.5	β <sup>39</sup> /β <sup>del</sup>	αα/αα
	Madre	5.3	10.2	65.0	19.1	6.7	4.9	β <sup>del</sup> /β <sup>A</sup>	α α /α α
	Padre	6.1	12.3	65.7	20.3	1.4	5.2	β <sup>39</sup> /β <sup>A</sup>	αα/αα
2	Caso índice	3.6	7.1	82.0	19.9	8.8	7.8	β <sup>39</sup> /β <sup>+132</sup>	α α /α α
	Hija	6.2	11.8	58.0	19.1	3.4	6.3	β <sup>39</sup> /β <sup>A</sup>	α α /α α
	Hijo	4.2	10.7	76.7	25.2	8.2	3.6	β <sup>+132</sup> /β <sup>A</sup>	αα/αα
3	Caso índice	1.8	4.8	85.1	26.8	11.7	3.8	β <sup>39</sup> /β <sup>A</sup>	α α α α /α α
	Hermana	3.1	6.2	66.1	20.3	6.7	3.8	β <sup>39</sup> /β <sup>A</sup>	α α α α /α α
	Hermana	3.3	7.4	70.9	22.4	17.9	2.1	β <sup>39</sup> /β <sup>A</sup>	α α α α /α α
	Madre	5.1	10.6	65.5	20.8	2.2	3.3	β <sup>39</sup> /β <sup>A</sup>	α α /α α
	Padre	3.0	10.5	100.0	33.3	1.6	1.8	β <sup>A</sup> /β <sup>A</sup>	α α α α /α α

GR: glóbulos rojos; Hb: hemoglobina; VCM: volumen corpuscular medio; HCM: hemoglobina corpuscular media; HbF: hemoglobina fetal; HbA<sub>2</sub>: hemoglobina A<sub>2</sub>; β<sup>39</sup>: HBB:c.118C>T; β<sup>+132</sup>: HBB:c.\*132C>A.

**Conclusiones:** En el presente trabajo describimos tres pacientes con tal-β intermedia debida a distintas causas moleculares. Las dos primeras mutaciones, además de la alteración en

la relación de la síntesis de cadenas α/β, confieren aumento inusual de HbF, lo que nos lleva a suponer que en esta región existen secuencias reguladoras de la expresión de los

genes gamma. Por otra parte, en la tercera familia, el aumento de genes α actúa como modificador negativo de tal-β al contribuir al desequilibrio entre cadenas globínicas (α/β=6/1).

**FFE0003 Características clínicas en pacientes con anemia hemolítica autoinmune atendidos en el Hospital Infantil de México Federico Gómez durante 2011-2016**

*Liliam Elizabeth Campoverde Coronel, lo Daiela Castillo Martínez, Mashenka Aida Moreno González, Lizette Velazquez Marmolejo, Robinson Rolando Ramírez Ruiz*  
Hospital Infantil de México Federico Gómez

**Introducción:** La anemia hemolítica autoinmune (AHA), se caracteriza por la presencia de autoanticuerpos que se unen a la superficie de membrana de los eritrocitos y que provocan la destrucción prematura de estos. El diagnóstico se basa en la presencia de signos clínicos y de laboratorio que evidencian hemólisis y una prueba de antiglobulina directa positiva, sea para autoanticuerpos (calientes o fríos) y en la presencia o ausencia de una enfermedad subyacente, la cual puede tener un impacto en el tratamiento y evolución de la enfermedad.

**Objetivos:** Describir las características clínicas en pacientes con anemia hemolítica autoinmune.

**Materiales y métodos:** Este fue un estudio observacional, descriptivo, transversal y retrospectivo. Se obtuvieron los registros de los pacientes con AHA del Hospital Infantil de México Federico Gómez que acudieron a consulta de Hematología

**PRESENTACIÓN EN CARTEL**

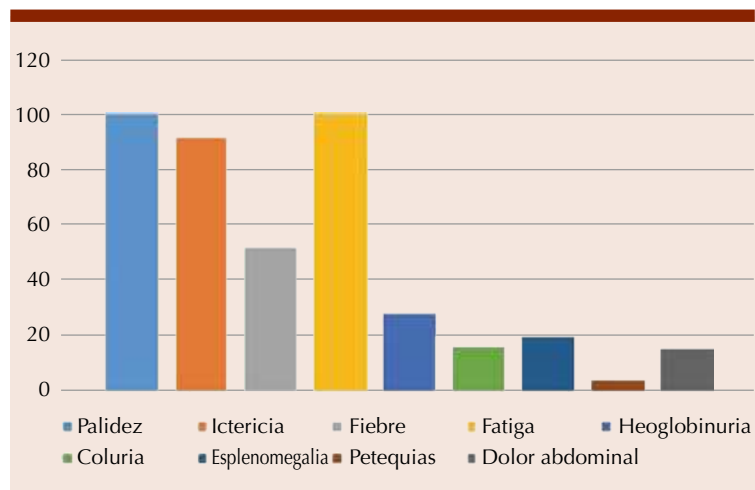


Figura 1. Cuadro clínico de presentación.

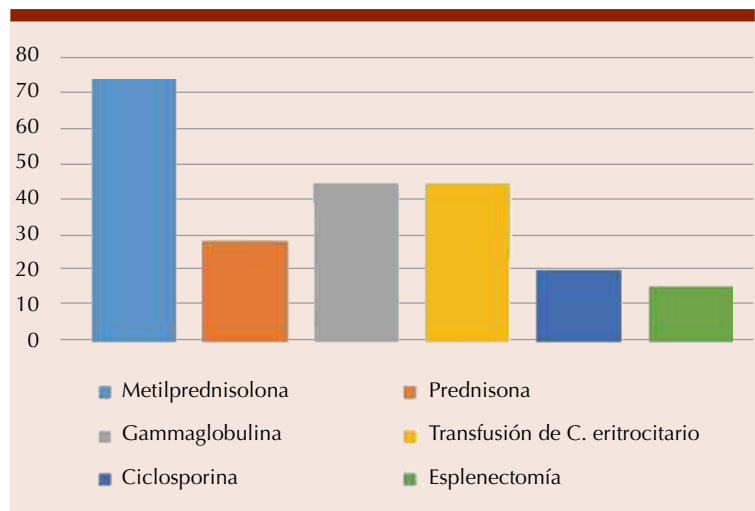


Figura 2. Tratamiento recibido.

durante el periodo enero 2011 a diciembre 2016. En una hoja de recolección de datos diseñada para este estudio se recolectaron todas las variables pertinentes y se analizaron con el SPSS.20.

**Resultados:** Se evaluaron 25 pacientes con AHAI de todas las edades y sexo, con los siguientes resultados: el 60% fueron mujeres y 40% varones, con una edad media de presentación de 8 años, el 52% tenían manifestaciones de base a otro tipo de patología en la que destaca las autoinmunes como el LES y post infecciosas (IVAS) en el 40%. El cuadro clínico fue palidez y fatiga (100%), ictericia (92%) y fiebre (52%). La media de la hemoglobina en el momento del diagnóstico fue de 5.4 g/dl y el 44% de los pacientes requirieron transfusión de concentrado eritrocitario, el 36% el test de Coombs directo resultó positivo para anticuerpos mixtos (IgG/C3d). Los esteroides fue el tratamiento inicial para el 72% de los pacientes, el tiempo de respuesta completa fue en un mes correspondiendo al 84%, con una hemoglobina >12 g/dL, la remisión de la enfermedad en un año correspondió al 72%, el 16% no tuvo una buena respuesta al tratamiento.

**Conclusiones:** La AHAI se presentó con mayor frecuencia en el sexo femenino y la edad de presentación fue de 8 años. El cuadro clínico fue palidez, seguida de ictericia y fiebre, asociado a enfermedades autoinmunes e infecciosas. La tasa de respuesta a los esteroides en primera línea es equivalente a los resultados reportados a nivel internacional, con un perfil de seguridad aceptable. Al mes de recibir tratamiento con esteroides la tasa de respuesta fue completa, alcanzando valores de hemoglobina > 12 g/dL.

#### FFE0004 Características de la presentación clínica, evolución, diagnóstico y respuesta al

#### tratamiento de la anemia hemolítica autoinmune en un centro de referencia del Noreste de México

Patrizia Elva Aguilar Calderón, José Carlos Jaime Pérez, Lorena del Carmen Salazar Cavazos, Luis Javier Marfil Rivera, José Luis Herrera Garza, David Gómez Almaguer  
 Servicio de Hematología, Hospital Universitario Dr. José Eleuterio González

**Introducción:** La anemia hemolítica autoinmune (AHAI) es una enfermedad poco frecuente caracterizada por la destrucción de los glóbulos rojos mediada por autoanticuerpos (anti-RBC). Se clasifica por tipo de anticuerpo en caliente, fría, mixta e inducida por drogas. Este estudio incluyó sólo anticuerpos calientes que representan 80% de la AHAI.

**Objetivos:** Establecer la evolución clínica y la respuesta al tratamiento de la anemia hemolítica autoinmune en la población del Noreste de México.

**Materiales y métodos:** Se incluyeron adultos con AHAI de 1995-2017. Se realizó el análisis estadístico mediante el programa SPSS v.22. La supervivencia libre de

recaída (RFS) se analizó mediante el método de Kaplan-Meier y la respuesta al tratamiento con esteroides y el rituximab a 100 mg/semana/4 semanas se comparó con la prueba de log-rank. Los factores de riesgo para recaída fueron evaluados por el modelo de Cox. La respuesta se clasificó como completa, parcial, remisión completa y sin respuesta.

**Resultados:** Sesenta y cuatro adultos fueron estudiados; 39 fueron mujeres y 25 hombres; La mediana de edad al diagnóstico fue de 37 (16-77) años. La AHAI secundaria representó el 51.6% de los casos, 14 con LES y 12 con síndrome de Evans. Dos pacientes (3.12%) murieron, uno debido a Sarcoma de Kaposi y otro posterior a un accidente cerebrovascular isquémico asociado a una crisis hemolítica. La respuesta global con la enfermedad primaria y secundaria fue de 81.3% (n = 52); En el **Cuadro 1** se encuentran las modalidades de tratamiento y tasas de respuesta correspondientes. El tipo de respuesta obtenida en los pacientes que recibieron exclusivamente esteroides fue 4 con respuesta completa, 15 parcial, remisión completa en 4 y 7 sin respuesta.; Dieciséis pacientes recibieron rituximab solo o con

**Cuadro 1.** Respuesta a tratamiento en 64 adultos con anemia hemolítica autoinmune primaria y secundaria

Respuesta	n (%)	Primaria n=31	Secundaria n=33	P
Respuesta Global	52 (81.3%)	24 (77.4%)	28 (84.8%)	0.44
Remisión completa	12 (18.8%)	5 (16.1%)	7 (21.2%)	0.60
Respuesta completa	13 (20.3%)	5 (16.1%)	8 (24.2%)	0.42
Respuesta parcial	27 (42.2%)	14 (45.2%)	13 (39.4%)	0.64
Sin respuesta	12 (18.8%)	7 (22.6%)	5 (15.2%)	0.44
<b>Tratamiento</b>				
Esteroides n=30	23 (76.7%)	15/18 (83,3%)	8/12 (66,7%)	0.39
Rituximab n=16	14 (87.5%)	4/6 (66,7%)	10/10 (100%)	0.28
Danazol n=8	7 (87.5%)	2/2 (100%)	5/6 (83.3%)	0.15
Ciclofosfamida n=5	4 (80%)	3/4 (75%)	1/1 (100%)	0.57

esteroides 2 obtuvieron respuesta completa, 7 respuesta parcial, 5 pacientes obtuvieron remisión completa y 2 no respondieron. A los dos años, el RFS para esteroides fue de  $72 \pm 14.3\%$  en AIHA primaria vs. 100% en la enfermedad secundaria ( $p = 0.624$ ); para el rituximab fue del 25% y  $71.4\% \pm 17.1\%$  ( $p = 0.021$ ). **Figura 1.** Diecisiete (26.6%) pacientes recayeron, 12 con enfermedad primaria. El análisis univariado mostró que el sexo masculino ( $p = 0.020$ ) y el LES ( $p = 0.028$ ) fueron factores protectores para la recaída; sin embargo, en el análisis multivariado, no se encontraron factores significativos.

**Conclusiones:** Los pacientes con AHAI secundaria predominaron y respondieron mejor que aquellos con enfermedad primaria cuando fueron tratados con esteroides y/o dosis bajas de rituximab.

**FFE0007 Hemopatías benignas en adultos del Hospital Universitario Dr. José Eleuterio González: panorama epidemiológico del 2017**

César Octaviano Pezina Cantu, Andrés Gómez De León, Diana Edith García Camarillo, Oscar Márquez Pinedo, Paola Santana Hernández, Emmanuel Bugarin Estrada, Roberto Vázquez Garza, Luz Tarín Arzaga, César Homero Gutiérrez Aguirre, David Gómez Almaguer  
Servicio de Hematología Hospital Universitario Dr. José Eleuterio González, Monterrey, Nuevo León

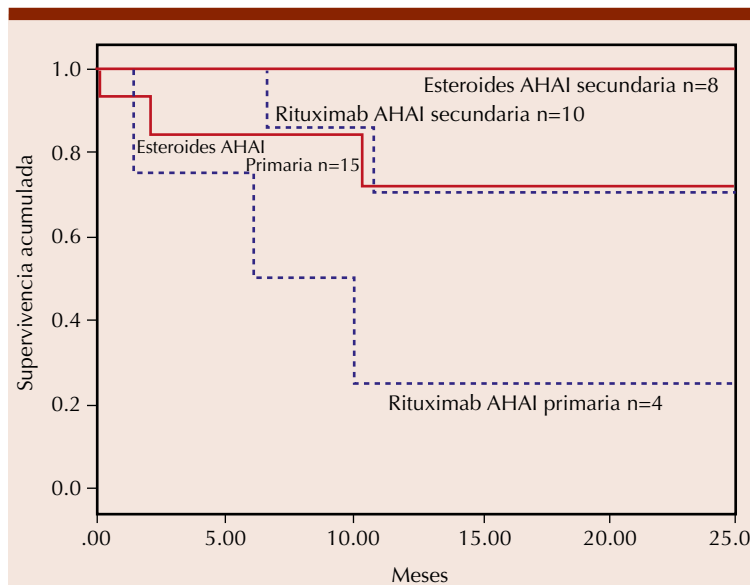
**Introducción:** En nuestro país existe un subregistro de los distintos padecimientos hematológicos; casi todos los intentos se enfocan a hemopatías malignas. Consecuentemente, la prevalencia y distribución real de las hemopatías benignas es desconocido.

**Objetivos:** Describir las hemopatías benignas observadas en la consulta de hematología general de nuestro centro desde la creación de un registro prospectivo de pacientes.

**Materiales y Métodos:** Se documentó en forma prospectiva a todos los pacientes mayores de 16 años que acudieron a nuestra consulta a partir de enero 2017. Los pacientes con hemopatías no neoplásicas fueron incluidos independientemente de su fecha de diagnóstico. Se recabaron los padecimientos más frecuentes y se analizaron sus características. Se presentan los resultados preliminares del análisis del último semestre (julio-diciembre).

**Resultados:** Durante el periodo de registro se identificaron un total de 234 pacientes diagnosticados con hemopatías benignas que acudieron a 1197 consultas, incluyendo 156 mujeres (66.6%) y 78 hombres (34.3%). La mediana de edad fue de 42 con un rango de 16 a 88 años. La mayoría fueron diagnosticados en 2017 en contraste con aquellos diagnosticados con neoplasias. Los padecimientos más prevalentes en la consulta fueron: trombocitopenia inmune primaria (TIP) 24.8%, anemia microcítica hipocromía (AMH) 17.4%, trombocitopenia no especificada 11.3% anemia megaloblástica (AMB) 10%. Sin embargo, considerando aquellos pacientes diagnosticados en 2017, la AMH fue el padecimiento con mayor incidencia en el período de estudio (21.2%). Los pacientes con anemia aplásica (AA) fueron aquellos con una relación paciente/número de consultas mayor (12.9), seguido de aquellos con síndrome de Evans (9) y TIP (5.8), a pesar de la diferencia en su prevalencia.

**Conclusiones:** En nuestro servicio se identificó una alta prevalencia de anemia y citopenias autoinmunes. Se observó una baja prevalencia de otros padecimientos relacionados a



**Figura 1.** Sobrevida libre de recaída en adultos con anemia hemolítica autoinmune tratados con esteroides y rituximab en enfermedad primaria y secundaria. La enfermedad secundaria obtuvo mejor respuesta al tratamiento.



**Cuadro 1.** Características de 234 pacientes con hemopatías benignas que acudieron a 1197 consultas de hematología en el Hospital Universitario en 2017

Diagnóstico	Total	Dx 2017	Años previos	Femenino	Masculino	Edad y mediana
AMH	40	33	7	32	8	38.5 (16-71)
TIP	57	24	33	41	16	41 (16-82)
Megaloblastica	23	17	6	12	11	51 (25-87)
Trombocitopenia	26	22	4	17	9	58.5 (16-76)
Evans	7	2	5	5	2	41 (17-44)
Macrotrombocitopenia	21	19	2	13	8	39 (16-80)
PTT	3	2	1	3	0	34 (31-42)
Antifosfolipidos	9	3	6	8		33.5 (17-42)
TVP/TEP	5	5	0	3	1	33 (23-88)
Otras trombofilias	2	1		2	0	51 (51)
AHAI	12	7	5	7	5	27.5 (16-48)
Anemias no especificadas	15	15	0	7	8	63 (18-82)
Anemia aplasica	9	3	6	6	3	25 (17-56)
Hemofilia	5	3	2	0	5	48 (32-74)
Todos	234	156	78	156	78	

Abreviaturas AMH: anemia microcítica hipocrómica; TIP: trombocitopenia inmune primaria; PTT: púrpura trombocitopénica trombótica; TVP/TEP; trombosis venosa profunda/tromboembolismo pulmonar; AHAI: anemia hemolítica autoinmune.

la coagulación. Los padecimientos más frecuentes no son necesariamente los que requieren mayor atención.

#### FFE0008 Ferumoxytol comparado con carboximaltosa férrica como tratamiento de deficiencia de hierro con y sin anemia en población mexicana

Roberto Ovilla Martínez, Xóchitl Cota Rangel, Pamela Elena Báez  
Hospital Ángeles Lomas

**Introducción:** La deficiencia de hierro persiste como la primera causa de anemia a nivel mundial. Aunque el hierro oral representa la terapia de primera línea, la administración de hierro intravenoso cursa con mayor auge por mostrar mejores respuestas y actualmente, con nuevas formulaciones, menor toxicidad y menor requerimiento de dosis. En México, aun existe poca

información sobre estas formulas.

**Objetivos:** Comparar los resultados del tratamiento de deficiencia de hierro con y sin anemia con ferumoxytol y carboximaltosa férrica

**Materiales y métodos:** Se realizó un estudio descriptivo, prospectivo en pacientes con deficiencia de hierro desde mayo del 2011 a marzo 2017. La terapia fue con carboximaltosa férrica (CF) o ferumoxytol (FF) a discreción de médico tratante. Se utilizaron los criterios de la OMS para el diagnóstico de anemia. La deficiencia de hierro se definió como ferritina < 100 ng/mL. Se realizó el análisis en IBM SPSS 21.0.0.0 con estadística descriptiva y prueba X2 para variables independientes nominales.

**Resultados:** Se valoraron 107 pacientes, 69 con aplicación CF y 38 con FF. El 91% era población femenina. La edad promedio fue 40 años (4-70), siendo solamente

7 menores de edad. El promedio de Hb basal fue 11.5 (8-17 DE 2.1) con ferritina de 24.7 (2-109 SD 25.7) y hierro sérico de 54.3 (8-366 DE 54.2). 55.1% tenían anemia ferropriva. La hemoglobina final fue mayor en el grupo tratado con CF, sin embargo la ganancia de hemoglobina fue igual en los dos grupos sin diferencia significativa. Al valorar el incremento de hemoglobina según indicación de tratamiento se encontró un incremento de 1.21 gr para el grupo de CF y 0.76 para el grupo de FF si la indicación era solo ferropenia. En el caso de anemia el incremento fue de 3.1 gr para CF y 3.3 g para FF. En ninguno de los análisis se encontró diferencia estadísticamente significativa.

**Conclusiones:** No se encontró diferencia significativa entre el incremento de hemoglobina con las diferentes fórmulas de hierro parenteral.

## GAMMAPATÍAS MONOCLONALES

### PRESENTACIÓN ORAL

#### GMO0004 Impacto pronóstico de la coexistencia de amiloidosis de cadenas ligeras y mieloma múltiple. Experiencia de 10 años de un Instituto de Referencia en México

Marilyn Mendoza Baquedano,<sup>1</sup> Eric Ochoa Hein,<sup>2</sup> Deborah Martínez Baños<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Departamento de Hematología y Oncología, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán (INCMNSZ); <sup>2</sup> Epidemiología Hospitalaria

**Introducción:** La amiloidosis de cadenas ligeras (AL) es un trastorno poco frecuente, caracterizado por el depósito patológico extracelular de cadenas ligeras monoclonales de inmunoglobulina como fibrillas en diversos tejidos, generando disfunción orgánica. Se ha reportado que del 20-30% de los pacientes con mieloma múltiple (MM) pueden presentar AL simultáneamente, asociado a mayores tasas de morbilidad y mortalidad. Actualmente, no existen datos en población mexicana al respecto.

**Objetivos:** El objetivo de este estudio fue analizar el impacto de la coexistencia de MM y AL en el comportamiento clínico y pronóstico de pacientes mexicanos.

**Materiales y Métodos:** Estudio de cohorte retrospectivo, incluyó pacientes >18 años con AL y MM más AL concomitante, diagnosticados y tratados en el INCMNSZ de 2007 a 2017. Se definieron 2 grupos para establecer comparaciones: pacientes con AL y otro grupo con MM más AL.

**Resultados:** Se incluyeron 58 pacientes, 30 (51%) con AL y 28 (48%) con MM más AL concomitante, se identificó afección cardíaca en 90% (27/30) de los pacientes con AL vs

53%(15/28) en pacientes con MM y AL, mayor repercusión clínica en el primer grupo generando insuficiencia cardíaca en 17 (56%) vs 8 (28%). La mediana de supervivencia global (SG) y supervivencia libre de evento (SLE) por grupo fueron de 8.5 y 5.5 meses en AL y de 7 y 4 meses en MM más AL respectivamente. Menor SG en hombres con MM y AL (mediana de 3 meses vs 13 meses en mujeres p=0.04). El 100% (26/26) de pacientes con MM y AL alcanzó respuesta hematológica con el tratamiento vs 78%(11/25) en AL. Al final del seguimiento a 10 años habían fallecido 21 (70%) de pacientes con AL vs 19 (67.9%) del grupo con MM y AL. Al comparar los resultados de los pacientes con MM y AL concomitante con una cohorte seguida prospectivamente en INCMNSZ del 2006 a 2014, destacó que la mediana de SG y SLE fue menor en nuestro grupo de estudio (MM y AL) ya que para la cohorte prospectiva estas fueron de 45.2 meses y SLE 25.4 meses.

**Conclusiones:** Este estudio es el primer reporte que confirma el impacto adverso de la presencia de AL concomitante en pacientes con MM (menores SG y SLE), similares a los pacientes que únicamente cursan con AL en una población mexicana. En nuestro Instituto, la SG y SLP en pacientes con MM y AL es claramente inferior al grupo con MM sin AL.

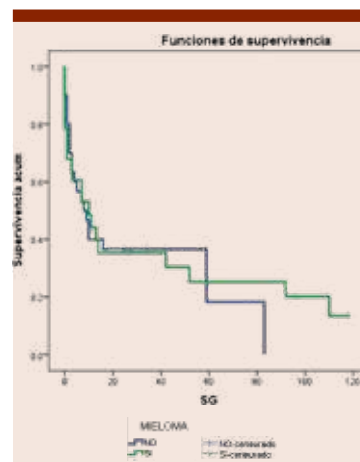


Figura 1.

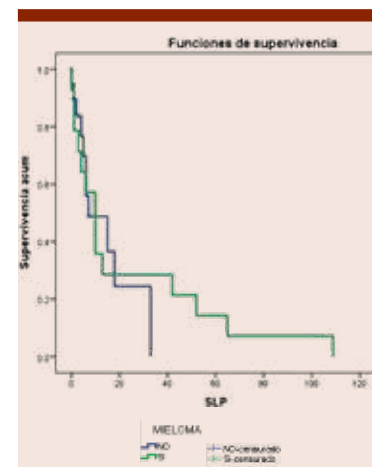


Figura 2.

#### GMO0005 Desempeño diagnóstico de la cuantificación de cadenas ligeras libres para la detección de mieloma múltiple

Guillermo José Ruiz Argüelles, Gil-da Zagoya Talpachicatl, Alejandro Ruiz Argüelles

Laboratorios Clínicos de Puebla; Centro de Hematología y Medicina Interna de Puebla

**Introducción:** Las pruebas de laboratorio clínico que sirven para fundamentar el diagnóstico de mieloma múltiple han evolu-

	CL Libres	IFS	IFO	ECS	CL Totales
Sensibilidad %	90	83.7	81.8	67.5	65
Especificidad %	80	61.5	63.1	77.7	75
VPP%	85.6	74.2	74.6	80.1	77.5
VPN%	85.7	74.1	72.3	64.3	61.7

CL = Cadenas ligeras kappa y lambda; IFS = Inmunofijación en suero; IFO = Inmunofijación en orina; ECS = Electroforesis capilar de las proteínas del suero.

cionado mucho y varían en su sensibilidad y especificidad. En este estudio comparamos el desempeño de la cuantificación de cadenas ligeras libres con otros métodos encaminados a detectar la proteína monoclonal.

**Objetivos:** Comparar la sensibilidad, especificidad y valores predictivos de la distintas pruebas para detectar componentes monoclonales en fluidos corporales.

**Materiales y Métodos:** Se estudiaron 70 pacientes con mieloma múltiple (MM) y 50 controles. Se realizaron en todos ellos determinaciones de cadenas ligeras kappa y lambda libres y totales, inmunofijación de cadenas pesadas y ligeras de inmunoglobulinas en suero y orina y electroforesis capilar de proteínas séricas. Los valores de sensibilidad, especificidad y predictivos se establecieron mediante la construcción

de tablas de 2 x 2. El diagnóstico definitivo de MM se estableció con estudios clínicos y radiológicos, así como por biopsia y aspirado de médula ósea y confirmación inmunofenotípica de la neoplasia.

**Resultados:** La determinación de cadenas ligeras libres, por si sola, muestra la mayor sensibilidad y especificidad para el diagnóstico de MM y los mejores valores predictivos tanto positivo como negativo. La inmunofijación en suero u orina muestran buena sensibilidad pero menor especificidad, mientras que la electroforesis capilar tiene buena especificidad pero pobre sensibilidad. La prueba menos informativa es la determinación de cadenas ligeras totales.

**Conclusiones:** La determinación de cadenas ligeras libres es la mejor prueba de laboratorio para el diagnóstico de mieloma múltiple.

## PRESENTACIÓN EN CARTEL

### GMO0002 Estudio comparativo del aislamiento de células plasmáticas para la detección de anomalías cromosómicas por FISH en mieloma múltiple

Víctor Alfredo Pérez Contreras,<sup>1</sup> Rosa Michel Martínez Contreras,<sup>2</sup> Carlos Cortés Penagos,<sup>1</sup> Carlos Alonso Muñoz<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Laboratorios Mendel; <sup>2</sup> Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo

**Introducción:** El mieloma de células plasmáticas o mieloma múltiple (MM) es una neoplasia multifocal de médula ósea que abarca un espectro clínico amplio desde asintomático hasta ser muy agresivo. La muerte por MM representa al 20%

de muertes asociadas a neoplasias hematológicas. Las anomalías genéticas asociadas a MM (translocaciones del gen IGH (14q32), monosomía o delección parcial del cromosoma 13 (13q14) y delección o mutación de TP53) pueden ser detectadas a través de un cariotipo o por FISH de células totales, sin embargo, la frecuencia con la que se detectan es muy baja. El aislamiento de las células afectadas (células plasmáticas) ha sido reportado como de utilidad en la identificación de estas anomalías. En el presente trabajo se compara la eficiencia de utilizar células plasmáticas contra células totales para detectar anomalías cromosómicas mediante FISH.

**Objetivos:** Comparar la eficiencia en la detección de anomalías cromosómicas asociadas a MM a partir de células plasmáticas aisladas con anticuerpos paramagnéticos anti-CD138 mediante la técnica de FISH.

**Materiales y Métodos:** Se realizó una prueba de FISH de acuerdo a especificaciones de proveedor CYTOCELL® sobre células totales o células plasmáticas aisladas con perlas magnéticas recubiertas de anticuerpos anti-CD138, de acuerdo a las instrucciones del proveedor Wave Sense® de muestras de médula ósea. El análisis se realizó en microscopio con fluorescencia utilizando la nomenclatura ISCN 2016, para la identificación de las anomalías genéticas.

**Resultados:** Se realizó un estudio comparativo retrospectivo del periodo 2015 y 2016 correspondientes a estudio de FISH en MM con cultivos de muestra de médula ósea total y del periodo 2017-2018 donde se realizó el mismo análisis en células plasmáticas aisladas. En total se analizaron 33 casos de mieloma múltiple, once de los cuales corresponden a células totales y 22 a células plasmáticas. Se detectaron anomalías en el 9% de los casos de células totales, para el caso de células plasmáticas aisladas la detección fue en el 23% de los casos.

**Conclusiones:** Realizar el análisis de FISH en células plasmáticas aisladas aumentó 2.5 veces el porcentaje de detección de mutaciones asociadas a mieloma múltiple, por lo que se sugiere el aislamiento de células plasmáticas sea un proceso obligado en la prueba diagnóstica de citogenética molecular.

**GMO0003 Mieloma múltiple: reporte de incidencia, prevalencia y mortalidad en un seguimiento de 5 años en los servicios médicos de salud de Petróleos Mexicanos, estudio retrospectivo, multicéntrico nacional**

*Efraín Isaías Camarín Sánchez, María Magdalena Bahena García, Cesar Alejandro Arce Salinas, Patricia Galindo Delgado, Ana Elena Limón Rojas*

Hospital Central Sur de Alta Especialidad Pemex

**Introducción:** El mieloma múltiple (mm) es una neoplasia maligna, conformada por clones de células plasmáticas, presenta plasmocitosis en la médula ósea, producción de proteínas monoclonales, lesiones óseas de tipo osteolítico, enfermedad renal, anemia, hipercalcemia e inmunodeficiencia. Esta neoplasia representa el 1 al 2% de todos los cánceres y de acuerdo con la

organización mundial de la salud (OMS), es responsable de hasta el 10-15% de las neoplasias hematológicas. En nuestro país, esta enfermedad corresponde a 4-8% de los padecimientos hemato-oncológicos en México. El MM se presenta en el 90% de los casos en mayores de 50 años.

**Objetivos:** Describir la incidencia, prevalencia y mortalidad, en los pacientes con mieloma múltiple atendidos en el servicio de hematología en el sistema nacional de salud de petróleo mexicanos con un seguimiento a 5 años.

**Materiales y Métodos:** Se realizó una revisión del expediente electrónico de los pacientes que acuden a la consulta externa del servicio de hematología del sistema nacional de salud de petróleo mexicanos en los últimos 5 años, a cualquiera de las unidades hospitalarias del sistema de petróleo mexicanos que tengan el diagnóstico confirmado de mieloma múltiple (MM). Se incluyeron todos los pacientes con vigencia y servicio médico activo que acuden a la consulta externa de hematología con seguimiento y notas en el sistema completas para la obtención de información. Se excluyeron a los paciente que no tuvieron confirmación diagnóstica, con pérdida de seguimiento por el servicio de hematología en cualquiera de las unidades médicas de Pemex o con información insuficiente para la recopilación de datos. La confirmación diagnóstica fue basada en los criterios vigentes del grupo de trabajo internacional sobre MM.

**Resultados:** Se registraron 216 pacientes del sistema nacional de salud de Pemex que acuden al servicio de hematología con el diagnóstico de mm en 2 hospitales centrales y 6 unidades regionales, 55% son hombres, 45% mujeres, con una edad media al diagnóstico de 70.8 +/-18 años al diagnóstico, el síntoma más común al diagnóstico

fueron las fracturas óseas (40%), el número de pacientes fue mayor en ciudad de México (32%), y Villahermosa con 15% de los pacientes y la sobrevida media es de 6.2 años

**Conclusiones:** El MM es una enfermedad hematológica que va en aumento, hasta el momento su mortalidad sigue siendo elevada, sin embargo con las nuevas terapias disponibles en el sistema de salud de Pemex, ésta ha disminuido, se muestra una comparación con el resto de la estadística nacional.

**GMO0006 Patrones de tratamiento y resultados de supervivencia en pacientes latinoamericanos con mieloma múltiple de reciente diagnóstico: estudio retrospectivo de revisión de expedientes, 2008-2016**

*Deborah Martínez Baños,<sup>1</sup> Vania Hungría,<sup>2</sup> Carlos Eduardo Miguel,<sup>3</sup> Jorge Vela Ojeda,<sup>4</sup> Guillermina Remaggi,<sup>5</sup> Carmen Cao,<sup>6</sup> María Silvana Cugliari,<sup>7</sup> Telma Santos,<sup>8</sup> Christian Omar Ramos Peñafiel,<sup>9</sup> Eduardo Santos,<sup>8</sup> Gerardo Machnicki,<sup>10</sup> Jennifer Hsiang-Ling Lin,<sup>11</sup> Fernando Barroso Duarte,<sup>12</sup> Yen-Wen Chen,<sup>10</sup> Paula Barreyro<sup>11</sup>*

<sup>1</sup> Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán; <sup>2</sup> Hematología, Irmandade Da Santa Casa De Misericórdia De São Paulo, Brasil; <sup>3</sup> Hospital de Base de São José do Rio Preto, São José do Rio Preto, Brasil; <sup>4</sup> Centro Médico Nacional La Raza, Ciudad de México; <sup>5</sup> Fundaleu, Buenos Aires, Argentina; <sup>6</sup> Instituto Nacional del Cáncer de Chile, Santiago, Chile; <sup>7</sup> Instituto de Oncología Angel H. Roffó, Buenos Aires, Argentina; <sup>8</sup> Janssen Pharmaceuticals Inc., São Paulo, Brasil; <sup>9</sup> Hospital General de México, Ciudad de México; <sup>10</sup> Janssen Pharmaceuticals Inc., Buenos Aires, Argentina; <sup>11</sup> Janssen Pharmaceuticals Inc., Titusville, NJ, EE.UU.; <sup>12</sup> HU Walter C Antidio, Fortaleza, Brasil, Hematología

**Introducción:** Existe evidencia limitada en el mundo real sobre terapias de mieloma múltiple (MM) disponibles y los desenlaces de pacientes en América Latina.

**Objetivos:** Evaluar el panorama del tratamiento, la supervivencia libre de progresión (SLP) y global (SG) de pacientes con MM latinoamericanos tratados con  $\leq 3$  líneas de tratamiento (LDTs).

**Materiales y Métodos:** Se revisaron los expedientes de pacientes con MM de recién diagnóstico en Argentina, Brasil, Chile, Colombia, México, Panamá y Guatemala, seguidos desde el inicio de la primera LDT hasta el final del seguimiento o la fecha de muerte (SG). La SLP se determinó hasta la fecha más temprana de finalización del seguimiento, recaída o fallecimiento. Los pacientes que recibieron trasplante autólogo fueron excluidos.

**Resultados:** Identificamos 1104 pacientes con MM en el inicio de la 1ª LDT. La mediana de seguimiento fue de 27 meses. Quinientos cuatro pacientes (46%) recibieron una 2ª LDT, y 133 (12%) la 3ª LDT. El 48% de los pacientes tenía antecedentes

de enfermedad cardiovascular y el 12% de insuficiencia renal. Los 3 regímenes más comunes fueron basados en talidomida (T) (excluyendo bortezomib (V)), basado en V (excluyendo inmunomoduladores) y quimioterapia sola, representando el 94%, 84% y 74% de la 1ª, 2ª y 3ª LDT, respectivamente (Cuadro 1). La mediana de SLP fue de 19 meses en la primera LDT, la SLP en el 1er, 2º y 3er año fue del 62%, 31% y 16%, respectivamente. En la segunda LDT, la mediana de SLP fue de 10 meses y en el 1er, 2º y 3er año fue del 36%, 13% y 5%, respectivamente. Las diferencias en la SLP en la 1ª y 2ª LDT se describen en el **Cuadro 1 A y B**. La mediana de SG en la primera LDT fue de 25, 21 y 16 meses de acuerdo al tipo de tratamiento T, V o quimioterapia sola, respectivamente. Los pacientes tratados con quimioterapia sola tuvieron un incremento en mortalidad de 43% comparados con los pacientes que recibieron bortezomib ( $p < 0.05$ ). El **Cuadro 2 C y D** describe la asociación de regímenes de tratamiento comunes con mortalidad en la 1ª y 2ª LDT.

**Conclusiones:** Después de iniciar la 1ª LDT, el 70% de los pacientes experimentaron la 1ª progresión de enfermedad en 2 años y más de 40% de los pacientes fallecieron. La SG reportada en esta población latinoamericana es muy inferior a lo reportado en poblaciones con acceso a más fármacos efectivos para tratar esta enfermedad.

**GMO0007 Punto de corte de globulinas como tamizaje para gammapatías monoclonales, análisis por curvas ROC**

*Luz del Carmen Tarín Arzaga, Carlos Alejandro de la Cruz de la Cruz, Omar Cantú Martínez, Odra Lizette Martínez González, Roberto Israel Vázquez Garza, Perla Rocío Colunga Pedraza, Andrés Gómez de León, Paola Santana Hernández, David Gómez Almaguer*

Servicio de Hematología, Facultad de Medicina y Hospital Universitario Dr. José Eleuterio González UANL

**Introducción:** Las gammapatías monoclonales (GM) son discrasias sanguíneas originadas por la proliferación anormal de una clona de células plasmáticas que producen

**Cuadro 2. Asociación de regímenes de tratamiento comunes con riesgo de progresión de la enfermedad y mortalidad en la 1ª y 2ª líneas de tratamiento (LDTs) de pacientes en 7 países de América Latina\*.**

	SLP/SG mediana (mes)	N caso/pacientes total	Cociente de riesgo	Más de 95% CI	Menos de 95% CI	Valor-p
<b>(a) SLP en la 1ª LDT</b>						
Basado en Bortezomib	17	135/6357	1,00			
Quimioterapia sola	11	74/2053	1,86	1,40	2,49	<,0001
Basado en Talidomida	16	372/12928	1,41	1,16	1,73	0,001
<b>(b) SLP en la 2ª LDT</b>						
Basado en Bortezomib	9	96/2178	1,00			
Quimioterapia sola	6	70/1228	1,31	0,96	1,79	0,091
Basado en Talidomida	10	77/1635	1,07	0,79	1,45	0,662
<b>(c) SG posterior a la 1ª LDT</b>						
Basado en Bortezomib	23	83/8488	1,00			
Quimioterapia sola	26	55/3477	1,43	1,01	2,03	0,047
Basado en Talidomida	30	202/20403	0,99	0,76	1,29	0,949
<b>(d) SG posterior a la 2ª LDT</b>						
Basado en Bortezomib	17	58/3483	1,00			
Quimioterapia sola	14	55/2174	1,46	1,01	2,12	0,047
Basado en Talidomida	19	42/2701	0,93	0,62	1,39	0,722

\*. Ajustado por edad, género, antecedentes de enfermedad cardiovascular, antecedentes de insuficiencia renal, antecedentes de otras comorbilidades.



gran cantidad de un mismo tipo de inmunoglobulina o una fracción de ella conocida como proteína monoclonal (PM). Los estudios de laboratorio para diagnóstico de GM incluyen la electroforesis de proteínas séricas (EPS) y de orina, inmunofijación y cadenas ligeras libres en suero. La combinación de estos estudios resultan en una sensibilidad (97.4%) y especificidad casi perfectas, sin embargo, no están al alcance de la mayoría de los individuos en nuestro país.

**Objetivos:** El objetivo del presente estudio es identificar un nivel de globulinas que permita predecir con significancia la presencia de PM de inmunoglobulina intacta en la EPS con la intención de realizar diagnóstico temprano de GM.

**Materiales y Métodos:** Se analizaron los resultados de las EPS realizadas de enero del 2013 a diciembre del 2017 y se obtuvo el nivel de globulinas del perfil bioquímico de la misma muestra de pacientes con sospecha o diagnóstico de GM. Definimos EPS como positiva para GM cuando se detectó la presencia de una banda bien definida en el gel. Para el cálculo del punto de corte de globulinas de mayor significancia se utilizaron curvas ROC (receiver operating characteristic), para obtener el área bajo la curva (ABC) e índice de Youden (IY).

**Resultados:** De 924 EPS en total, 597 fueron positivas y 327 negativas para la presencia de PM. Utilizando la presencia/ausencia de PM y el nivel de globulinas, el ABC fue 0.711(95%CI 0.681-0.740,  $p < 0.0001$ ) y el punto de corte de globulinas de 2.2g/dl. De las 924 EPS, en 693 (75%) la PM fue menor a 1g/dL por lo que realizamos un subanálisis definiendo presencia de PM cuando ésta fue mayor a 1g/dL, el cual conlleva significado clínico. El ABC fue 0.919 (95%CI 0.899-0.936,  $p < 0.0001$ ) y el punto de corte de globulinas 2.7 g/dL.

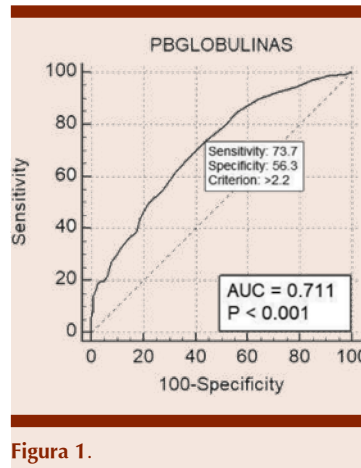


Figura 1.

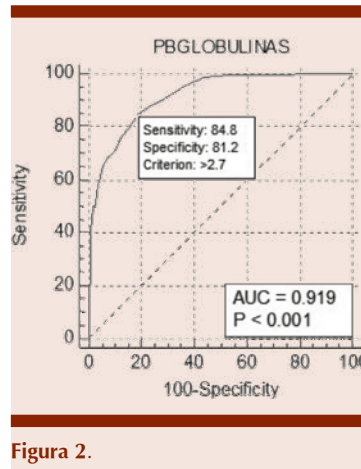


Figura 2.

**Conclusiones:** De acuerdo al presente estudio, una concentración de globulinas séricas de  $\geq 2.7$  g/dL en el perfil bioquímico, no explicado por otra causa puede ser utilizada para sospechar la presencia de PM y solicitar EPS para detectar GM de forma temprana.

**GMO0008 Evaluación de la profundidad de respuesta en pacientes en primera línea de acuerdo a los criterios del International Myeloma Working Group en el Instituto Nacional de Cancerología**

Elisa Barroeta Echegaray,<sup>1</sup> José Ramiro Espinoza Zamora,<sup>1</sup> Nidia Zapata

Canto,<sup>1</sup> Eduardo Cervera Ceballos,<sup>1</sup> Myrna Candelaria Hernández,<sup>1</sup> Alejandro Sosa,<sup>1</sup> Laura García,<sup>1</sup> Celia López,<sup>1</sup> Magnolia Vieyra,<sup>1</sup> Florencia Delgado<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Instituto Nacional de Cancerología; <sup>2</sup> Binding Site Latinoamérica

**Introducción:** En el 2011, el IMWG incorporó una nueva categoría de respuesta para pacientes con mieloma múltiple. Esta respuesta requiere, además de pruebas de Inmunofijación negativas y la ausencia de células plasmáticas en médula ósea, la normalización del radio de cadenas ligeras  $\kappa/\lambda$  libres en suero. Esta nueva categoría es ahora llamada Respuesta Completa Estricta (RCs) y alcanzarla representa un mejor pronóstico y mayor supervivencia para los pacientes, además de representar el momento óptimo para la evaluación de enfermedad mínima residual.

**Objetivos:** El objetivo principal de este estudio fue caracterizar los niveles de respuesta alcanzados en pacientes en primera línea, con diagnóstico de Mieloma Múltiple en el Instituto Nacional de Cancerología (INCan).

**Materiales y Métodos:** Los pacientes fueron abordados empleando las líneas de tratamiento disponibles en el INCan, y se incluyeron 67 pacientes, de los cuales, 72.5% fueron sometidos a régimen talidomida-dexametasona, 2 pacientes con VAD, 2 pacientes con melfalan-prednisona, CyborD y Tacydex, 2 pacientes con carfilzomib y 1 paciente recibió daratumumab. La respuesta completa se determinó al tener pruebas electroforéticas negativas y menos de 5% de células plasmáticas en médula ósea. La respuesta completa estricta se definió como una respuesta completa con la normalización del radio de cadenas ligeras libres séricas.

**Resultados:** A los 3 meses, después de la exposición a la primera

línea de tratamiento, se evaluó la profundidad de respuesta en los 67 pacientes, encontrando que, 48.3% mostró respuesta parcial (RP) y únicamente 3 pacientes mostraron respuesta completa (RC). Las evaluaciones subsecuentes se realizaron a los 6, 9 y 12 meses después del tratamiento, encontrando 33.8%, 19.3% y 37% de los pacientes en respuesta completa respectivamente. Para la evaluación de RCs, se obtuvo la información de cadenas ligeras libres en suero de 51 pacientes de la muestra total, encontrando 47 pacientes (93%) en RCs. Solamente 4 pacientes (7%) de la muestra presentaron un radio anormal de cadenas ligeras libres en suero, indicando enfermedad residual. Es importante hacer notar que solo 12 pacientes (23.71%) de los que alcanzaron RC a los 12 meses, lograron respuesta completa estricta.

**Conclusiones:** En nuestro centro, 67.16% de los pacientes lograron RC dentro de los primeros 12 meses después de la primera línea de tratamiento. La normalización del radio de cadenas ligeras libres (respuesta completa estricta) se encontró en un porcentaje más alto en pacientes que lograron respuesta completa en los primeros 6 meses posterior al tratamiento. Este parámetro indica negativización de enfermedad residual.

**GMO0009 Reporte de un caso: paciente con criterio para leucemia neutrofilica crónica, que debuta con mieloma múltiple**

*Jesús Manuel López Valles, Juan Carlos Solís Poblano, Lilia Adela García Stivalet*  
 Instituto Mexicano del Seguro Social

**Introducción:** Leucemia neutrofilica crónica (LNC) en una neoplasia mieloproliferativa rara, que es diagnóstico basado en la exclu-

sión de todas las posibles causas de neutrofilia, se ha reportado en la literatura casos de leucocitosis asociado a discrasias de células plasmáticas.

**Objetivos:** Reportar caso paciente masculino de 65 años de edad que inicia padecimiento actual con ataque al estado general, con criterios para LMC donde el hallazgo principal fue la hiperleucocitosis sostenida por más de 3 meses expensas de neutrofilia más 80% polimorfos nucleares (PMN), secundario por la presencia de mieloma múltiple (MM).

**Materiales y Métodos:** Se realizan biometrías hemáticas (BH) en el paciente durante más de 3 meses con reporte de leucocitos 100 000 por microlitro a expensas de neutrofilia 90 000 por microlitro (>85% PMN), se realizan JAK 2 negativo, BCR ABL negativos, cariotipo 46 XY, se realiza química sanguínea reporte inicial creatinina 2.0 proteínas totales 8 g/dl, posteriormente presenta elevación creatinina 5.5, proteínas totales 12 g/dl, beta 2 microglobulina 20mg/L, electroforesis de proteína presencia de pico monoclonal gamma, inmunofijación en suero IgG Lambda, se realiza aspirado de medula ósea con 40% de células plasmáticas, se inicia tratamiento con talidomida 200mg vía oral cada 24 horas y dexametasona 40mg semanal por 6 dosis, con aspirado medula ósea al finalizar ciclos con disminución de células plasmáticas 20%, con BH posteriores con leucocitos 15 000 por microlitro a expensas de PMN, posteriormente se inició quimioterapia con melfalán/prednisona obteniendo una muy buena respuesta parcial (MBRP), con la normalización de la BH.

**Resultados:** Al término de la segunda línea de tratamiento se reporta MBRP, con el control de la enfermedad la baja células plasmáticas en medula ósea, se reporta BH al

término en parámetros normales, demostrándose la asociación del MM a la hiperleucocitosis.

**Conclusiones:** La coexistencia de MM y otras gammopatías monoclonales con MPN está bien descrita en la literatura médica. En 1994, Cerehli et al. Publicó una serie de 10 casos en los que MM y LNC se encontraron simultáneamente. Estos casos serían revisados posteriormente en 2007 por Gnerre et al., en una revisión de 28 casos que muestran una asociación entre las gammopatías monoclonales y la leucocitosis; más recientemente, Kohmura et al., demostraron la producción de G-CSF por las células plasmáticas en el contexto de MM y neutrofilia. Actualmente en los criterios OMS 2016 se debe descartar una neoplasia de células plasmáticas para realizar un diagnóstico de LNC.

**GMO0010 Utilidad de la cuantificación de cadenas ligeras libres en el diagnóstico de gammopatías monoclonales**

*Deborah Martínez Baños,<sup>1</sup> Adriana Telio,<sup>1</sup> Isabel Lastra,<sup>1</sup> Sergio Inclan,<sup>1</sup> Eduardo Javier Valladares,<sup>1</sup> Iván Pérez,<sup>1</sup> Jesús Méndez del Ángel,<sup>1</sup> Florencia Delgado<sup>2</sup>*

<sup>1</sup> Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán;  
<sup>2</sup> Binding Site Latinoamérica

**Introducción:** El diagnóstico de mieloma múltiple secetor y amiloidosis asociada a cadenas ligeras requiere de la identificación de una proteína monoclonal. La proteína monoclonal puede componerse de la cadena pesada y cadena ligera o ser exclusivamente una cadena ligera. La combinación de electroforesis de proteínas en suero y orina, inmunofijación de proteínas en suero y orina y la cuantificación de cadenas ligeras libres en suero (CCLLs) incrementan la posibilidad de identificar este componente monoclonal.

**Objetivos:** Determinar el porcentaje de pacientes en los que la CLLs fue determinante para realizar el diagnóstico de determinada gammapatía monoclonal o de descartarlo.

**Materiales y Métodos:** De enero 2015 a junio 2016 se identificó a todos los pacientes que ingresaron al Instituto en los que se sospechó alguna gammapatía monoclonal. Se tomó muestra para cuantificación de cadenas ligeras libres en suero. Se determinó si la prueba de CLLs fue de utilidad como criterio diagnóstico mieloma múltiple o amiloidosis asociada a cadenas ligeras o para descartar gammapatías monoclonales en los casos en que fuese pertinente.

**Resultados:** Se identificaron 44 pacientes, dos abandonaron el Instituto antes de concretar un diagnóstico. De los 42 pacientes evaluables, en 10 (23.8%) la CLLs resultó útil para descartar gammapatía monoclonal o realizar el diagnóstico de mieloma múltiple o amiloidosis asociada a cadenas ligeras. Los diagnósticos finales fueron: Gammapatías monoclonales: mieloma múltiple 23 casos, de los cuales 2 eran no secretores y 3 asociados a amiloidosis; macroglobulinemia de Waldenström/linfoma linfoplasmacítico 3 casos, amiloidosis asociada a cadenas ligeras 2 casos, leucemia de células plasmáticas 1 caso. No gammapatías monoclonales: amiloidosis AA 1 caso, amiloidosis TTR 1 caso, amiloidosis no especificada (se descartó AL) 2 casos; enfermedad de Castleman unicéntrica 1 caso, linfoma no Hodgkin de células grandes B difuso 1 caso, adenocarcinoma gástrico 1 caso, enfermedad renal 1 caso, osteomielitis 2 casos, neumonía 1 caso, síndrome de Sjögren 1 caso y tromboembolia pulmonar 1 caso.

**Conclusiones:** En este estudio la CLLs fue determinante para realizar el diagnóstico de mieloma

múltiple y amiloidosis asociada a cadenas ligeras o para descartar gammapatías monoclonales en 23.8% de los casos. Es necesario que un sector más amplio de la comunidad médica tenga acceso a esta prueba diagnóstica.

**GMO0011 Mieloma múltiple. Experiencia en el Servicio de Hematología del Hospital Civil de Guadalajara Dr. Juan I. Menchaca**

*Noe Banegas Deras, Juan Antonio Flores Jiménez, Dante Vega Cortes, Karen Griselda Tovar Rojas*  
Hospital Civil de Guadalajara Dr. Juan I. Menchaca

**Introducción:** El mieloma múltiple es un desorden de células de plasma neoplásicas que es caracterizada por una proliferación clonal de células plasmáticas malignas en el microambiente de la médula ósea, proteínas monoclonales en sangre u orina, y asociado a disfunción orgánica. Esta enfermedad está caracterizada por una pentada clínica que consiste en anemia, proteínas monoclonales en orina o suero o ambos, radiografía ósea anormal o dolor óseo, hipercalcemia y falla renal.

**Objetivos:** Describir las características clínicas de la enfermedad y su asociación a diferentes variables como mortalidad, en pacientes en el servicio de Hematología del Hospital de Guadalajara Dr. Juan I. Menchaca.

**Materiales y Métodos:** Consiste en un estudio retrospectivo y descriptivo. Periodo de realización entre Enero del 2011 a Enero de 2018. Se realizó análisis de variables clínicas así como de laboratorio en pacientes hospitalizados durante este período.

**Resultados:** Dentro de la investigación se incluyeron un total de 20 pacientes con un porcentaje de población del 45% que corresponde al sexo femenino y el 55% al sexo

masculino. Con un promedio de edad al momento del diagnóstico de 61 + 12.18 años. La concentración de hemoglobina menor a 12 mg/dl se reportó en el 83% de los casos. Aproximadamente el 90% de los pacientes presentan dolor óseo en su presentación inicial. Las tasas de incidencia de hipercalcemia al momento del diagnóstico son de 45%. La lesión renal se observó en el 75% de los pacientes, con recuperación de la funcionalidad posterior al inicio de su manejo médico. Las complicaciones infecciosas se adquirieron en 2 de nuestros pacientes cuya presentación fue infección de vías respiratorias bajas. La mortalidad en los pacientes registrados en nuestra base de datos es actualmente del 35% con un predominio en el sexo masculino en 66%.

**Conclusiones:** La anemia es el hallazgo clínico más común, concordante con la descripción realizada en las guías de manejo, relacionada parcialmente a infiltración directa y reemplazo de médula ósea. La tasa de presentación de hipercalcemia ha ido al descenso en las últimas décadas pero continua siendo un indicador importante de diagnóstico temprano, estos pacientes cursaron casi de forma invariable con elevación de azoados y pérdida de peso. La tasa de mortalidad es consistente con los datos internacionales siendo más elevada en hombres que mujeres.

**GMO0012 Talidomida-ciclofosfamida-dexametasona (TaCyDex) como tratamiento de inducción en pacientes con mieloma múltiple de nuevo diagnóstico**

*Deborah Martínez Baños, Flor Armillas Canseco, Armando Martínez Rueda, Antonio Olivas Martínez*  
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán

**Introducción:** El esquema de quimioterapia a base de talidomida, ciclofosfamida y dexametasona se ha utilizado como tratamiento de primera línea y rescate en pacientes con mieloma múltiple. Los esquemas de tratamiento con nuevas drogas no son costeables en nuestro sistema de salud.

**Objetivos:** Evaluar la eficacia clínica y perfil de toxicidad con el esquema de quimioterapia de inducción TaCyDex (talidomida, ciclofosfamida y dexametasona) en pacientes con mieloma múltiple de nuevo diagnóstico.

**Materiales y Métodos:** Estudio retrospectivo, observacional y retrolectivo. Se incluyeron pacientes con mieloma múltiple de nuevo diagnóstico durante el periodo de estudio (noviembre del 2012- abril del 2017) que recibieron quimioterapia de inducción con TaCyDex.

**Resultados:** Treinta pacientes con nuevo diagnóstico de mieloma múltiple recibieron el esquema de inducción TaCyDex. La mediana de seguimiento fue de 15 meses. Se documentó una tasa de respuesta global del 90.1%; tasa de respuesta parcial (RP), muy buena respuesta parcial (MBRP) y respuesta completa (RC) en el 46.7%, 16.7% y 26.7% respectivamente. Posterior al primer trasplante, 8 pacientes (57.1%) lograron una respuesta más profunda. Tres pacientes fueron sometidos a un trasplante en tándem y con el segundo trasplante 2 pacientes (66.3%) lograron una respuesta más profunda. Como desenlace 10 pacientes (69.2%) alcanzaron respuesta renal (parcial o completa) posterior a 4 ciclos de TaCyDex. La principal toxicidad del esquema fueron las complicaciones infecciosas, en su mayoría grado 3 (14 pacientes, 87.5%).

**Conclusiones:** El esquema de inducción con TaCyDex es una

terapia efectiva y segura que representa una alternativa para pacientes con acceso limitado a otras terapias anti-mieloma.

### **GMO0013 Carfilzomib en el tratamiento de paciente con mieloma múltiple recaída/refractarios experiencia del CMN 20 de Noviembre**

*José Luis Álvarez Vera, Shendel Paulina Vilchis González, Ana Carolina Reynoso Pérez, Patricia Estrada Domínguez, Verónica Mena Zepeda, María Eugenia Espitia Ríos, Santa Maricela Ortiz Zepeda, Martha Alvarado Ibarra*

Centro Médico Nacional 20 de Noviembre

**Introducción:** El estudio SPIRE evaluó la combinación de carfilzomib, lenalidomida y dexametasona contra lenalidomida y dexametasona, con un reclutamiento de 792 pacientes, con una media de 2 líneas previas de tratamiento. El grupo de carfilzomib demostró mejoría en la tasa de respuesta (Respuesta parcial de 87% de estas 31.8% de respuesta completa) comparado con el grupo control con 66.7% de respuesta parcial y de estas 9.3% de respuestas completas ( $p < 0.0001$ ); En el Centro Médico Nacional 20 de Noviembre se inició el uso de carfilzomib en combinación con ciclofosfamida/dexametasona o Lenalidomida/dexametasona

**Objetivos:** Conocer la sobrevida libre de evento y sobrevida global de los pacientes tratados con carfilzomib.

**Materiales y Métodos:** Se incluyeron pacientes mayores de 18 años, con diagnóstico de Mieloma Múltiple recaída/refractarios tratados con carfilzomib en el Servicio de Hematología del CMN 20 de Noviembre.

**Resultados:** Se incluyeron 19 pacientes, la edad promedio fue de 51 años, un rango de 33 a 70 años, 58% hombres, el tiempo promedio de evolución, fue de 15 meses, 51% de células plasmáticas al diagnóstico, el valor de la inmunoglobulina promedio de 6.3 con rango de 0.8 a 16 gramos, siendo el isotipo más frecuente IgG kappa con 42%, seguido de IgG lambda 23%, creatinina media de 1.3 mg/dl, 63% de los pacientes presentaron lesiones líticas, ISS I 31%, ISS II 47%, ISS III 21%, en primera línea 58% recibió BORDOX, 11% BORTAL, 31% BORCIC, 50% de ellos fueron sometidos a trasplante autólogo de células hematopoyéticas como consolidación, los resultados con carfilzomib; fue utilizado de en 31% de los pacientes como segunda línea, 26% tercera línea, 5% cuarta línea, quinta línea 32% y 5% sexta línea, 68% esquema carfilzomib/ciclofosfamida de los cuales el 33% obtuvo muy buena respuesta parcial y 16% respuesta parcial, 32% recibieron esquema con carfilzomib/lenalidomida de los cuales el 40% obtuvo respuesta completa/muy buena respuesta parcial y 40% respuesta parcial y 20% sin respuesta o progresión. El 21% obtuvo respuesta completa, 10% muy buena respuesta parcial, 26% respuesta parcial, sin respuesta o progresión 32%, muerte en 10%, según el número de línea, los pacientes que lo recibieron en segunda línea, alcanzaron respuesta global 71% (respuesta completa/muy buena respuesta parcial 35%, respuesta parcial 36%), sin respuesta/progresión 27%.

**Conclusiones:** La mejor respuesta se presentó en el uso de carfilzomib en 2da línea, y en combinación con lenalidomida/dexametasona, siendo su tasa de respuesta similar a lo descrito en la literatura internacional.



## HEMATOPOYESIS

### PRESENTACIÓN EN CARTEL

#### HEM0003 Anemia aplásica, resultados de eltrombopag en pacientes con más de una línea de tratamiento

Santa Maricela Ortiz Zepeda, Verónica Mena Zepeda, José Luis Álvarez Vera, María Eugenia Espitia Ríos, Martha Alvarado Ibarra, Ana Carolina Reynoso Pérez, Shendel Paulina Vilchis González

Centro Médico Nacional 20 de Noviembre ISSSTE

**Introducción:** La anemia aplásica adquirida es un síndrome de falla medular caracterizado por pancitopenia y medula ósea hipocelular, donde los linfocitos destruyen en forma temprana las células hematopoyéticas. Se estima en México 3.8 casos por 1 millón de habitantes. Las opciones de tratamiento en el adulto dependen de la edad: terapia inmunosupresora, trasplante alogénico, agonistas de trombopoyetina y terapia de soporte.

**Objetivos:** Conocer la eficacia de eltrombopag en anemia aplásica severa y muy severa en mayores de 18 años con más de 1 línea de tratamiento.

**Materiales y Métodos:** Estudio retrospectivo, unicéntrico, observacional se analizaron los expedientes clínicos. se analizaron 12 pacientes con diagnóstico de anemia aplásica severa y muy severa, con más 1 línea de tratamiento, que recibieran eltrombopag tableta oral dosis 50-100mgr/ día.

**Resultados:** Se analizaron 12 pacientes con diagnóstico de anemia aplásica severa y muy severa, mayores de 18 años, mujeres 66%(n8), hombres 34%(n4), mediana de edad 40 años (rangos 18-68). Al inicio de tratamiento la mediana de leucocitos 2.0 , hemoglobina

9.4, neutrófilos 1.0, plaquetas 14 mil y posterior al tratamiento de eltrombopag con un mínimo de 2 meses leucocitos 3.9, hemoglobina 10.2, neutrófilos 2.4, plaquetas 37 mil. En cuanto al tratamiento: 1 línea 41.6% (n5) que incluían GAT/ciclosporina 2 o más líneas 58.3%(n7) como 2 ciclos de GAT/ ciclosporina/ tacrolimus/danazol. Los rangos de respuesta obtenidos: remisión completa 16.6%(n2), remisión parcial 58.3%(n7), sin respuesta 25% (n3), con una respuesta global del 75%. El destino de los pacientes 83% vivos (n10) y muertos 17% (n2) por causas hemorrágicas graves, 1 de ellos sin haber logrado ningún grado de respuesta. De los pacientes que alcanzaron remisión completa fueron: paciente 68 años con 1 línea de tratamiento previa, con eltrombopag combinado con tacrolimus y la 2da paciente 19 años con 1 línea de tratamiento y eltrombopag/ciclosporina.

**Conclusiones:** Los tratamientos en anemia aplásica adquirida, en pacientes con recaída / refractariedad a la 1era línea de tratamiento o sin disponibilidad a trasplante alogénico, los agonistas de trombopoyetina son una buena opción, con rangos de respuesta de hasta un 75%. Las mejores respuestas (remisión completa) fueron obtenidas en aquellos que solo tenían 1 línea de tratamiento previa (globulina antitrombocítica), favoreciendo así la independencia transfusional, disminución de infecciones y hospitalizaciones.

#### HEM0004 Papel del aspirado y biopsia de médula ósea en el diagnóstico de pacientes con VIH y citopenias

César Omar Vargas Serafín, Sandra Rajme López, Roberta Demichelis Gómez, Brenda Eloisa Crabtree Ramírez, Rodrigo Luna Santiago, Christianne Bournon de los Ríos  
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán

**Introducción:** Las manifestaciones hematológicas representan complicaciones frecuentes de pacientes con VIH. Se estima que 65% de los casos presentarán citopenias en algún momento de su evolución, relacionándose directamente con menor supervivencia, reducción en calidad de vida y progresión de la enfermedad. Se conocen múltiples etiologías, como infecciones, medicamentos, neoplasias y el propio virus. Actualmente, el papel del aspirado (AMO) y biopsia de médula ósea (BMO) en el diagnóstico de estos pacientes no está bien definido.

**Objetivos:** El objetivo de este estudio fue describir el valor diagnóstico de estos procedimientos en el abordaje de pacientes con VIH y citopenias.

**Materiales y Métodos:** Estudio de cohorte retrospectivo que incluyó pacientes > 18 años con diagnóstico de VIH y 1 o más citopenias de acuerdo a la definición de la OMS, seguidos en el INCMNSZ de enero de 2002 a diciembre de 2015.

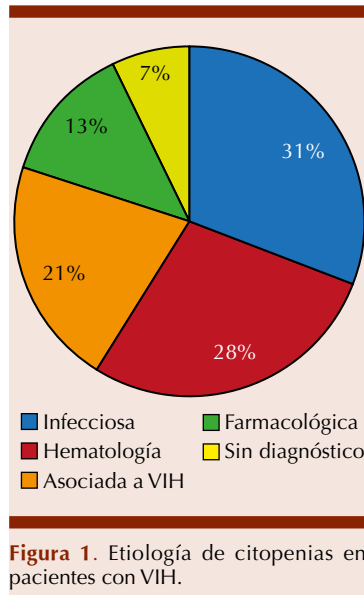
**Resultados:** Se incluyeron 236 pacientes. La mediana de edad fue 39 años, 87% hombres, 87% con CD4 < 200cels/ $\mu$ L y como síntoma concomitante se encontró fiebre en 61%, resto de las características basales se encuentran en (Cuadro 1). La mediana de tiempo desde la detección de la citopenia al AMO/BMO fue de 8 días (1-63). Se estableció diagnóstico de las ci-



**Cuadro 1.** Características basales de los pacientes

Características	N = 236
Mediana de edad, años (rango)	39 (18-73)
Género, H/M	206/30
Hombres, n (%)	206 (87)
Mujeres, n (%)	30 (13)
Síntoma concomitante, n (%)	
Fiebre	144 (61)
Pérdida de peso	118 (50)
Adenopatías	85 (33)
Hepatoesplenomegalia	66 (28)
Diarrea	42 (18)
Lesiones cutáneas	40 (17)
Diagnóstico VIH previo, n (%)	183 (77.5)
TARA, n (%)	122 (51.7)
Cuenta de CD4, cels/ $\mu$ L (rango)	60 (1-1150)
<200; n (%)	201 (86.6)
200-500; n (%)	27 (11.6)
>500; n (%)	4 (1.7)
Citopenias, n (%)	
Anemia	217 (91.9)
Leucopenia	167 (70.8)
Trombocitopenia	141 (59.7)
Bicitopenia	99 (41.9)
Pancitopenia	92 (39.0)

topenias en 92.8% de los pacientes, siendo la etiología infecciosa la más frecuente (**Figura 1**). El rendimiento diagnóstico del AMO fue del 17%, incrementando a 30.5% cuando se agregó BMO. El mayor rendimiento diagnóstico se encontró en pacientes con trombocitopenia grave aislada (42.9%). Para las enfermedades infecciosas, el patógeno fue identificado por AMO en 14%, BMO en 41% y mielocultivo 47%. Los microorganismos más frecuentes fueron *Mycobacterium*

**Figura 1.** Etiología de citopenias en pacientes con VIH.

*sp.* (37.5%) e *Histoplasma capsulatum* (36.1%). No hubo etiologías infecciosas en pacientes con CD4 >500cels/ $\mu$ L. Dentro de las neoplasias el linfoma no Hodgkin fue el más prevalente (74.1%). Al buscar la relación entre hallazgos clínicos y diagnóstico, la fiebre se asoció con etiologías infecciosas (OR 3.92, IC 95% 1.95-7.87; p=0.006) y las adenopatías con enfermedades hemato-oncológicas (OR 2.41, IC 95% 1.25-4.62; p=0.005). La biopsia de otro tejido fue necesaria para el diagnóstico en 72 pacientes (31%).

**Conclusiones:** Actualmente esta es la serie más grande que evalúa el papel diagnóstico del AMO y BMO en pacientes con VIH y citopenias. El rendimiento diagnóstico es mayor cuando se combinan el AMO, BMO y mielocultivos. El realizar de forma temprana estos procedimientos, contribuye al diagnóstico y tratamiento temprano de estos pacientes, mejorando sus desenlaces clínicos.

**HEM0005 Anemias carenciales en el servicio de hematología del**

### Centro Médico Nacional 20 de Noviembre ISSSTE, experiencia institucional: reporte de casos 2007-2017

María Eugenia Espitia Ríos, Flavio Rojas Castrejón, Leire Montoya Jiménez, Martha Alvarado Ibarra, Santa Maricela Ortiz Zepeda, José Luis Álvarez Vera, Verónica Mena Zepeda

Centro Médico Nacional 20 de Noviembre ISSSTE

**Introducción:** Las anemias carenciales constituyen un problema de salud global. Dentro de este grupo destacan la anemia ferropénica y la anemia megaloblástica por déficit de vitamina B12 y/o ácido fólico. El origen de estas anemias viene determinado por la carencia de un elemento necesario para una adecuada eritropoyesis, un déficit absoluto o funcional.

**Objetivos:** Conocer las características demográficas en nuestra población. Saber si existe correlación entre los niveles de hierro sérico y el índice e saturación de hierro.

**Materiales y Métodos:** Es un estudio descriptivo, retrospectivo, observacional y transversal. Se revisaron 207 expedientes de personas con diagnóstico de anemias carenciales en el período comprendido de enero de 2007 a diciembre del año 2017, del servicio de hematología el Centro Médico Nacional 20 de Noviembre.

**Resultados:** Se encontró respecto a la edad promedio es de 51.93 años, con un rango de 18-90 años, de acuerdo al género fueron 81% mujeres y 19% hombres, de los cuales 84% fue de anemias por deficiencia de hierro y 16% de anemias megaloblásticas. La media de los siguientes parámetros fue: hierro sérico 25ug/dL, índice e saturación 10.89%, volumen corpuscular medio 70 fl. Las causas más frecuentes: sangrado de tubo digestivo 39%,

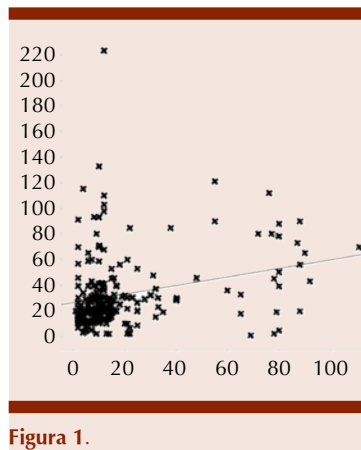


Figura 1.

neoplasias 14%, sangrado transvaginal 13% y otras causas 34%. De las anemias megaloblásticas el porcentaje en mujeres fue del 65% y en hombres del 35%, la media de los siguientes parámetros: hierro sérico 71 ug/dl, índice de saturación de hierro 62.20%, volumen corpuscular medio 113 fl. Anemia por déficit del b12 fue 97% y por ácido fólico 3%. Las causas más frecuentes: colagenopatías 26%, gastrectomía 20%, sangrado de tubo digestivo 8% y otras causas 23%. Se realizó determinación de correlación de Pearson como medida de relación lineal entre 2 variables cuantitativas. Correlación de Pearson r entre hierro sérico/índice de saturación. Se obtuvo un coeficiente de Pearson r, de +0.26712630367094, lo cual refiere que hay una correlación en sentido positivo entre las 2 variables, es decir, si el hierro sérico incrementa, también lo hace el índice de saturación de hierro. En el tamaño muestral de 207 pacientes analizados, con p estadísticamente significativa menor a 0.05. En el gráfico se aprecia el sentido positivo y trayecto de las 2 variables analizadas.

**Conclusiones:** Las anemias carenciales que son manejadas en el servicio de hematología del CMN 20 de Noviembre, el mayor porcentaje es en mujeres. Las causas

más frecuentes de anemia por pérdidas hemáticas. Las anemias megaloblásticas la principal causa es gastrectomía. Existe correlación entre los niveles hierro sérico e índice de saturación.

**HEM0006 El caseinato de sodio y la  $\alpha$ -caseína inhiben la proliferación de la línea celular mieloides de ratón 32D cl3 vía TNF- $\alpha$**

Ana Rocío Rivera Martínez, Edelmiro Santiago Osorio, Itzen Aguiñiga Sánchez, Benny Weiss Steider, Yolanda Córdova Galaviz, Edgar Ledesma Martínez  
Facultad de Estudios Superiores Zaragoza, UNAM

**Introducción:** Se ha mostrado que el caseinato de sodio (CS) y sus componentes ( $\alpha$ -caseína,  $\beta$ -caseína y  $\kappa$ -caseína) inhiben la proliferación de la línea celular hematopoyética de ratón 32D cl3 e inducen su diferenciación hacia macrófagos. Se conoce que la  $\alpha$ -caseína induce la producción de IL-1 $\beta$  y está citocina inhibe la proliferación celular vía producción del factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ), pero se desconoce si el CS y las caseínas inhiben la proliferación por el mismo mecanismo.

**Objetivos:** Evaluar si el CS, la  $\alpha$ -caseína,  $\beta$ -caseína y  $\kappa$ -caseína inhiben la proliferación de la línea celular 32D cl3 vía TNF- $\alpha$ .

**Materiales y Métodos:** Para evaluar la proliferación celular, se usaron diferentes concentraciones de CS,  $\alpha$ -caseína,  $\beta$ -caseína y  $\kappa$ -caseína sobre las células 32D cl3. Posteriormente se evaluó la viabilidad celular por MTT, la inducción de apoptosis por citometría de flujo y la síntesis del TNF- $\alpha$  por ELISA. Adicionalmente, se realizaron ensayos de neutralización con anti-TNF- $\alpha$  en células 32D cl3 tratadas con CS y  $\alpha$ -caseína y se evaluó la proliferación celular.

**Resultados:** Los resultados muestran que el CS, la  $\alpha$ -caseína,  $\beta$ -caseína y  $\kappa$ -caseína reducen la proliferación de la línea celular 32D cl3, sin afectar la viabilidad y solo el CS y  $\alpha$ -caseína inducen apoptosis y liberación al medio de TNF- $\alpha$ . Las 3 células 32D cl3 tratadas con CS y  $\alpha$ -caseína restablecieron su proliferación al usar anticuerpos anti-TNF- $\alpha$ .

**Conclusiones:** El TNF- $\alpha$  es el principal responsable de la inhibición de la proliferación en las células 32D cl3 tratadas con CS o  $\alpha$ -caseína.

**HEM0007 Análogos del receptor de trombotocina para el tratamiento de anemia aplásica severa en pacientes jóvenes que han perdido la respuesta a globulina anti-timocito.**

Adrián Morales Maravilla  
Complejo Médico del Sur, Puebla

**Introducción:** El tratamiento de elección para la Anemia Aplásica Severa (AAS) en pacientes jóvenes es el trasplante alogénico, sin embargo, pocos pacientes tienen donador compatible, la alternativa es el uso de timoglobulina, pero un porcentaje de pacientes pueden presentar pérdida de la respuesta y son candidatos a un segundo ciclo de timoglobulina o ciclofosfamida; la morbilidad/mortalidad es elevada, con altos requerimientos transfusionales y hospitalización prolongada. Los análogos de R-TPO han mostrado utilidad al expandir la población de células progenitoras hematopoyéticas, el uso de inmunosupresores contribuye a la respuesta, al inhibir a células T autoreactivas.

**Objetivos:** Presentar la experiencia de nuestro servicio con el uso de análogos de R-TPO en el tratamiento de pacientes con AAS que han perdido la respuesta a globulina anti-timocito.

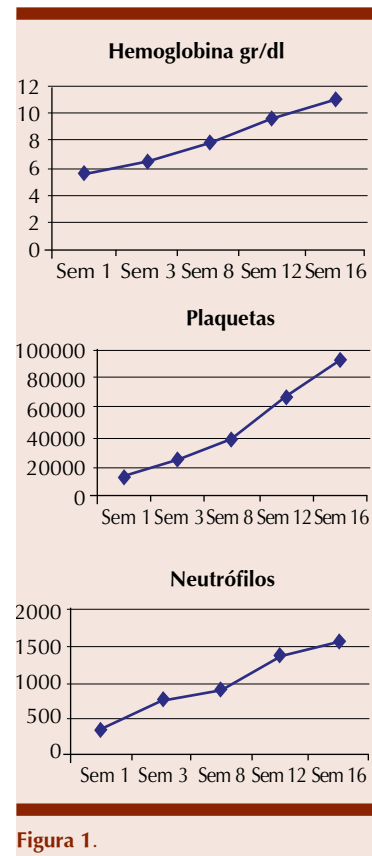
**Materiales y Métodos:** Criterios de inclusión: Pacientes menores de 40

Pacientes	
<b>GENERO</b>	
Masculino	2
Femenino	4
Edad (rango)	21(3-36)
<b>REQ. DE TRANSFUSION MENSUAL PROMEDIO (pre-tratamiento)</b>	
Eritrocitos	3
Aféresis plaquetaria	2
<b>TIPO DE ANALOGO DE R-TPO</b>	
Eltrombopag	4
Romiplostim	1
Ambos	1
<b>REQ. TRANSFUSION-LAES PROMEDIO (pos-tratamiento)</b>	
Eritrocitos	1
Aféresis plaquetaria	0
<b>HOSPITALIZACION POR CITOPENIAS/MES (durante 1er mes de tx)</b>	
Fiebre	1
Sangrado	0
<b>DOSIS PROMEDIO DE MANTENIMIENTO</b>	
Eltrombopag/día	12.5 mg
Ciclosporina/día	100 mg
Romiplostim/mes	250 mcg

años, con diagnóstico de Anemia Aplásica Severa que presentaron respuesta inicial a globulina anti-timocito y que perdieron la respuesta

inicial, sin donador compatible para trasplante alogénico. -Pacientes sin sobrecarga de hierro, definida como Ferritina sérica inferior a 1500ng/ml. Criterios de Exclusión: pacientes con hipersensibilidad/intolerancia a análogos de R-TPO. - Evidencia de fibrosis medular en biopsia de hueso. -Ausencia de respuesta después de 3 meses de uso continuo de R-TPO. -Pacientes con incremento de los requerimientos transfusionales o con necesidad de hospitalización por causa de las citopenias en más de una ocasión en un mes. Tratamiento: eltrombopag 100-125mg/día + ciclosporina 5mg/kg/día en 2 dosis. Romiplostim 250mcg s.c./semana + ciclosporina (misma dosis). Se brindó apoyo transfusional de eritrocitos sólo si el paciente presentaba datos de bajo gasto, y de plaquetas sólo en caso de sangrado activo. Todos recibieron profilaxis de infección.

**Resultados:** Se incluyeron a 6 pacientes de Abril de 2016 a Junio de 2017, todos habían recibido, al menos, un ciclo de globulina anti-timocito (8mg/kg/día por 5 días). Las características se muestran en la **Figura 1**. Se realizaron determinaciones de citometría semanalmente por 4 semanas, posteriormente de forma mensual. La toxicidad se evaluó mediante QS y PFH's semanales el primer mes, y mensualmente después, el seguimiento mínimo fue de 8 meses, a la fecha, 4 pacientes continúan recibiendo tratamiento, el criterio para suspender tratamiento fue normalización de la citometría



**Figura 1.**

hemática por al menos 4 meses consecutivos. Se realizó biopsia de hueso al 4to mes de tratamiento, ninguno mostró fibrosis medular.

**Conclusiones:** Los análogos de R-TPO pueden ser útiles en pacientes con AAS que han perdido respuesta a timoglobulina, mejorando las citopenias y requerimientos transfusionales.

## HEMOSTASIA Y TROMBOSIS

### PRESENTACIÓN ORAL

#### HTR0012 Comparación de dos métodos para la detección de anticuerpos plaquetarios en pacientes con trombocitopenia inmune primaria

Guillermo J Ruiz Argüelles, JA Arizaga Berber, DS Zaragoza Maldonado, VH Sánchez Chimeu, Alejandro Ruiz Argüelles  
Laboratorios Clínicos de Puebla, Centro de Hematología y Medicina Interna de Puebla

**Introducción:** La detección de anticuerpos plaquetarios por citometría de flujo tiene una buena especificidad pero poca sensibilidad para el diagnóstico de pacientes con trombocitopenia inmune primaria. En la búsqueda de métodos alternativos, se analizó el desempeño diagnóstico de un método inmunoenzimático comercial.

**Objetivos:** Determinar la sensibilidad y especificidad de un método inmunoenzimático para la detección de anticuerpos plaquetarios, y comparar los resultados con los obtenidos por citometría de flujo multiparamétrica en 63 pacientes con trombocitopenia inmune primaria y en 19 sujetos sanos.

**Materiales y Métodos:** El método inmunoenzimático detecta inmunoglobulinas liberadas de plaquetas por tratamiento con detergentes no iónicos, mientras que el método citométrico detecta las inmunoglobulinas unidas a plaquetas en suspensión, seleccionadas positivamente por la presencia de CD41. Los valores de sensibilidad, especificidad, valor predictivo y contingencia se determinaron en tablas de cuatro entradas. El valor de corte para el método inmunoenzimático se realizó mediante la construcción de una curva ROC.

**Resultados:** La citometría de flujo tuvo una sensibilidad muy pobre (2%) en el grupo de pacientes estudiados, pero su especificidad fue del 100%, toda vez que no se detectaron falsos positivos. El análisis de la curva ROC para el método inmunoenzimático indicó que al considerar el valor de corte en 0.3464 pg/ml de IgG, la sensibilidad es de 54% y la especificidad de 84%. Con una probabilidad previa a la prueba de 77%, el valor predictivo positivo del método citométrico y el inmunoenzimático fue de 100 y 92%, mientras que el negativo fue incalculable para el

método citométrico y de solo 34.3% para el método inmunoenzimático. La correlación entre ambos métodos fue limítrofe (Fisher,  $p = 0.058$ ). La **Figura 1** muestra los valores de IgG unida a plaquetas en los controles y pacientes con trombocitopenia inmune primaria.

**Conclusiones:** Si bien el método inmunoenzimático supera con mucho al citométrico en sensibilidad, ambos tienen poca capacidad para detectar a pacientes con trombocitopenia inmune primaria. El fracaso en la detección de anticuerpos plaquetarios no descarta el diagnóstico de trombocitopenia inmune primaria.

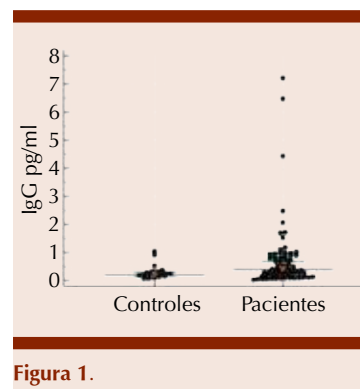


Figura 1.

### PRESENTACIÓN EN CARTEL

#### HTR0002 Análisis de las deficiencias congénitas de los factores de la coagulación II, V, VII, X, XI, XII, XIII y fibrinógeno, su frecuencia y características clínicas

Benito Alejandro Bautista Martínez, Adrian Santacruz Guillén, Mario

Enrique Rendón Macías  
UMAE Hospital de Pediatría, del Centro Médico Nacional Siglo XXI

**Introducción:** Se han descrito deficiencias las proteínas de la coagulación diferentes a las que causan hemofilias A o B y la enfermedad

de von Willebrand. Su prevalencia se estima entre 1 caso/500,000 a 1/2,000,000 de habitantes a nivel mundial. El comportamiento clínico y la tendencia al sangrado es distinta, por lo que es fundamental el estudio individual, para establecer el pronóstico y tratamiento.

**Objetivos:** Determinar la frecuencia de las deficiencias de factores de coagulación poco comunes, en pacientes atendidos con pruebas iniciales de coagulación alteradas, relacionado o no con manifestaciones de sangrado, en el servicio de Hematología Pediátrica, de la U.M.A.E Hospital de Pediatría, del Centro Médico Nacional Siglo XXI de enero de 2010 a diciembre de 2017. Analizar el comportamiento clínico de los casos encontrados con respecto al nivel de actividad de los factores deficientes.

**Materiales y Métodos:** Se incluyeron pacientes atendidos en el servicio de Hematología Pediátrica del Hospital de Pediatría Dr. Silvestre Frenk Freund del Centro Médico Nacional Siglo XXI por alteración en las pruebas iniciales de coagulación, y que tuvieron diagnóstico de deficiencia congénita de factores de coagulación diferentes al VIII, IX y FvW.

**Resultados:** La frecuencia de la deficiencia de factores de coagulación diferentes al VIII, IX y FvW representa un 23.2%, siendo por orden de frecuencia el Factor XII (65.9%), Factor VII (20.4%), Factor XI (11.3%), Factor X (2.2%). El género más frecuentemente afectado es el masculino, siendo en los tres factores más frecuentes. El periodo de edad más común se encontró entre los 6 y 14 años. La causa más común de la detección de estos pacientes que represento el motivo de envío a la consulta de Hematología fue el TTPa prolongado. Las manifestaciones hemorrágicas que se presentaron en los pacientes con deficiencia probada fueron en solo 29% de los pacientes, la mayoría fueron leves, solo tres requirieron tratamiento sustitutivo específico previo a procedimientos quirúrgicos, solo uno con deficiencia grave de FVII requirió tratamiento específico de urgencia, sin embargo, falleció por complicaciones hemorrágicas antes de recibirlo.

**Conclusiones:** Errores en la fase preanalítica o analítica en los estudios de coagulación representan una causa importante de errores en la solicitud de atención médica por el servicio, con el recurso humano y económico que representa la consulta médica innecesaria.

#### **HTR0003 Detección de la inversión del intrón 22 y de sus variantes estructurales en familias con hemofilia a severa**

*Iveth Mendoza Salas, Irma Olarte Carrillo, Angélica Vázquez González, Rafael Cerón Maldonado, Anel García Laguna, Adrián De la Cruz Rosas, Emma Rosario Mendoza García, Juan Collazo Jaloma, Enrique Miranda Peralta, Adolfo Martínez Tovar*  
Hospital General de México Dr. Eduardo Liceaga

**Introducción:** La Hemofilia A (HA) está caracterizada por mutaciones de distinto tipo a lo largo del gen del factor VIII de coagulación (FVIII), resultando en una proteína plasmática ausente o afectada. Tal es el caso de la inversión 22, se trata de una disrupción del FVIII, debida a una inversión (inapreciable citogenéticamente) que separa a los exones 1-22 de los exones 23-26, aproximadamente 500-600 kb. En México son escasos los sitios que realizan la detección de esta alteración y aún menos las variantes de la Inv22 por técnicas moleculares, lo anterior ofrece una herramienta útil a las familias con este padecimiento y un panorama sobre el pronóstico de la enfermedad así como su impacto.

**Objetivos:** Detectar las variantes de la inversión del intrón 22 que presentan los familiares de los pacientes con hemofilia A severa.

**Materiales y Métodos:** Se reunieron 2 familias de hemofilia A y una de hemofilia B (como control). Se obtuvo sangre periférica, se aislaron los leucocitos mediante lisis de eri-

trocitos, se extrajo DNA genómico verificando la cantidad y calidad de este. Se hizo una restricción con la enzima BclI, los fragmentos digeridos fueron ligados con enzima T4 ligasa. Finalmente se realizó PCR inversa (IS-PCR, inverse shifting PCR) al DNA circular obtenido de la ligación, con primers específicos para las variantes tipo I y II de la Inv22.

**Resultados:** Familia 1. Paciente: Inv22 Tipo 2. Madre del paciente: portadora Inv22 Tipo 2, Hija 1 del paciente: Negativa, Hija 2 del paciente: portadora Inv22 tipo 2. Familia 2. Paciente: Inv22 Tipo 2, Hermana, madre y abuela del paciente son portadoras Inv22 Tipo 2, dos tías y una prima son negativas. Familia 3 HB moderada: Paciente, dos hermanas y la madre son negativos. Individuos sanos: Negativos.

**Conclusiones:** La Inv22 del tipo 2 fue la más frecuente en los pacientes con HA severa. La técnica de IS-PCR para el estudio de la Inv22 constituye una herramienta útil y confiable en el análisis de familias afectadas con HA severa. Ya que permite caracterizar en una sola muestra el tipo de inversión 22 (tipo 1 o tipo 2). Proyecto apoyado por la dirección de investigación con número de registro DI/08/103/4/17 y DI/16/103/3/035.

#### **HTR0004 Papel de la obesidad en el perfil de biomarcadores de activación de la coagulación e inflamación en pacientes con neoplasias hematológicas**

*Leidy Johana Herrera Rodríguez,<sup>1</sup> Jesus Sahagún Anguiano,<sup>1</sup> Sandra Guzmán Silahua,<sup>2</sup> Nayelli Cristal Garcia Barragan,<sup>1</sup> Arnulfo Nava Zavala,<sup>2</sup> Benjamín Rubio Jurado<sup>1,2,3</sup>*

<sup>1</sup> Departamento de Hematología. UMAE. HE., Centro Médico Nacional de Occidente. IMSS, <sup>2</sup> Unidad de Investigación Biomédica, Centro Médico Nacional de Occidente. IMSS, <sup>3</sup> Extensión, Consulting and



Research Division. Universidad de Monterrey

**Introducción:** La obesidad se encuentra relacionada al 20% de los casos de cáncer, el riesgo de presentar cáncer se relaciona a la dieta, aumento de peso, distribución de la grasa corporal y actividad física. El cáncer es un estado protrombótico e inflamatorio, la activación de la coagulación se correlaciona con crecimiento tumoral, angiogénesis y metástasis.

**Objetivos:** conocer la relación de la obesidad con los biomarcadores de activación de la coagulación e inflamación en pacientes con neoplasias hematológicas.

**Materiales y Métodos:** Estudio transversal retrospectivo. Se incluyeron pacientes con diagnóstico de neoplasias hematológicas del censo vigente del departamento de hematología. Se recabaron los datos clínico-demográficos, y bioquímicos de actividad de la coagulación e inflamación

**Resultados:** Se incluyeron 46 pacientes. 21 femeninos (46.66%) y 25 masculinos (54.34%). Edad 59 años en promedio (22-80 años). Reportamos IMC 22 pacientes (47.82%), < 25, 20 pac.(43.47%) 25-29 y 4 pac (8.6%), >30. La neoplasia más frecuente es mieloma-múltiple 20, (43%), leucemia aguda 8 pac. (17%), linfoma no Hodgkin 7 pac. (15%), linfoma de Hodgkin 5 pac. 11%, neoplasias mieloproliferativas 4 pac (9%), con plasmocitoma solitario 1 pac (2%). Sin evidencia de trombosis al momento del diagnóstico. Resultados de laboratorio. Dímero D en 24/46 (52%) pacientes (<500 mg/dl), promedio 1,589 mg/dl (rango 229-6,257), proteína C reactiva, 17/47 (37%) pac. (<10mg/L), promedio 57 mg/L, (3-230 mg/L). En el grupo de IMC < 25m, se encontró Dímero D 1,652 mg/dl promedio (312-3330 mg/dl), PCR 90mg/L (3-230 mg/L).

En el grupo IMC 25-29, Dímero D 1,722 en promedio, (229-6,257 mg/dl). PCR 15 mg/L en promedio (6-41 mg/L) En el grupo de IMC > 30, un sólo caso, Dímero D 349 mg/dl, PCR 66 mg/L. La correlación de Pearson, de Dímero D con la edad es de 0.41 (p=0.046), y con IMC es de 0.0007 (p= 0.99), con PCR -0.19 (p=0.57).

**Conclusiones:** Se encontró mayores niveles de dímero D en el Grupo de IMC (25-29), que muestra una activación preferente del sistema fibrinolítico. Y niveles mayores de PCR en el grupo IMC <25, que puede representar un estado inflamatorio sistémico no relacionado al sobrepeso. Existe una correlación de la edad con activación de la coagulación y no con el IMC. Se requiere continuar la investigación de estado inflamatorio sistémico, relacionado al peso y con la activación de sistemas biológicos relacionados a la supervivencia del cáncer, como la coagulación.

#### HTR0005 Púrpura trombocitopénica trombótica en México: presentación clínica inicial y desenlace en adultos atendidos en dos centros de referencia

*Emmanuel Bugarin Estrada,<sup>1</sup> Yadith Karina López García,<sup>1</sup> Erik Alejandro Díaz Chuc,<sup>2</sup> María Leticia Galindo Alvarado,<sup>2</sup> Manuel Priesca Marin,<sup>3</sup> Guillermo J. Ruiz Argüelles,<sup>4</sup> David Gómez Almaguer<sup>1</sup>*

<sup>1</sup> Servicio de Hematología. Hospital Universitario Dr. José Eleuterio González. Universidad Autónoma de Nuevo León. Monterrey, Nuevo León; <sup>2</sup> Departamento de Patología Clínica. Hospital Universitario Dr. José Eleuterio González. Universidad Autónoma de Nuevo León. Monterrey, Nuevo León; <sup>3</sup> Servicios Integrales de Medicina Transfusional. Puebla, Puebla; <sup>4</sup> Centro de Hematología y Medicina Interna de Puebla, Clínica Ruiz. Puebla, Puebla

**Introducción:** La púrpura trombocitopénica trombótica (PTT) es una condición hematológica que puede ser fatal si no se detecta a tiempo. Se ha descrito una triada clínica "clásica" que incluye trombocitopenia, anemia hemolítica microangiopática y síntomas neurológicos. La fiebre y el daño renal pueden agregarse, completando así la pentada. Cuantificar la actividad de ADAMTS13 ayuda a confirmar el diagnóstico en pacientes con cuadro clínico sugestivo de PTT, pero no debe limitar el inicio del tratamiento.

**Objetivos:** Describir las manifestaciones clínicas al ingreso hospitalario y la evolución de los pacientes con PTT atendidos en dos centros hematológicos del país.

**Materiales y Métodos:** Se realizó un estudio retrospectivo y descriptivo de los pacientes diagnosticados con PTT del 2013 al 2017 en los servicios de hematología del Hospital Universitario en Monterrey y la Clínica Ruiz en Puebla. El diagnóstico de PTT se estableció al cumplir tres o más criterios clínicos de la pentada clásica durante el ingreso hospitalario sin otra causa aparente, y se confirmó al detectar disminución de ADAMTS13. La información se recolectó de los expedientes clínicos, incluyendo variables demográficas, comorbilidades, manifestaciones clínicas iniciales, hallazgos de laboratorio, tratamiento y evolución.

**Resultados:** Se incluyeron 21 pacientes con PTT, 15 mujeres (71.4%), con mediana de edad de 38 años (rango, 15-63). Los datos demográficos, comorbilidades y resultados de laboratorio se describen en la tabla 1. Las manifestaciones generales y neurológicas fueron las más comunes al ingreso (**Cuadro 2**), siendo la alteración del estado de alerta la más frecuente con 57.1%. La aparición de la triada clásica estuvo en 15 pacientes (71.4%) y

**Tabla 1. Características demográficas, de laboratorio y tratamiento en 21 pacientes con PTT**

	N, Mediana %, (rango)
Edad, años	38 (15-63)
Mujeres, N	15 71.4%
Comorbilidades, N <sup>a</sup>	12 57.1%
Tiempo de evolución al ingreso, días	1 (0.3-30)
Hemoglobina, g/dL	7.6 (4.5-11.8)
Hematocrito, %	22.9 (12-35)
Plaquetas/uL	5,340
Deshidrogenasa láctica, UI	11,000 (98,000)
Reticulocitos, %	12.4 (3.6-28.4)
Creatinina, mg/dL	0.9 (0.5-1.9)
Bilirrubina total, mg/dL	3.09 (1.2-9.8)
Bilirrubina indirecta, mg/dL	2.25 (1-8.6)
ADAMTS13, % <sup>b</sup>	0 (0-64.5)
Presencia de inhibidor ADAMTS13, N <sup>b</sup>	10 100%
Terapia con plasmaféresis, N	21 100%
<i>Tiempo del ingreso al inicio de plasmaféresis, días</i>	
<i>Sesiones de plasmaféresis</i>	7 (1-13)
Terapia con rituximab, N	15 71.4%
<i>Dosis administradas de rituximab</i>	4 (2-5)
Terapia con esteroides, N	4 19%
Terapia con bortezomib, N	1 4.8%
Progresión, N	4 19%
Seguimiento, días	164 (4-1461)
Defunciones, N	4 19%

<sup>a</sup>4 diabetes mellitus tipo 2 (DMT2) e hipertensión arterial; 1 DMT2 y cirrosis hepática; 1 DMT2; 1 tuberculosis en tratamiento; 1 cardiomegalia e hipotirodismo; 1 enfermedad vascular cerebral isquémica e hipotirodismo; 1 hipotirodismo; 1 pancreatitis biliar aguda; 1 síndrome convulsivo e hiperqueratosis.  
<sup>b</sup>Solo en 10 pacientes se obtuvo del expediente el resultado de la actividad de ADAMTS13 y la presencia de inhibidores.

**Tabla 2. Cuadro clínico al diagnóstico de PTT**

Manifestación clínica <sup>a</sup>	n	%
<b>Generales</b>	<b>18</b>	<b>85.7</b>
Ataque al estado general	7	33.3
Fiebre	7	33.3
Astenia o adinamia	8	38.1
Ictericia	6	28.6
<b>Neurológicas</b>	<b>18</b>	<b>85.7</b>
<i>Solo neurológicas menores (cefalea, desorientación, parestesias)</i>		
	4	19
<i>Solo neurológicas mayores (alteración del estado de alerta, alteraciones del habla, parálisis, crisis convulsivas)</i>		
<i>Neurológicas menores y mayores</i>	9	42.9
<b>Hemorrágicas</b>	<b>12</b>	<b>57.1</b>
Purpura cutánea	9	42.9
Gingivorragia	5	23.8
Sangrado transvaginal	3	14.3
<b>Renales y urinarias</b>	<b>6</b>	<b>28.6</b>
Falla renal	3	14.3
Coluria	3	14.3
<b>Gastrointestinales</b>	<b>10</b>	<b>47.6</b>
Nausea y vómito <sup>**</sup>	10	47.6
Dolor abdominal	3	14.3
Diarrea <sup>**</sup>	2	9.5
<b>Cardiorespiratorias</b>	<b>3</b>	<b>14.3</b>
Disnea de pequeños esfuerzos	3	14.3

<sup>a</sup>Los pacientes pudieron presentar más de un síntoma inicial, por lo que la suma de las frecuencias de cada manifestación no refleja la cantidad total de pacientes.

<sup>\*\*</sup>Un paciente presentó hematemesis y melena.

de ellos uno presentó la pentada completa (4.8%). En todos los pacientes se realizó plasmaféresis, con mediana de 7 sesiones (rango, 1-13). La mediana de tiempo del ingreso al inicio de la plasmaféresis fue de 2 días (rango, 0-5). En 15 pacientes (71.4%) se agregó rituximab 100 mg semanales con mediana de 4 aplicaciones (rango, 2-5). Cuatro pacientes (19%) no

obtuvieron respuesta y fallecieron por progresión. De los pacientes que alcanzaron remisión posterior al tratamiento, uno presentó recaída en dos ocasiones (día +152 y +324 del primer ingreso hospitalario).

**Conclusiones:** Las presentaciones iniciales más frecuentes en PTT fueron neurológicas. La presencia de la pentada clásica fue menor al 5%, por lo que la ausencia de fiebre o daño renal no debe excluir el diagnóstico. La sospecha clínica de la enfermedad en pacientes con estos síntomas puede evitar retrasos en el abordaje diagnóstico y terapéutico, mejorando su pronóstico.

### HTR0006 Respuesta y evolución en pacientes con púrpura trombocitopénica trombótica

Yubia María López Salvio,<sup>1</sup> Jesús Sahagún Anguiano,<sup>1</sup> Ivette Lenina Carrasco Martínez,<sup>1</sup> Cintia Valeria Mata Oranday,<sup>1</sup> Sandra Guzman Silahua,<sup>2</sup> Benjamín Rubio Jurado<sup>1,2,3</sup>  
<sup>1</sup> Departamento de Hematología. UMAE. HE. CMNO. IMSS; <sup>2</sup> Unidad de Investigación Biomédica UMAE. HE. CMNO. IMSS; <sup>3</sup> Extension, Consulting and Research Division. Universidad de Monterrey.

**Introducción:** La púrpura trombocitopénica trombótica (PTT), se caracteriza por un aumento de la agregación plaquetaria y la oclusión de arteriolas y capilares de la microcirculación, que se manifiesta por la presencia de anemia hemolítica microangiopática, trombocitopenia y daño a órgano blanco como falla renal, neurológica, cardíaca y gastrointestinal, además de deficiencia de ADAMTS-13. El diagnóstico temprano y tratamiento con recambio plasmático, esteroides y el inicio oportuno de Rituximab en los casos que se detecta una respuesta subóptima son importantes para reducir la morbilidad y mortalidad.

**Objetivos:** conocer la respuesta y evolución de los pacientes con

diagnóstico de púrpura trombocitopénica trombótica

**Materiales y Métodos:** Estudio retrospectivo. Se incluyeron pacientes del registro de egreso hospitalario con diagnóstico de PTT atendidos en el departamento de hematología. Se recabaron los datos clínico-demográficos y bioquímicos del expediente clínico.

**Resultados:** Se incluyeron 9 pacientes, 7 son femeninos (78%) y 2 masculinos (22%). Edad promedio 32 años, (20-61 años). Anemia hemolítica microangiopática y la trombocitopenia estuvieron presentes en el 100% de los casos. Con sintomatología neurológica en 8 pac. (89%): síntomas, cefalea y desorientación. Fiebre en 6 pac (67%). Falla renal 5 pac (56%). La pentada de Moschowitz completa en dos pac. (22.2%). Factor desencadenante asociado en 4 pac (44%): 2 relacionados a LES. Uno a inhibidores de la calcineurina y uno con pancreatitis/LES. Resultados de laboratorio. Hemoglobina 7.3g/dl promedio (5.8 a 9g/dL), Plaquetas 11 mil cel/uL promedio, (4-39 mil cel/uL). Esquistocitos promedio 6%. Bilirrubina indirecta promedio 3.47g/dl. DHL, promedio 6049 U/L. TP, TTPa y fibrinógeno dentro de parámetros normales. Dimero D promedio 4,353 mg/dl El PLASMIC score resultó de 6 puntos en la mayoría de pacientes, con probabilidad intermedia. Dos fallecieron dentro de las primeras 24 horas de su ingreso, (22%). Tratamiento consistió en metilprednisolona, plasmaféresis y rituximab. Recambios plasmáticos en 7 pacientes, 5.4 recambios en promedio para alcanzar respuesta. Rituximab en 7 pac., 375mg/m<sup>2</sup> x semana x 4 dosis. Días para alcanzar respuesta, promedio 14.5 días. Seguimiento global es de 14.5 meses y no se ha registrado ninguna recaída.

**Conclusiones:** En este grupo la PTT es frecuente en mujeres jóvenes y

en más de 50% de las ocasiones no se logra identificar una causa. El número de recambios plasmáticos necesarios para alcanzar la respuesta al tratamiento es similar al informado. Se requiere ser insistente en el tratamiento oportuno de este padecimiento, e identificar biomarcadores de riesgo para mejorar la mortalidad.

#### **HTR0007 Mutación PAI: desenlaces perinatales en el Instituto Nacional de Perinatología**

*Cintia María Sepúlveda Rivera, Samuel Vargas Trujillo, Virginia Medina Jiménez, Marco Julio Carlón Grajales, Alejandra Marcela Santiago Aguirre, Arturo Maximiliano Ruiz Beltrán*

Instituto Nacional de Perinatología

**Introducción:** El embarazo normal afecta los 3 componentes de la triada de Virchow; existe hipercoagulabilidad y disminución en el potencial fibrinolítico; estasis debido a compresión mecánica de la vena cava inferior y de las venas pélvicas por el útero grávido, así como un incremento en la capacitancia venosa debido a efectos hormonales aunado a lesión endotelial causada por otras comorbilidades que puedan presentarse como preeclampsia, diabetes mellitus, síndrome de anticuerpos antifosfolípido, etc. Lo anterior incrementa el riesgo de trombosis tanto en el embarazo como en el puerperio, siendo más frecuente en esta última etapa. La tasa de mortalidad anual para trombosis venosa periférica y tromboembolia pulmonar es del 6% y 12%. Esta entidad nosológica es multifactorial; se han descrito patologías contribuyentes como el síndrome de anticuerpos antifosfolípidos y otras trombofilias hereditarias dentro de las que se encuentran los polimorfismos del factor V de

Leiden G1691A, la protrombina G2021A, déficit de proteína C, S, antitrombina, etc. En las últimas décadas el papel contribuyente de mutaciones o polimorfismos de PAI-I ha sido controversial. En la actualidad cada vez es más frecuente la población de embarazadas con múltiples factores trombóticos, por lo que es menester identificar dichos factores de riesgo, así como la aplicación de medidas preventivas para evitar eventos trombóticos en las pacientes embarazadas.

**Objetivos:** Describir una serie de casos de 10 pacientes con mutación heterocigota del PAI que ingresaron al INPer para su control prenatal, así como describir los principales desenlaces perinatales de estas pacientes.

**Materiales y Métodos:** El presente trabajo consiste en un estudio observacional, transversal, descriptivo y retrospectivo que consta de una serie de casos compuesta por 10 pacientes que ingresaron al Instituto Nacional de Perinatología para control prenatal con diagnóstico de mutación heterocigota del PAI-1 en el año 2016.

**Resultados:** Tres de las pacientes tuvieron antecedente de trombosis previa al embarazo (una de ellas con antecedente de trombosis cerebral y 2 tromboembolia pulmonar) y dos presentaron trombosis durante el embarazo, es decir, el 41.6% de las pacientes estudiadas presentaron trombosis durante o previo al embarazo.

**Conclusiones:** El 60% contaba con antecedente de pérdida gestacional recurrente así como el 41.6% presentaron trombosis ya sea previa o durante el embarazo aunado a que las placentas en la gran mayoría de los casos presentaron datos de vasculopatía a nivel histopatológico. Los desenlaces perinatales fueron favorables gracias al abordaje multidisciplinario el cual es fundamental en estas pacientes.

#### **HTR0008 Tratamiento con rituximab en niños con trombocitopenia inmune primaria crónica**

*María Madia Corolla Salinas, Adriana Carolina Sandoval González, María Guadalupe González Villareal*

Departamento de Hematología Pediátrica. Unidad Médica de Alta Especialidad no. 25. Instituto Mexicano del Seguro Social. Monterrey, Nuevo León México

**Introducción:** La trombocitopenia inmune primaria (TIP) es la enfermedad hematológica inmune benigna más frecuente en los niños, sin embargo el 20% de los niños evolucionara de forma crónica, una opción terapéutica comprobada para los no respondedores a tratamiento farmacológico es la esplenectomía, pero se han utilizado otras alternativas como Rituximab.

**Objetivos:** Evaluar la evolución de los niños con TIP crónica tratados con rituximab.

**Materiales y Métodos:** Estudio observacional, retrospectivo, longitudinal, analítico. Se incluyeron pacientes menores de 14 años con diagnóstico de TIP crónica tratados en la UMAE 25, que no respondieron a terapia con esteroide, inmunoglobulina o danazol. Se administró rituximab a dosis de 375 mg/m<sup>2</sup> semanal por 4 dosis, con seguimiento de 1 años. Se analizaron las siguiente variables: sexo, edad, cuenta plaquetaria y eventos de sangrado.

**Resultados:** Se incluyeron 11 pacientes, el sexo femenino fue más frecuente (54.4%) con una edad media de 6 años. Previo al uso de rituximab la mediana de la cuenta plaquetaria fue 18,600 plaquetas, posterior al tratamiento con rituximab la mediana del conteo plaquetario fue de 87,370. Se reportó solo evento alérgico generalizado durante la administración

**Tabla 1. Características clínicas de pacientes pediátricos con Púrpura Trombocitopenia Inmune Primaria Crónica tratados con Rituximab en la UMAE #25 del IMSS en Monterrey, Nuevo León**

VARIABLES	Pacientes con PTI crónica (total 11 pacientes)
Edad (años)	6 (2-12)
Sexo	
Masculino	5 (45.4%)
Femenino	6 (54.5%)
Número de plaquetas al diagnóstico de PTI	11,250 (4000- 30,000)
Número de plaquetas previas al tratamiento con Rituximab	18,618 (6500-50,000)
Número de plaquetas posterior al tratamiento con Rituximab	87,370 (14,100-172,000)
Episodios de sangrado previos al tratamiento con Rituximab	1 (0-2)
Episodios de sangrado posterior al tratamiento con Rituximab	0 (0-0)

**Tabla 2. Respuesta plaquetaria y tiempo de mantenimiento de su respuesta posterior a la aplicación de Rituximab en pacientes pediátricos con Púrpura Trombocitopenia Inmunitaria Crónica en la UMAE #25 IMSS en Monterrey, Nuevo León.**

No de Paciente	RESPUESTA PLAQUETARIA			TIEMPO DE MANTENIMIENTO DE LA RESPUESTA POSTERIOR A RITUXIMAB		
	Respuesta Completa ( $\geq 150,000$ )	Respuesta parcial ( $\geq 50,000 - 150,000$ )	No respondedor ( $< 30,000$ )	< 6 meses	6 meses- 1 año	> 1 año
1		53000		4m		
2			27000			
3		140000			7 m	
4			14100			
5		117,000			6m	
6		89,000		3m		
7	150,000				10m	
8		60,000		3m		
9		95,660		2m		
10	172,000			2 m		
11		68,000			6m	

del Rituximab. La respuesta global con el uso de rituximab fue del 81% de estos, el 22.2% presento respuesta completa transitoria, 77% presento respuesta parcial, y 18% se clasificaron como 2 respondedores. No se presentaron eventos de sangrado posterior al uso del mismo en ninguno de los pacientes.

**Conclusiones:** El rituximab puede ser considerado como una alternativa segura previa a la esplenectomía, en niños y adolescentes con PTI crónica, ya que aumenta el conteo

plaquetario y disminuye los episodios de sangrado en niños con PTI crónica, sin embargo amerita un mayor número de pacientes y tiempo de seguimiento.

**HTR0009 Inversión del intrón 22 del gen del factor VIII: su relación con el desarrollo de inhibidores y sangrados en pacientes pediátricos con hemofilia a severa** María Madia Corolla Salinas,<sup>1</sup> Adriana Carolina Sandoval González,<sup>1</sup> María Guadalupe González Villarreal,<sup>1</sup> Luz María Sánchez Sánchez<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Departamento de Hematología Pediátrica. Unidad Médica de Alta Especialidad no. 25. Instituto Mexicano del Seguro Social. Monterrey, Nuevo León México; <sup>2</sup> Departamento de Pediatría. Unidad Médica de Alta Especialidad no. 25. Instituto Mexicano del Seguro Social. Monterrey, Nuevo León, México

**Introducción:** La hemofilia A es el segundo trastorno de coagulación hereditario más común a nivel mundial, con una incidencia aproximada de 1 en cada 5000 varones, presenta una herencia ligada al cromosoma X. El gen del factor VIII se encuentra localizado en Xq28, tiene 186 kb de largo y 26 exones. Las mutaciones descritas son en su mayoría reordenamientos, mutaciones puntuales, deleciones o inserciones y la inversión del intrón 22 origina el 40% de los casos de hemofilia A severa.

**Objetivos:** Determinar si la inversión del intrón 22 aumenta el desarrollo de inhibidores y sangrados en pediátricos con hemofilia A severa de la UMAE 25.

**Materiales y Métodos:** Estudio observacional, retrospectivo, transversal y analítico en 15 pacientes entre 0 y 18 años de hemofilia A severa con estudio genético para inversión del intrón 22, se dividieron en aquellos con inversión positiva y negativa, se determinó su influencia para desarrollar inhibidores y aumentar los sangrados, se analizaron las variables utilizando frecuencias absolutas con porcentaje y medias o medianas, chi cuadrada y T de student.

**Resultados:** Se evaluaron 15 pacientes de 0 a 18 años, con una mediana de edad de 8 años, se dividieron en dos grupos aquellos que presentaron inversión del intrón 22 positiva y los que presentaban dicha inversión negativa. De los pacientes con Inv. intrón 22 positiva el 30% presento inhibidores de alta



Tabla 1. Características clínicas y hematológicas de los pacientes con Hemofilia A severa de acuerdo si presentan o no inversión del intrón 22.

Total(n=15)	Inversión intrón 22		p=
	Inversión intrón 22 positivo (n=10)	Inversión intrón 22 negativo (n=5)	
Edad (años)	8.3 (4-14)	7.4 (3-14)	0.833
Presencia de inhibidores	3 (30%)	2 (40%)	0.711
No. de sangrados mes			
<3	8 (80%)	4 (80%)	1.000
≥3	2 (20%)	1 (20%)	
Artropatía			
No	4 (40%)	1 (20%)	0.528
1-2	4 (40%)	3 (60%)	
>3	2 (20%)	1 (20%)	
No. de hospitalizaciones			
No	3 (30%)	3 (60%)	0.280
1-5	6 (60%)	1 (20%)	
>5	1 (10%)	1 (20%)	
Sangrados graves	3 (30%)	2 (40%)	0.788

respuesta; el 20% de este grupo presento más de 3 sangrados al mes y requirió el 70% de los pacientes hospitalización en una ocasión y el 10% en más de 5 ocasiones y con un 30% de sangrados que ponían en riesgo la vida; en comparación con el grupo sin Inv. del intrón 22 donde estos pacientes solo presento el 20% inhibidores de alta respuesta, 20% de los pacientes presento más de 3 eventos de sangrado y el 40% había requerido hospitalización por sangrado que puso en peligro la vida en al menos una ocasión.

**Conclusiones:** En este estudio la presencia de la inversión del intrón 22 en los pacientes con hemofilia A severa no se correlaciona con el desarrollo de inhibidores, ni con los episodios de sangrado; sin embargo es una muestra pequeña por lo que consideramos amerita mayor seguimiento.

**HTR0010 ¿Cómo impacta la atención integral en la calidad de vida de los pacientes pediátricos con hemofilia?**

Laura Villarreal Martínez, Atenas Meléndez Aguirre, Ileana Velasco

Ruiz, Marcela Cantú Moreno, Sulia Eloísa Pope Salazar, Marbely Quiroga Treviño, Domingo Garay Mendoza, José Ángel Garza Cantú, Marisol Ibarra Ramírez, Óscar González Llano, David Gómez Almaguer

Servicio de Hematología, Hospital Universitario Dr. José Eleuterio González

**Introducción:** Recientemente, la calidad de vida se ha incluido como un marcador de efectividad del tratamiento en pacientes pediátricos con enfermedades crónicas como la hemofilia. Además de considerar la funcionalidad, deben tratarse como una entidad biopsicosocial desde un enfoque multidisciplinario. Para obtener una medición objetiva y reproducible de la calidad de vida, en los últimos años algunas escalas han sido validadas internacionalmente como EQ-5D o SF-36; específicamente, para hemofilia existe Haemo-QoL y CHO-KLAT.

**Objetivos:** Determinar el impacto de la atención integral sobre la

calidad de vida de los pacientes pediátricos con hemofilia.

**Materiales y Métodos:** La encuesta Haemo-QoL se aplicó a pacientes que asistieron a todas las citas en la clínica de hemofilia del Hospital Universitario Dr. José Eleuterio González en dos tiempos; al inicio y doce meses después. Los puntajes fueron evaluados y calificados de 0 a 100, donde un puntaje más alto significa una menor calidad de vida. Ambos resultados se compararon mediante el programa SPSS Versión 22.

**Resultados:** El tamaño de la muestra inicial fue de 13 pacientes, sin embargo, solo 12 completaron el estudio. Se observó una diferencia significativa en el puntaje general que incluye determinantes sociodemográficos, psicosociales y médicos en las diversas áreas que conforman la calidad de vida (p = 0.008). Así mismo, se encontró una mejor puntuación en el número de hemorragias después de un año de seguimiento (p = 0.005), mejores relaciones familiares (p = 0.042) y la percepción de salud de los pacientes (p = 0.02).

**Conclusiones:** El impacto en la calidad de vida de los pacientes pediátricos con hemofilia que recibieron atención integral en nuestra clínica fue favorable y observable en un año de seguimiento. El área de oportunidad en la cual sería ideal perfeccionar las estrategias aplicadas por el equipo corresponde a la de autoestima durante la transición a la adolescencia. Estos resultados apoyan la efectividad del tratamiento multidisciplinario como el estándar de oro en el cuidado de los pacientes con enfermedades crónicas, en este caso la hemofilia, y se debe considerar en todos los centros de tratamiento.

**HTR0011 Fisiopatología del tromboembolismo venoso en mujeres con cáncer de ovario**



Javier López Salazar, Rosario Villa Márquez, Laura-Alejandra Ramírez Tirado, Nora Margarita de Jesús Gómez Contreras, Elvira Villa Ramírez, Dolores Gallardo Rincón, Gabriela Nora Cesarman Maus  
 Instituto Nacional de Cancerología

**Introducción:** Los pacientes con cáncer tienen mayor riesgo de desarrollar tromboembolismo venoso (TEV). Además de los factores de riesgo comunes que incluyen cirugía, reposo prolongado, quimioterapia, radioterapia y uso de catéteres venosos centrales (CVC), se han descrito causas específicas a distintos orígenes tumorales. La relación entre trombosis y la expresión de factor tisular (FT) en la membrana de las células malignas de cáncer de páncreas o bien de podoplanina en glioblastoma multiforme está bien establecida. En mujeres con cáncer de ovario un artículo reciente de Hisada y Mackman (Blood 2017: blood-2017-03-743211) sugiere que la trombosis podría deberse a la expresión de IL-6 por células neoplásicas que induce secreción de trombotocina en hígado, provocando trombocitosis y aumento en el riesgo de trombosis.

**Objetivos:** Valorar si la trombocitosis y/o la leucocitosis son factores de riesgo de trombosis en cáncer de

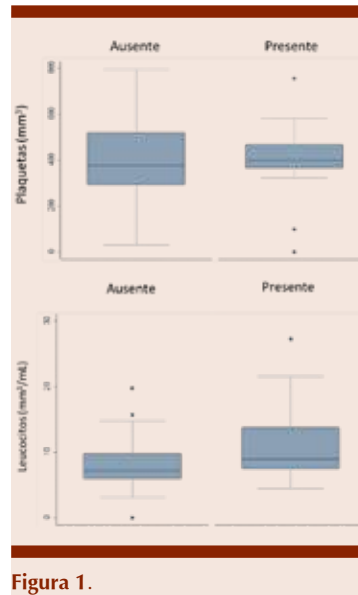


Figura 1.

ovario ya que no existen estudios al respecto.

**Materiales y Métodos:** Llevamos a cabo un estudio retrospectivo de 119 mujeres consecutivas con cáncer epitelial de ovario tratadas en el INCan entre enero 2015 y febrero 2017 con revisión de expedientes y estudios de imagen se documentó la biometría hemática previa a tratamiento oncológico y a cirugía para valorar los criterios pronósticos de Khorana. Se localizaron a las pacientes o a sus familiares para

corroborar información clínica y de laboratorio.

**Resultados:** Al INCan acudieron 119 mujeres con cáncer epitelial de ovario. Las pacientes se siguieron hasta el fallecimiento o bien por un periodo mayor a 6 meses. El promedio de edad fue de 53 años. Se detectaron 13 pacientes con TEV: 9 con TVP aislada, 3 con TEP aislada, 4 con TEP y TVP y 1 con TVP/TEP y trombosis asociada a CVC. Todas las pacientes con TEV se encontraban en estadio III o IV, de estas mujeres 4 (23.5%) desarrollaron trombosis asociada a quimioterapia, 4 (23.5%) a hospitalización o reposo prolongado en casa y 5 (29.4%) a cirugía. La media de plaquetas en mujeres con o sin trombosis no fue significativamente diferente (403 vs. 398,  $p = 0.911$ ). No obstante, la diferencia en la media de leucocitos si fue mayor en los pacientes que presentaron trombosis (7.9 vs. 10.8,  $p = 0.003$ ).

**Conclusiones:** La trombocitosis no parece estar asociada a trombosis en mujeres con cáncer de ovario, sin embargo es interesante que la leucocitosis antes de recibir tratamiento oncológico si es un factor de riesgo para TEV. Estos resultados sugieren una teoría alterna de TEV en cáncer de ovario.

	Trombosis		Valor p
	Ausente n=102	Presente n=17	
<b>No. Plaquetas/mm<sup>3</sup></b>			
Media (±Desv. Std.)	403.4 (15.6)	398.8 (41.0)	0.911
Mediana (p25-p75)	378 (292 - 520)	398 (366 - 466)	0.793
<b>No. Plaquetas (Mediana)</b>			
<379/mm <sup>3</sup>	52.0 (53/102)	47.1 (8/17)	
≥379/mm <sup>3</sup>	48.0 (49/102)	52.9 (9/17)	0.734
<b>No. Leucocitos mm<sup>3</sup>/mL</b>			
Media (±Desv. Std.)	7.9 (3.0)	10.8 (1.5)	0.003
Mediana (p25-p75)	7.1 (5.9 - 9.7)	8.9 (7.5 - 13.7)	0.033
<b>No. Leucocitos (mediana)</b>			
<7.34 mm <sup>3</sup> /mL	55.0 (56/102)	23.5 (4/17)	
≥ 7.34 mm <sup>3</sup> /mL	45.0 (46/100)	76.5 (13/17)	0.016

#### HTR0013 Inducción a la tolerancia inmune en pacientes hemofílicos con inhibidores: experiencia de su eficacia en nuestro medio

José Eduardo Mares Gil, Cynthia Anahí Salinas Silva, Emma Lizeth Estrada Rivera, Sulia Eloísa Pope Salazar, Marbely Quiroga Treviño, Yahaira Valentine Jiménez Antolínez, Oscar González Llano, David Gómez Almaguer, Laura Villarreal Martínez

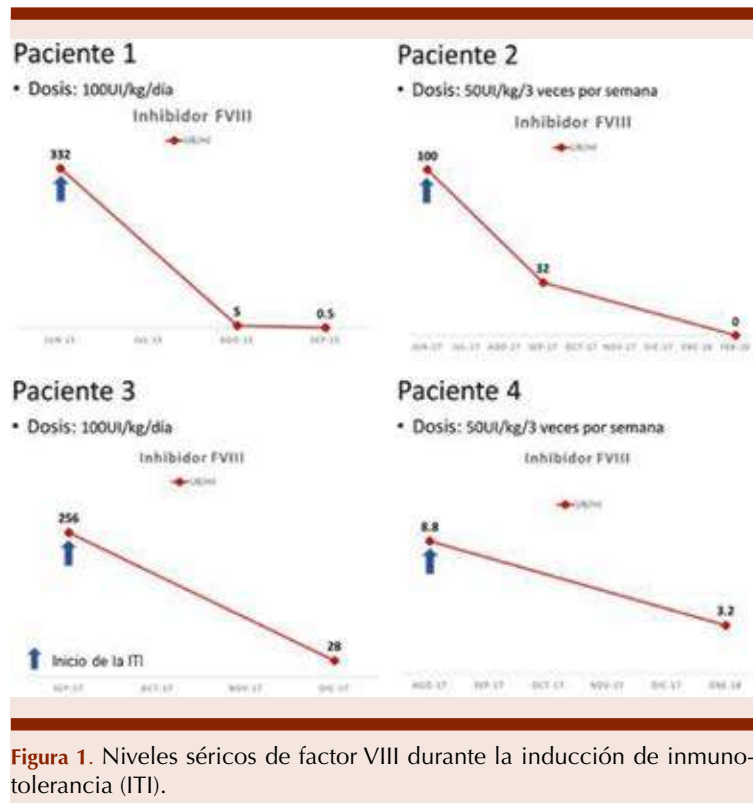
Servicio de Hematología, Hospital Universitario Dr. José Eleuterio González

**Introducción:** La complicación más grave y frecuente de los pacientes con hemofilia A severa en tratamiento es el desarrollo de IgG (inhibidor) contra el factor VIII (FVIII) administrado, lo que aumenta la morbilidad y costo del tratamiento. La única estrategia a largo plazo y que erradica estos inhibidores, es la inducción a la tolerancia inmune (ITI) que consiste en infundir dosis altas de factor VIII con o sin agentes inmunosupresores. Sin embargo, debido a su alto costo es complicado realizarla en países de desarrollo.

**Objetivos:** Describir la respuesta a la inducción de la tolerancia inmune en nuestro centro para el tratamiento de hemofilia A severa que desarrolla inhibidores contra FVIII.

**Materiales y Métodos:** Es un estudio retrospectivo de pacientes pediátricos diagnosticados con hemofilia A severa con inhibidor de alta de respuesta del FVIII tratados con ITI pertenecientes a la Clínica de Hemofilia del Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González” en el periodo de enero 2016 a febrero 2018. Se recabaron los datos de pico histórico y controles del inhibidor FVIII, se determinó el riesgo y en base a esto se asignó la dosis de ITI, la duración dependió de la respuesta. Los pacientes con riesgo alto fueron tratados con FVIII de derivado plasmático con dosis de 100 UI/kg/día y los de riesgo bajo con dosis de 50 UI/kg/3 veces por semana.

**Resultados:** Actualmente en nuestro centro hay 40 pacientes diagnosticados con Hemofilia A de los cuales 6 (14%) han desarrollado inhibidor contra FVIII, todos con alta respuesta. Uno de ellos cambió de institución permaneciendo 5 pacientes, de ellos, 4 han recibido ITI, 2 de riesgo alto y 2 de riesgo bajo (50 vs 50%). La media del pico



**Figura 1.** Niveles séricos de factor VIII durante la inducción de inmunotolerancia (ITI).

histórico y controles del inhibidor FVIII en los de riesgo alto es de 294 UB/ml y 54.4 UB/ml en los de riesgo bajo. La mitad de los pacientes lograron tolerancia completa en una media de 6.5 meses. La otra mitad continúa en ITI con buena respuesta.

**Conclusiones:** La respuesta a la ITI ha sido satisfactoria en todos los pacientes, sin importar su riesgo, en un periodo de 6.5 meses. Demostrando que en nuestro medio es una opción factible y efectiva para tratar pacientes con hemofilia A con inhibidores de FVIII. Es importante considerar los factores pronóstico al determinar la dosis de la ITI para erradicar el inhibidor con el objetivo de disminuir costos en el tratamiento de hemofilia.

**HTR0015 Los calcio antagonistas disminuyen la concentración de micropartículas en pacientes con síndrome coronario agudo**

*Brandon Morales Pineda, Jean Christian Daniel Lamothe Flores, Orlando Guerra Malacara, Saúl Hernández Aguilar, Daniela Reyes Munguía, Martha Isabel Arroyo Franco, Lilian Miguel Córdova Caraveo, Anna Valeria De la Peña Dueñas, Aurora De la Peña Díaz*  
 Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez

**Introducción:** Las micropartículas o vesículas extracelulares (MPs) regulan la hemostasia principalmente por dos mecanismos: 1) la transmisión horizontal de moduladores de la expresión genética (miRNA) y 2) por los componentes de la superficie de

sus membranas. La concentración de MPs es proporcional a su efecto regulador hemostático; es por esto, que la disminución de la concentración puede ser un factor importante en la incidencia, gravedad y pronóstico de los pacientes con síndrome coronario agudo (SCA), como varios autores lo han manifestado. También se ha descrito el efecto de antihipertensivos en la génesis de microvesículas extracelulares, en particular antagonistas del receptor de angiotensina (ARA) e inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA)

**Objetivos:** Determinar el efecto de los calcio antagonistas en la concentración plasmática de MPs en pacientes con síndrome coronario agudo.

**Materiales y Métodos:** Estudio observacional retrospectivo. Se incluyeron 86 pacientes con SICA que participaron en el proyecto FIMICOR (Fibrinolytic Microparticles in Coronary Syndrome), los cuales tomaban o no calcio antagonistas, según datos registrados en el expediente clínico. El análisis estadístico se realizó con el programa SPSS. En el estudio FIMICOR la determinación de MPs se realiza según se muestra en la **Figura 1**.

**Resultados:** La media de concentración de MPs de los pacientes bajo tratamiento o no con calcio antagonistas es de:  $124.69 \pm ES = 19.948$  y  $254.64 \pm ES = 21.677$ ,  $p < 0.05$ , respectivamente, según se muestra en la **Figura 2**.

**Conclusiones:** Los calcio antagonistas inducen disminución estadísticamente significativa de la concentración de MPs plasmáticas en enfermos con SICA. Este efecto puede ser secundario a la disminución de la cifras de la tensión arterial como lo observado con el tratamiento hipertensivo basado en IECA y ARA.

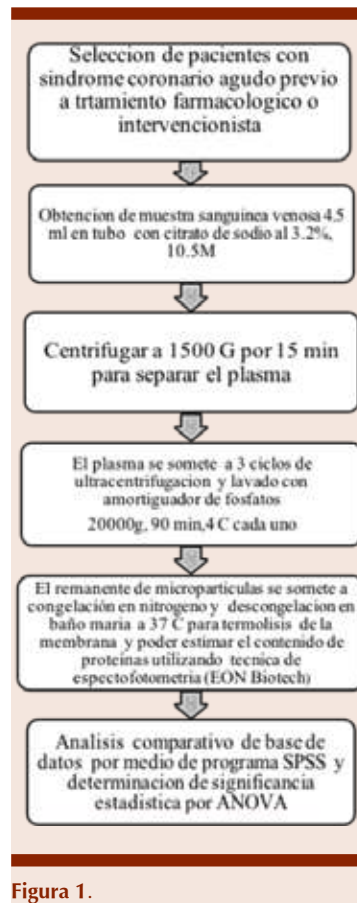


Figura 1.

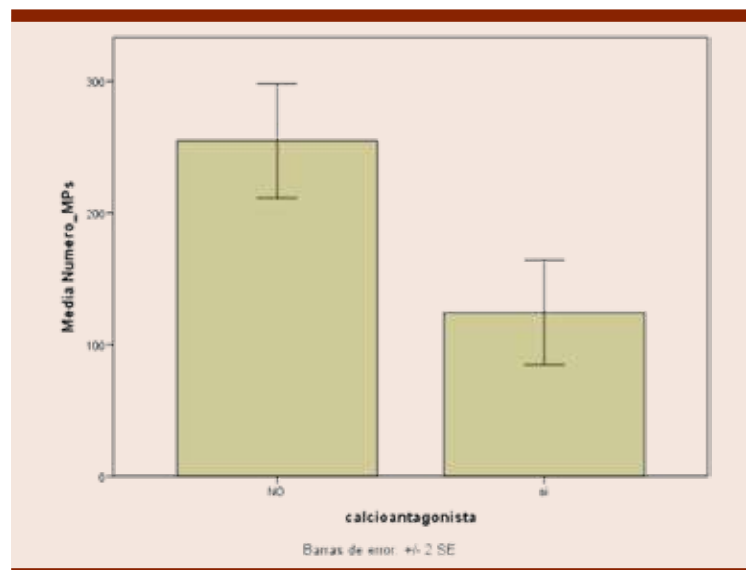


Figura 2.

### HTR0016 Incremento de dímero D y depósito valvular aórtico de calcio en pacientes mayores de 40 años

Saúl Hernández Aguilar, Brandon Morales Pineda, Jean Christian Daniel Lamothe Flores, Daniela Reyes Munguía, Lilian Miguel Córdova Caraveo, Martha Isabel Arroyo Franco, Orlando Guerra Malacara, Aurora de la Peña Díaz

Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez

**Introducción:** El dímero D es el principal producto de la fragmentación de la fibrina por la plasmina. Se ha descrito que los depósitos de calcio se asocian con la inestabilidad de la placa aterosclerótica, hecho que se refleja en el incremento de la concentración plasmática de DD.

**Objetivos:** Determinar la concentración de DD y depósito de calcio en pacientes con recambio valvular aórtico mayores de 40 años de edad.

**Materiales y Métodos:** Estudio ciego, de corte transversal. Se contemplan 75 pacientes con

estenosis aórtica, que dieron su consentimiento informado para el estudio, a los cuáles se les realizó un recambio valvular primario en el Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez. La muestra sanguínea se obtuvo previo a la cirugía en citrato de sodio al 0.109 M. El plasma se obtuvo por centrifugación y congeló hasta la determinación de DD por método de ELISA, con reactivo RayBioHuman D-dimer, según las indicaciones sugeridas por el fabricante. Por otro lado, las muestras valvulares se preservaron en formaldehído y se secaron a temperatura ambiente durante 24-48 horas; Se colocaron en portaobjetos cubiertos con grafito y se estudiaron bajo microscopía electrónica (Japanese Electronic and Optical Laboratory, Model JEOL JXA8900-R). Las imágenes fueron obtenidas a una resolución 1024 x 1024 píxeles. Posteriormente se procesaron con el software IMAGEJ-PROPLUS 4.1. Finalmente, se determinó una correlación de Spearman entre los niveles de DD séricos y depósitos de calcio valvular con el programa IBM SPSS 22.

**Resultados:** Se observa una correlación positiva  $R = 0.321$   $p < 0.05$  entre los depósitos valvulares de calcio y la concentración de DD en los pacientes mayores de 40 años. No así en los menores de 40 años.

**Cuadro 1.**

**Conclusiones:** El DD es un biomarcador que refleja la posible tendencia protrombótica que se ha reportado en pacientes con estenosis aórtica secundaria a calcificación valvular.

Cuadro 1. Resumen del modelo<sup>a</sup>

Modelo	R	R cuadrado	R cuadrado ajustado	Error estándar de la estimación
1	.321 <sup>b</sup>	0.103	.103	2 .83

<sup>a</sup> Edad por década = mayor 40  
<sup>b</sup> Predictores: (Constante), Ca<sup>2+</sup>

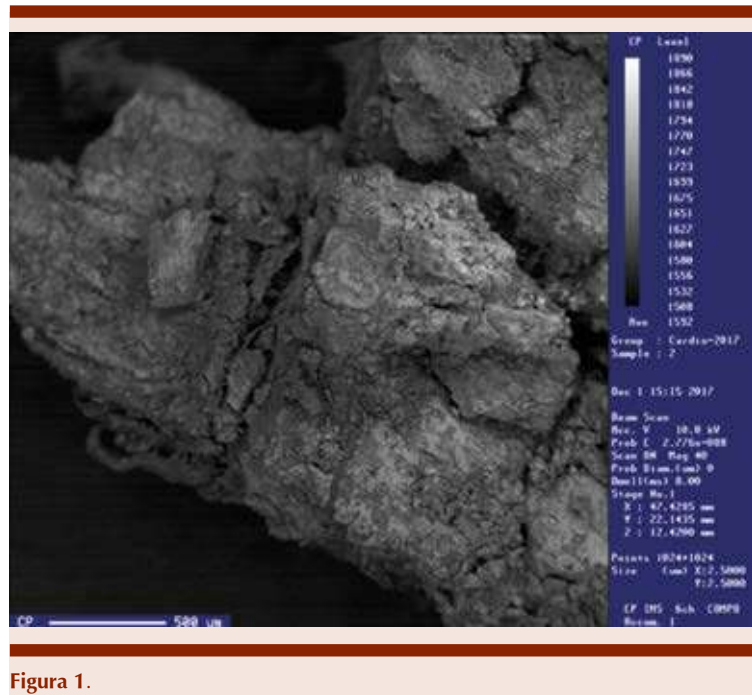


Figura 1.

**HTR0017 Experiencia en profilaxis con factor VIII liofilizado en hemofilia clásica: 2013-2018**

Carlos Roberto Best Aguilera, Alicia Elizabeth Guzmán Hernández, Natalia Elizabeth Padilla Durón, Melani Irais Otañez Arce, Oscar Rodrigo Gómez Vázquez, Elva Gabriela García Estrada, Laura Adriana Rivera Mendoza

Hospital General de Occidente

**Introducción:** La artropatía hemofílica constituye una causa importante de incapacidad, para el desarrollo de las actividades cotidianas en la hemofilia. Una meta importante es prevenir el deterioro

funcional en esta condición y para ello la terapia profiláctica con factor VIII/liofilizado administrado dos o tres veces por semana a resultado una alternativa de tratamiento. No obstante se ha informado hasta 32% de emergencia de inhibidores clínicamente significativos en este contexto. Aquí se informa nuestra experiencia en un grupo de pacientes con hemofilia clásica que reciben profilaxis primaria y secundaria

**Objetivos:** Evaluar la efectividad de la profilaxis primaria/secundaria en hemofilia clásica y la emergencia de inhibidores asociados a este tratamiento

**Materiales y Métodos:** Se hizo un estudio descriptivo, retrospectivo de 18 pacientes con hemofilia clásica con un promedio de actividad del FVIII 1.52% y una mediana de 87.5 meses de tratamiento, fueron sometidos a profilaxis con factor VIII liofilizado, con una pauta de 52.5 u/kg promedio, dividida en un promedio de 2.33 veces por semana.



Se registró al inicio del programa de tratamiento el estatus articular y el historial de episodios de sangrado. A lo largo del estudio se registraron el número y sitio de los episodios de sangrado y se evaluó la condición articular. Se evaluó de forma inicial y durante la profilaxis el estatus de inhibidores del factor VIII

**Resultados:** La mediana de edad es de 9 años. Pacientes con hemofilia A severa 14, Moderada 3, Leve 1. El promedio de episodios de sangrado pre profilaxis 4.5 (los registrados), el promedio de sangrados durante los 5 años de profilaxis es 18.9 episodios, con promedio de eventos de sangrado articular en un año 6.3 y de cualquier tipo de sangrado diferente al articular 2.8. El promedio articulaciones afectadas es de 1.2, de estas las articulaciones más frecuentemente afectadas fueron codo derecho, tobillo derecho y rodilla izquierda. Se observó la presencia de inhibidores antes del inicio de la profilaxis en 5% (n = 1) y durante el tratamiento 10% (n=2)

**Conclusiones:** Nuestra experiencia sugiere que la profilaxis en pacientes con hemofilia A grave o comportamiento clínico severo, es una estrategia segura y eficaz, incluso en pacientes con presencia de inhibidores del FVIII. No obstante es importante un seguimiento a largo plazo y una cohorte más amplia para aclarar algunos aspectos aun no resueltos de la terapia profiláctica.

#### **HTR0018 Periodos de riesgo de tromboembolismo venoso en mujeres con cáncer cervicouterino localmente avanzado**

*Gabriela Cesarman Maus, Ángel Priego Ranero, David Isla Ortiz, Elvira Cortés Ramírez*  
 Instituto Nacional de Cancerología

**Introducción:** El tromboembolismo venoso (TEV) que incluye trombosis venosa profunda (TVP)

y tromboembolia pulmonar (TEP) es una complicación frecuente en individuos con cáncer y se asocia a un incremento en la morbimortalidad. Específicamente en pacientes con cáncer cervicouterino (CaCu), la incidencia de TEV en estadios localmente avanzados (IB2-IVA) es elevada, con reportes de hasta 17%. Los principales factores de riesgo son compresión local por actividad tumoral y tratamiento antineoplásico. En el INCan el tratamiento de CaCu localmente avanzado consiste en radioterapia externa a pelvis con quimioterapia como radio-sensibilizador concomitantes, seguidas de braquiterapia de alta tasa (25 Gy.) o baja tasa (35Gy) (QT-RTc/BT).

**Objetivos:** El objetivo fue determinar si en mujeres con CaCu existe un periodo limitado de tiempo en el cual el riesgo de desarrollar TEV sea suficientemente elevado como para proponer un estudio posterior de profilaxis primaria.

**Materiales y Métodos:** Se estudiaron de manera retrospectiva 308 mujeres consecutivas con CaCu localmente avanzado al diagnóstico entre enero 2015 y diciembre 2016. Por otra parte se estudiaron los expedientes de 62 pacientes consecutivas con CaCu localmente avanzado y TEV (corroborado por imagen), atendidas entre 2014 al 2017 en la Clínica de Cáncer y Trombosis del INCan, con el objetivo de determinar el momento de presentación de TVP en relación a QT-RTc/BT.

**Resultados:** De las 308 mujeres, 30 (9.7%) presentaron TVP, 18 (5.8%) durante QT-RTc/BT más 4 meses post-BT. No encontramos relación entre trombosis y baja vs alta tasa de BT. De las mujeres que desarrollan TEV 94% ocurrieron en estadios IIA-IVA.

**Conclusiones:** Encontramos que es posible definir un período acotado de tiempo (6 meses +/- 23 días) en el que 5.8% de las mujeres desarrollan

TEV. Con ésta información proponemos un estudio prospectivo de tromboprolifaxis primaria limitada a éste periodo y a estadios IIA2-IVA.

#### **HTR0019 Manejo de trombocitopenia inmune persistente con oseltamivir**

*Paola Santana Hernández, Perla Rocío Colunga Pedraza, Andrés Gómez de León, Diana Edith García Camarillo, César Homero Gutiérrez Aguirre, David Gómez Almaguer, Luz del Carmen Tarín Arzaga, Oscar Octavio Márquez Pinedo, César Octaviano Pezina Cantú, Olga Graciela Cantú Rodríguez*

Hospital Universitario José Eleuterio González

**Introducción:** El manejo de primera línea para trombocitopenia inmune es con corticoesteroides, alcanzando respuestas en el 50 al 90% de los casos, sin embargo, esta respuesta únicamente se mantiene en el 10 al 30%. Como segunda línea se incluyen rituximab, agonistas del receptor de trombopoyetina y esplenectomía, los cuales conllevan alto costo y/o necesidad de administraciones prolongadas. Uno de los mecanismos normales de destrucción plaquetaria es por los receptores de Aswell-Morell en el hepatocito, que reconocen la b galactosa que queda expuesta en plaquetas viejas al perder su ácido siálico. Oseltamivir es un medicamento utilizado en influenza cuyo mecanismo de acción es inhibir a la sialidasa. A manera de hallazgo se encontró que pacientes con antecedente de trombocitopenia inmune crónica que recibían tratamiento con oseltamivir, presentaban recuperación "espontánea" de las plaquetas.

**Objetivos:** Demostrar la efectividad de oseltamivir como una opción terapéutica en pacientes con trombocitopenia inmune persistente, crónica o refractaria.



**Materiales y Métodos:** Se incluyeron pacientes con diagnóstico de trombocitopenia inmune persistente, que cuentan con pruebas de *H. pylori*, VIH, hepatitis B y C, anticuerpos antinucleares y anticoagulante lúpico negativos, con falla a 3 terapias previas (dexametasona, danazol, rituximab a dosis bajas) y que persisten con menos de 50 000 plaquetas por más de 3 meses. El tratamiento consistió en oseltamivir 75 mg cada 12 horas por 5 días. Evaluamos con biometría hemática (BH) de forma semanal las primeras 4 semanas y posteriormente de forma mensual por 6 meses. Documentamos el tiempo en alcanzar respuesta y la capacidad de mantenerla.

**Resultados:** Describimos de forma preliminar los resultados en 4 pacientes incluidos a la fecha. Media de plaquetas al inicio del tratamiento 25 k/ $\mu$ L (rango 10-49 k/ $\mu$ L). De los tres que se pudieron evaluar a la tercera semana el 100% logró respuesta parcial (RP), no se obtuvo ninguna respuesta completa. La respuesta por BH se pierde en la evaluación del segundo mes, sin embargo, persiste en conteo manual por presencia de macroplaquetas. El mayor seguimiento al momento es de 5 meses, cuya paciente presenta el doble de plaquetas que al inicio del tratamiento y más de 100 000 plaquetas por conteo manual. No se documentó ningún efecto adverso.

**Conclusiones:** Aunque al momento no se han presentado respuestas completas, el uso de oseltamivir parece una opción interesante para pacientes en centros con recursos limitados, ya que todos los pacientes logran aumentar al doble su cifra plaquetaria y mantenerlo al menos por conteo manual.

**HTR0020 Uso de rituximab como terapia de primera línea en pacientes con púrpura trombocitopénica trombótica**

Juan Antonio Flores Jiménez, Dante Vega Cortés, Karen Griselda Tovar Rojas, Ernesto Isahí Silva Franco, Evelyn Guadalupe Muñoz De la Vega, Larissa Lizbeth Lomelí Camarena, Rubí Yuritzy López Fuerte, Patricia Elena Calderón Santos Hospital Civil de Guadalajara Dr. Juan I. Menchaca

**Introducción:** La púrpura trombocitopénica trombótica (PTT) es una síndrome raro y potencialmente mortal, considerado una emergencia hematológica ya que a pesar del tratamiento la mortalidad oscila entre 10 y 20%. La base del tratamiento es la realización de plasmaféresis, asociada al uso de corticoides. El uso de Rituximab ha mostrado buenos resultados como tratamiento de segunda línea en pacientes con PTT refractaria, sin embargo, su uso como terapia de primera línea no está bien documentado.

**Objetivos:** Describir la terapéutica empleada en pacientes diagnosticados con PTT en el periodo de enero de 2010 a diciembre de 2017 en el Hospital Civil de Guadalajara Dr. Juan I Menchaca.

**Materiales y Métodos:** Se realizó un estudio retrospectivo y descriptivo en el cual se incluyeron 7 pacientes con diagnóstico de PTT, en el periodo comprendido de enero de 2010 a diciembre de 2017. Se analizó la edad de presentación, tratamiento aplicado, respuesta al tratamiento y mortalidad observada.

**Resultados:** Se incluyeron 7 pacientes con diagnóstico de PTT en el periodo de enero de 2010 a diciembre de 2017, de los cuales 4 pacientes (57.1%) fueron del sexo femenino y tres pacientes (42.85%) del sexo masculino, la edad de presentación fue de 18 a 60 años, con una media de 38 años + 19.03. En estos pacientes el tratamiento inicial fue con corticoides (dexametasona 8 mg IV cada 8 h o metilpredniso-

lona 1 gr IV), plasmaféresis en un total de 1 a 8 sesiones y rituximab semanal a dosis de 100 mg por cuatro dosis, asociándose ácido fólico o ácido folínico en todos los casos. Uno de los pacientes presentó PTT refractaria, recibiendo tratamiento con corticoides, rituximab y 8 sesiones de plasmaféresis, sin embargo debido a la falta de respuesta se decide aplicación de vincristina, ciclofosfamida con la posterior remisión del cuadro. La mortalidad presentada fue del 42.85%.

**Conclusiones:** En nuestra experiencia, el uso de corticoides, plasmaféresis y rituximab a dosis de 100 mg semanal por cuatro dosis ha mostrado excelentes resultados en el manejo de pacientes con PTT. Cuando se presentan casos refractarios al tratamiento con dosis altas de corticoides, plasmaféresis y rituximab existen terapias alternativas a considerar, como lo son la esplenectomía o el uso de inmunosupresores potentes como ciclofosfamida, vincristina y ciclosporina, que actualmente representan opciones terapéuticas con resultados favorables.

**HTR0021 Determinación de los polimorfismos C677T de la enzima MTHFR, G20210A de la protrombina y T833C de la citostacionina-beta-sintasa en pacientes con enfermedad de Legg-Calvé-Perthes**

César Zavala Hernández,<sup>1</sup> Edgar Hernández Zamora,<sup>1</sup> Elba Reyes Maldonado,<sup>2</sup> Erika Rosales Cruz,<sup>2</sup> Leonora Casas Ávila,<sup>1</sup> José Guillermo Buendía Pazaran,<sup>2</sup> Armando O Rodríguez Olivas<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Instituto Nacional de Rehabilitación; <sup>2</sup> Escuela Nacional de Ciencias Biológicas IPN

**Introducción:** La enfermedad de Legg-Calvé-Perthes (LCP), es una osteonecrosis avascular idiopática de la cabeza femoral, debida a

la interrupción del flujo sanguíneo; se clasifica como una enfermedad rara. Se presenta en niños de 4-9 años de edad, su etiología es desconocida, aunque se han descrito asociaciones con: trombofilia y/o anomalías de la coagulación. Los polimorfismos: MTHFR C677T y CBS T833C, están implicados en el metabolismo de homocisteína (Hcy), aminoácido relacionado con enfermedades vaso-occlusivas

**Objetivos:** Cuantificar la actividad de FI, FII, PC, PS, AT y Hcy; así como determinar la frecuencia genotípica y alélica de los polimorfismos, MTHFR C677T, PT G20210A y CBS T833C, en pacientes con enfermedad de LCP y controles.

**Materiales y Métodos:** Se captaron un total de 18 pacientes y 27 controles sanos. De cada participante, se tomó una muestra de sangre venosa en tubos con EDTA y citrato de sodio. Se separó el plasma de los tubos de citrato de sodio para determinar la actividad de los factores hemostáticos FI, FII, PS, PC por método coagulométrico y Hcy por método turbidimétrico. Del tubo con EDTA, se separaron los leucocitos de donde se obtuvo el DNA por el método salino-GR, para la exploración de los polimorfismos MTHFR C677T, PT G20210A y CBS T833C, mediante PCR-tiempo real.

**Resultados:** Se encontró una tendencia a disminuir la concentración de FI y actividad de AT en los pacientes en comparación con los controles, sin embargo, esta disminución está dentro de los rangos normales de cada proteína. La determinación de Hcy entre grupos mostró diferencia significativa. Este aumento de Hcy se asoció con la enfermedad de LCP. La exploración del polimorfismo T833C de la CBS se encontró presente el genotipo silvestre (T/T) en ambos grupos. El genotipo mutante del polimorfismo G20210A de la PT se encontró en 3% en los controles y 100% la

forma silvestre en pacientes. En cuanto al genotipo heterocigoto C677T de la MTHFR se encontró con mayor frecuencia en los dos grupos; la forma mutante de este polimorfismo, no se asoció con la enfermedad de LCP.

**Conclusiones:** La enfermedad de LCP se asoció con el aumento de Hcy, sin embargo no hubo asociación alguna con la presencia de polimorfismos relacionados con trombofilia, proteínas procoagulantes y anticoagulantes naturales, con el desarrollo de la enfermedad.

#### **HTR0022 Evaluación del equipo de coagulación Cobas-t411 versus método de referencia.**

#### **Concordancia de pruebas de tiempo de protrombina, tiempo de tromboplastina parcial activado, tiempo de trombina y fibrinógeno (Fg), en pacientes con tratamiento anticoagulante**

*Evelyn Cortina de la Rosa, Alejandro Ramírez Hernández, María Oliva Romero Arroyo, Magdalena Salcedo Hernández, Karen Cortés Cortés, Andrés Cruz Meléndez, Flavio Adrián Grimaldo Gómez, Raúl Izaguirre Ávila, Ángel Arrieta Alvarado*  
 Instituto Nacional de Cardiología  
 Ignacio Chávez

**Introducción:** En el laboratorio clínico es necesario asegurar que los resultados que se entregan al médico sean confiables para que la evaluación del paciente y la toma de decisiones se sustenten dentro de un margen de seguridad adecuado. Los equipos que se utilizan en los laboratorios de análisis clínicos, deben cubrir características de desempeño generales y las especificaciones que apliquen al tipo de análisis del que se trate, para lo cual existen protocolos estandarizados. La introducción de nuevos sistemas tecnológicos requiere de su comparación contra sistemas conocidos o de experiencia probada.

**Objetivos:** Evaluación del desempeño del equipo Cobas®-t411 coagulation analyzer de Roche, comparado con el equipo BCS-XP® de Siemens (método de referencia) en cuatro pruebas de escrutinio básico en el laboratorio de coagulación: tiempo de protrombina (TP), tiempo de tromboplastina parcial activado (TTPa), tiempo de trombina (TT) y fibrinógeno (Fg).

**Materiales y Métodos:** En 210 muestras frescas de plasmas provenientes de enfermos de la Clínica de Anticoagulantes del Instituto Nacional de Cardiología, se compararon los resultados de las siguientes pruebas de coagulación: Tiempo de protrombina (TP), cálculo de INR y fibrinógeno. En 76 muestras frescas de plasmas provenientes de enfermos del Instituto Nacional de Cardiología en tratamiento con Heparina Convencional (HC), se hicieron las siguientes determinaciones: Tiempo de Tromboplastina Parcial Activado (TTPa) y Tiempo de trombina (TT). Reactivos de Cobas t-411 vs BCS-XP: PT Screen® vs Thromborel S®, fibrinogen® vs Multifibren® y LowS®, y aPTTMedS®, vs Pathromtrin®. Se realizaron pruebas de correlación simple, pruebas de diferencias Bland-Altman y se calcularon los coeficientes de concordancia k.

**Resultados:** Se encontraron los siguientes coeficientes de correlación de Spearman entre los métodos en estudio vs el de referencia: PTScreen = 0.949, INR = 0.969, aPTTMeS = 0.981, aPTTLowS = 0.961, Fibrinogen = 0.857. Coeficientes k: PTScreen = 0.9532, INR = 0.8371, aPTTMeS = 0.8622, aPTTLowS = 0.8323, Fibrinogen = 0.857. Todas las constantes de concordancia fueron significativas con una  $p < 0.001$ . En las gráficas de diferencias Bland-Altman de las pruebas evaluadas, el número de valores diferentes en más del 1.96 (S.D.) fue  $< 10\%$ .

**Conclusiones:** El Cobas-t411 se desempeña en las cuatro pruebas básicas de coagulación con una alta concordancia con respecto al método de referencia usado. Es un sistema de análisis de coagulación básica que permite detectar al paciente anticoagulado con antagonistas de vitamina K y emitir valores de INR confiables. Asimismo, ofrece resultados de TTPa que coinciden con los emitidos por el método de referencia en pacientes anticoagulados con heparina convencional.

**HTR0023 Evaluación del equipo point of care CoaguChek®Pro-II. Pruebas de tiempo de protrombina (TP) y tiempo de tromboplastina parcial activado (TTPa) en sangre entera; aplicación en el manejo de pacientes anticoagulados con antagonistas de vitamina K (AVK) O HEP**

*Evelyn Cortina De La Rosa, Alejandro Ramírez Hernández, Magdalena Salcedo Hernández, Ángel Arrieta Alvarado, Nayeli Hernández Isidro, Karina Jacobo García, Edgar Morales Hinojosa, Sergio Vázquez, Héctor Pérez Grovas, Raúl Izaguirre Ávila, Flavio Adrián Grimaldo Gómez*  
Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez

**Introducción:** El paciente tratado con antagonistas de vitamina K, se evalúa por el tiempo de protrombi-

na (TP), cuyo resultado depende de la formación de fibrina por la activación del fVII por una tromboplastina exógena, en el CoaguChek®Pro-II (Roche), la electroquímica permite detectar la trombina originada por la activación del FVII, ya que oxida a la fenilendiamina, dando un cambio de potencial que detiene el reloj; el equipo arroja un resultado de TP en segundos con el respectivo cálculo del INR. El paciente anticoagulado con heparina convencional se evalúa por el tiempo de tromboplastina parcial activado, el CoaguChek®Pro-II tiene una tira reactiva para TTPa sensible a heparina.

**Objetivos:** Evaluación de la plataforma CoaguChek-Pro-II, pruebas de TP y TTPa en sangre total, comparándolas contra el método de referencia en plasma: equipo de coagulación automatizado con reactivo de TTPa de sílica micronizada, así como la medición de heparina en plasma.

**Materiales y Métodos:** Se evaluaron los resultados de TP en 195 pacientes bajo tratamiento con antagonistas de vitamina K, tanto con la tira reactiva para sangre capilar como en plasma con el método de referencia (BCS-XP/ThromborelS®Siemens). En 76 pacientes bajo tratamiento con HC provenientes de la Unidad Coronaria y Clínica de Hemodiálisis del INCICH, se midió el TTPa con tira reactiva en san-

gre total vs en plasma (BCS-XP/Pathromtrin®Siemens), la heparina en plasma se midió por el método anti-Xa Stago®STACompactMax.

**Resultados:** La correlación simple TP capilar vs TP de referencia fue de 0.89, con una concordancia  $k=0.79$ . La correlación simple de Spearman para la prueba de TTPa por sangre total vs método de referencia fue de 0.91 con una concordancia  $k=0.754$ . Tanto el método original como el TTPa en tira reactiva, tuvieron un coeficiente de correlación con la heparina en plasma en valores significativos aunque bajos, TTPa CoaguChek®Pro-II vs HC= 0.700, TTPa Pathromtrin® vs HC=0.764.

**Conclusiones:** Las pruebas de TP y TTPa realizadas en el CoaguChek®Pro-II, se comportan prácticamente igual que los métodos de referencia para evaluar el estado de anticoagulación con AVK o HC. La prueba de TTPa recibe influencia de numerosas variables intrínsecas como el origen de sus activadores y calidad/cantidad de fosfolípidos, así como de variables inherentes a los pacientes como la concentración de los factores de coagulación (fVIII:c, fIX:c, fg y otros), lo que disminuye la concordancia entre valores del TTPa vs la concentración real de heparina en plasma, sin embargo, sigue siendo la herramienta de laboratorio más usada para evaluar al paciente bajo HC.

## LEUCEMIAS AGUDAS

### PRESENTACIÓN ORAL

**LAG0004 Identificación de biomarcadores en niños con leucemia**

**linfoblástica aguda para detectar casos con alto riesgo de recaída**

*Juan Carlos Núñez Enríquez,<sup>2</sup>  
Diego Alberto Bárcenas López,<sup>1</sup>*

Alfredo Hidalgo Miranda,<sup>1</sup> Arturo Fajardo Gutiérrez,<sup>1</sup> Elva Jiménez Hernández,<sup>2</sup> Vilma Carolina Bekker Méndez,<sup>2</sup> José Refugio Torres Nava,<sup>3</sup> Janet Flores Lujano,<sup>2</sup> Karina Anastasia Solís Labastida,<sup>2</sup> Gabriela Bibiana Martínez Morales,<sup>2</sup> Fausto Sánchez Muñoz,<sup>4</sup> Aurora Medina Sanson,<sup>5</sup> Nora Nancy Núñez Villegas,<sup>2</sup> José Gabriel Peñaloza González,<sup>6</sup> Victoria Bolea Murga,<sup>7</sup> Luz Victoria Flores Villegas,<sup>8</sup> Raquel Amador Sánchez,<sup>2</sup> Laura Eugenia Espinoza Hernández,<sup>2</sup> Rosa Martha Espinosa Elizondo,<sup>7</sup> Jorge Alfonso Martín Trejo,<sup>2</sup> Martha Margarita Velázquez Aviña,<sup>6</sup> Laura Elizabeth Merino Pasaye,<sup>8</sup> Nancy Carolina Reyes Zepeda,<sup>8</sup> Raúl Mojica Espinosa,<sup>1</sup> Cesar Raúl González Bonilla,<sup>2</sup> Mónica Patricia Ortiz Maganda,<sup>2</sup> Ana Itamar González Ávila,<sup>2</sup> Ruy Xavier Pérez Casillas,<sup>2</sup> Alejandra Jimena García Velázquez,<sup>9</sup> Haydeé Rosas Vargas,<sup>2</sup> Angélica Rangel López,<sup>2</sup> Ana Elena Gil Hernández,<sup>2</sup> María Luisa Pérez Saldívar,<sup>2</sup> Omar Sepúlveda Robles,<sup>2</sup> Minerva Mata Rocha,<sup>2</sup> Silvia Jiménez Morales,<sup>1</sup> Juan Manuel Mejía Arangur<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Instituto Nacional de Medicina Genómica; <sup>2</sup> Instituto Mexicano del Seguro Social; <sup>3</sup> Hospital Pediátrico Moctezuma; <sup>4</sup> Instituto Nacional de Cardiología; <sup>5</sup> Hospital Infantil de México; <sup>6</sup> Hospital Juárez de México; <sup>7</sup> Hospital General de México; <sup>8</sup> Centro Médico Nacional 20 de Noviembre; <sup>9</sup> Secretaría de Salud

**Introducción:** En México, las recaídas tempranas en niños con leucemia linfoblástica aguda (LLA) ocurren tres veces más que en niños de países desarrollados, a pesar del uso de los mismos esquemas de quimioterapia, siendo el principal obstáculo para lograr mejores tasas de supervivencia. Por otro lado, en una baja proporción de niños mexicanos con LLA, se detecta alguno de los cuatro rearrreglos genéticos más utilizados para dirigir su tratamien-

to, por lo que es posible, que en los niños mexicanos existan biomarcadores asociados a la recaída, que sean diferentes a los ya reportados para otras poblaciones.

**Objetivos:** Identificar biomarcadores asociados a la recaída de niños mexicanos con LLA.

**Materiales y Métodos:** Estudio multicéntrico de casos y controles anidados en una cohorte, prospectivo, longitudinal, comparativo. Fue llevado a cabo por el Grupo Mexicano Inter-institucional para la identificación de las causas de la leucemia infantil (MIGICCL). Se incluyeron 54 pacientes con LLA menores de 15 años de edad. De ellos, 11 (casos) habían presentado recaída muy temprana (primeros 18 meses de tratamiento) y 43 (controles) sin recaída en los primeros 18 meses de tratamiento. Los hospitales públicos participantes de la Ciudad de México fueron: El Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional Siglo XXI (IMSS), Hospital Infantil de México Federico Gómez (SS), Hospital General Gaudencio González Garza del Centro Médico Nacional La Raza (IMSS), Hospital General Regional Carlos Mac Gregor Sánchez Navarro (IMSS), Hospital Juárez de México (SS), Hospital Pediátrico de Moctezuma (SSDF) Hospital General de México (SS), Centro Médico Nacional (CMN) 20 de Noviembre (ISSSTE). La identificación de biomarcadores asociados a la recaída se realizó mediante el análisis del transcriptoma utilizando microarreglos de expresión (Affymetrix V 2.0).

**Resultados:** No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre casos y controles para variables clínicas como el sexo, edad, tipo de riesgo, e inmunofenotipo. Los datos sugieren que el fenotipo de alto riesgo Ph-like está presente en el 8% de los niños mexicanos. Se identificaron 348 genes diferencialmente expresados

(GDE) (FC >2, P<0.001), incluyendo a BLVRB, TMOD1, ZCCHC7, PAX5, EBF1 y BLNK. BLVRB y TMOD1 mantuvieron la significancia estadística aún después del análisis de múltiples comparaciones (FDR<0.05). La validación se realizó mediante qRT-PCR.

**Conclusiones:** Nuestro estudio es el primero que indica que BLVRB, TMOD1 están asociados a recaída muy temprana en niños con LLA. Además, constituye el primer esfuerzo multi-institucional para profundizar en el conocimiento de la genómica de la LLA infantil en nuestro país.

#### **LAG0033 Hallazgos genéticos y moleculares en adultos mexicanos con leucemia mieloide aguda: análisis de 54 genes por medio de secuenciación masiva dirigida**

Roberta Demichelis Gómez,<sup>1</sup> Yayo Segura Kato,<sup>1</sup> María Isabel Tusié Luna,<sup>2</sup> Mabel Cerrillo Hinojosa,<sup>3</sup> Erick Crespo Solís,<sup>4</sup> Adriana Rosas López,<sup>1</sup> Ana Cooke,<sup>1</sup> María Teresa Tusié Luna<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, <sup>2</sup> División de Investigación, Facultad de Medicina, UNAM; <sup>3</sup> Proyectos Especiales AGN, SA de CV; <sup>4</sup> Hospital Regional de Alta Especialidad Tamaulipas

**Introducción:** Las características genéticas y moleculares son los factores pronóstico más relevantes en leucemia mieloide aguda (LMA) y son la base para las clasificaciones de riesgo. En las distintas series publicadas, las mutaciones en los genes de FLT3 y NPM1 son las más frecuentes en adultos. No existen reportes acerca de las características genéticas y mutacionales en adultos mexicanos con LMA.

**Objetivos:** Describir las características clínicas y moleculares de adultos mexicanos con LMA así como su impacto pronóstico.



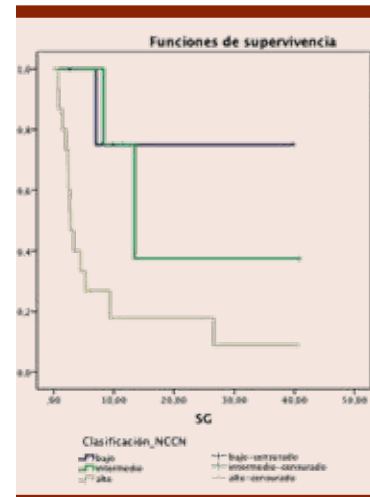
**Materiales y Métodos:** Se analizaron las características genéticas y moleculares de adultos con LMA tratados y diagnosticados en el INCMNSZ mediante cariotipo, RT-PCR, secuenciación Sanger y secuenciación de nueva generación utilizando el TruSight Myeloid Panel de Illumina.

**Resultados:** Entre junio 2013 y noviembre 2017 se incluyeron 44 pacientes con el diagnóstico de LMA *de novo*. La mediana de edad fue de 46 años (18-78 años). El 29.5% de los casos eran leucemias secundarias. Se obtuvieron metafases analizables en el 93.2% de los casos, encontrándose un cariotipo normal en el 41.5% de los casos. En 25 pacientes se realizó el panel de NGS, encontrando alguna mutación en el 100% de los casos con una mediana de 4 mutaciones por paciente (rango 1-7). La mutación más frecuente fue FLT3 en 28%, seguida de NPM1 en 24% (Figura 1). De acuerdo al riesgo puramente citogenético se categorizaron como

de riesgo bajo el 19%, intermedio el 66.7% y alto el 14.3%. Al incluir los hallazgos moleculares, los pacientes se categorizaron en riesgo bajo 27.6%, intermedio 17.2% y alto 55.2%. La supervivencia global (SG) a 2 años de acuerdo al riesgo citogenético fue de 100%, 23% y 20% para los riesgos favorable, intermedio y desfavorables respectivamente ( $p=0.032$ ). Al analizar esta SG a 2 años incluyendo el riesgo molecular esta fue de 75%, 37.5% y 17.8% para los riesgos favorable, intermedio y desfavorable ( $p=0.023$ ).

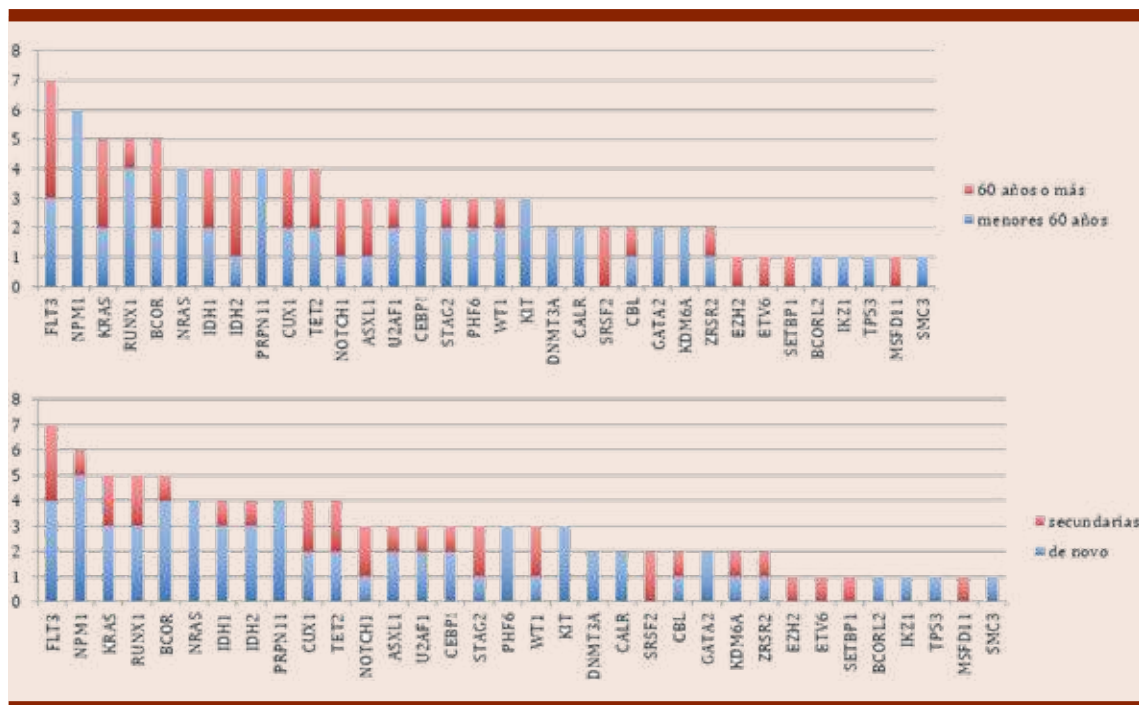
**Figura 2**

**Conclusiones:** La distribución de las alteraciones moleculares más frecuentes es similar en población mexicana a lo descrito en otras poblaciones. El incorporar las alteraciones moleculares modifica de forma significativa la categorización de riesgo que se obtiene únicamente por cariotipo. La mayoría de nuestros pacientes son de riesgo



**Figura 2.** Supervivencia global de acuerdo a la clasificación citogenética y molecular.

alto cuando se integran las características moleculares a las escalas de pronóstico y esto tiene un impacto en decisiones terapéuticas.



**Figura 1.** Alteraciones moleculares.



## PRESENTACIÓN EN CARTEL

### LAG0001 Profilaxis antimicótica con fluconazol en leucemia aguda sometidos a quimioterapia

Santa Maricela Ortiz Zepeda, Verónica Mena Zepeda, José Luis Álvarez Vera, Martha Alvarado Ibarra, María Eugenia Espitia Ríos, María Augusta Pacheco Arias  
 Centro Médico Nacional 20 de Noviembre

**Introducción:** Las infecciones micóticas son comunes en los pacientes con neoplasias hematológicas, con mayor incidencia en aquellos que son sometidos a quimioterapia intensiva, provocando una elevada morbi-mortalidad. Se ha evidenciado que la profilaxis con fluconazol reduce la incidencia de infección fúngica superficial e invasiva, además de disminuir la mortalidad en aquellos pacientes que presentan comorbilidades asociadas.

**Objetivos:** Conocer el impacto de la profilaxis antimicótica con fluconazol en la mortalidad en los pacientes con leucemia aguda *de novo* en quimioterapia intensiva, comparado con un grupo control.

**Materiales y Métodos:** Estudio comparativo con 2 brazos dependientes de profilaxis o no con fluconazol, retrospectivo, transversal, y unicéntrico (ISSSTE). Se analizaron los datos del expediente clínico, con diagnóstico de leucemia aguda mieloide o linfocítica *de novo* que iniciarán quimioterapia intensiva. La profilaxis con fluconazol fue a dosis: 100 mg IV o VO cada 12 h, hasta la recuperación de neutrófilos mayores a 1500/mm<sup>3</sup>.

**Resultados:** Se analizaron un total de 60 pacientes, de los cuales cada rama fueron 50% (n 30) si profilaxis y 50% (n 30) no profilaxis. Los resultados fueron: casos de

fiebre y neutropenia 78.3% (n 47) de los cuales 53.1% (n 25) rama si profilaxis y 46.9% (n 22) rama no profilaxis, sin impacto estadístico (p 0.2). La incidencia de micosis y neutropenia febril fue (oral, digestiva y candidiasis sistémica) fue 3% (n 1) rama si profilaxis y 23% (n 5) no profilaxis. Las comorbilidades no influyeron en la presencia de micosis en ambas ramas (p 0.86) y la mortalidad durante la quimioterapia fue del 15% ambas ramas, 6.6%(n 1) rama si profilaxis y 93.4% (n 8) no profilaxis.

**Conclusiones:** Nuestro estudio logró demostrar el impacto positivo en disminuir la mortalidad en los pacientes que reciben profilaxis antimicótica con fluconazol con leucemia aguda sometidos a quimioterapia intensiva. Por lo tanto dicha medida preventiva debe ser implementada en todos los pacientes, para disminuir la morbi-mortalidad.

### LAG0003 Periodo libre de recaída en pacientes con leucemia linfoblástica aguda

Patricia Zagoya Martínez,<sup>1</sup> Lilia Adela García Stivalet,<sup>1</sup> Vanessa Teran Cerqueda,<sup>1</sup> José Alejandro Limón Flores,<sup>1</sup> José Alfredo Vidal Vidal,<sup>2</sup> Juan Carlos Solís Poblano,<sup>1</sup> Cindy Vera Villicaña<sup>1</sup>

1 UMAE CMN MAC IMSS Puebla, 2 Hospital para el Niño Poblano

**Introducción:** La Sociedad Americana Contra el Cáncer calcula que en el año 2018 los nuevos casos de leucemia linfoblástica aguda (LLA) en Estados Unidos (incluyendo tanto adultos como niños) serán cerca de 6 mil, de los cuales 25% fallecerá. Aproximadamente la mitad de pacientes con LLA presentarán una recaída, por lo que la

tasa general de curación es de 30 a 40%. Con base en lo anterior, es importante evaluar los protocolos de tratamiento a través de la incidencia de recaídas.

**Objetivos:** Determinar la probabilidad de recaída en pacientes con LLA de la UMAE CMN MAC IMSS Puebla.

**Materiales y Métodos:** Se realizó un estudio retrospectivo de los pacientes con LLA, diagnosticados en el servicio de hematología, durante el periodo 2006 al 2017. En cuanto a las curvas de recaída, se utilizó el método de Kaplan-Meier con su mediana en días.

**Resultados:** El total de pacientes en estudio fueron 182, de los cuales 49.5% fueron mujeres. 91.7% fue diagnosticado con LLA L2. 30.8% presentó hepatoesplenomegalia. 4.39% tuvo infiltración a SNC. 82.4% tuvo reporte de marcadores aberrantes en el inmunofenotipo. 62.6% se le administró tratamiento HCVAD. Del total, 36.8% registró recaída. El promedio de tiempo sin presencia de enfermedad fue de 593 días (**Figura 1**). Los factores relacionados con la recaída fueron: 1) antecedente de infiltración a SNC al diagnóstico (p=0.006); 2) por-

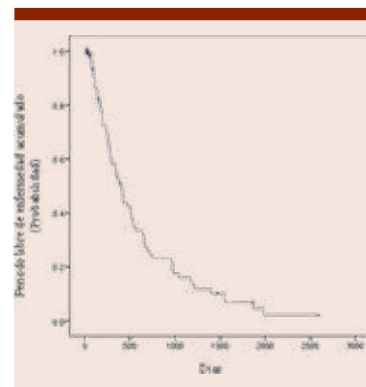


Figura 1.

centaje de blastos al termino del tratamiento de inducción ( $p=0.025$ ); y el tratamiento ( $p=0.00$ ).

**Conclusiones:** La LLA sigue siendo una patología de mal pronóstico, cuya limitante más importante es el tratamiento. Por tanto, es evidente la necesidad de replantear los tratamientos administrados, a través de medicamentos específicos para la enfermedad, además de procurar la disponibilidad de los mismos con el fin de mejorar la supervivencia global y libre de enfermedad.

**LAG0005 10 años de experiencia en el tratamiento no intensivo de las leucemias agudas en el adulto mayor del Servicio de Hematología del Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, ISSSTE**

José Luis Álvarez Vera, Yayra Pichardo Cepin, Martha Alvarado Ibarra, Santa Maricela Ortiz Zepeda, Verónica Mena Zepeda, María Eugenia Espitia Ríos

Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, ISSSTE

**Introducción:** Existe poca información sobre la sobrevida de los pacientes con diagnóstico de leucemia mieloide aguda tratados con quimioterapia no intensiva. La edad avanzada es un factor pronóstico adverso, incluso después de tener en cuenta factores de riesgo, como la citogenética, genética molecular, tipo de leucemia y estado físico de los pacientes. En nuestro servicio los pacientes adultos mayores son tratados de forma protocolar con quimioterapia no intensiva, (LAMMP B) basada en alternar citarabina dosis bajas, fludarabina, mercaptopurina, metotrexato y busulfán.

**Objetivos:** Conocer la sobrevida global de los pacientes tratados con LAMMP B.

**Materiales y Métodos:** Leucemias agudas diagnosticadas en pacientes mayores de 65 años de edad

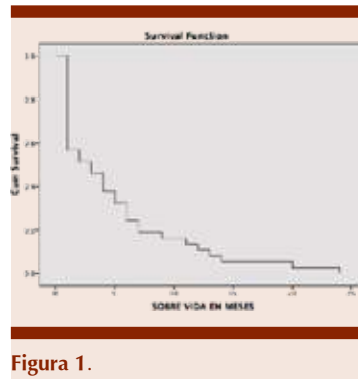


Figura 1.

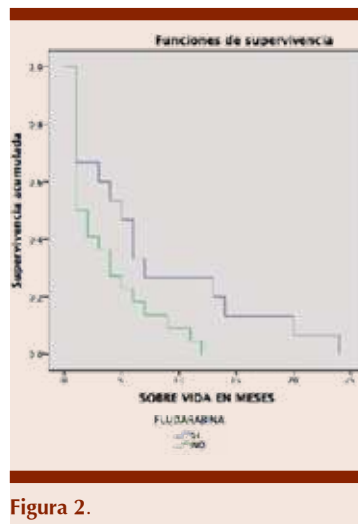


Figura 2.

y que hayan recibido esquema de quimioterapia no intensiva, LAMMP-B, tratados en el servicio de Hematología adultos del CMN 20 DE Noviembre, ISSSTE, Desde septiembre 2005 hasta septiembre 2016.

**Resultados:** Se revisaron 37 pacientes. El 54% sexo masculino, la edad promedio de 72años, el diagnóstico más frecuente fue LMA con 76%, El 86.5% presentó algún tipo de comorbilidad, la asociación entre diabetes mellitus e hipertensión arterial, las más común con 19%. El 35% alcanzo algún grado de respuesta hematológica. La sobrevida global 1 a 24 meses con una media de 5. El 46%, presentó toxicidad relacionada a la quimioterapia, el

37.8% grado 3-4, ingresando al hospital al menos una vez por ciclo, siendo la causa más frecuente el apoyo transfusional y en segundo lugar las infecciones, estas relacionadas tanto a toxicidad como a progresión de la enfermedad. De las 3 fases contempladas la fase 1 fue en la que se presentó mayor índice de mortalidad, así como el mayor número de ingresos fase 1 (citarabina/fludarabina) fue en la que se presentó mayor índice de mortalidad, así como el mayor número de ingresos. La estancia hospitalaria por ingreso en promedio fue 4.76 días. Se evaluó la aplicación de fludarabina, con media de sobrevida global 7 meses (95% IC 2.16-7.48;  $p=0.04$ ), sin tener aumento en el número de internamientos, ni aumento de la toxicidad grado 3/4.

**Conclusiones:** En el año 2011, se presentaron resultados del uso de quimioterapia no intensiva en pacientes mayores de 65 años con supervivencia media de 4 meses, modificándose el protocolo agregando Fludarabina y disminuyendo días de aplicación de citarabina, aumentando la media de supervivencia global de 4 a 7 meses, actualmente se han realizado nuevas modificaciones en búsqueda de mejorar la calidad de vida de los pacientes.

**LAG0006 Factores de riesgo asociados al desarrollo de Clostridium difficile en pacientes con enfermedades hematológicas**

Yu Ling Lee Tsai, Roberta Demichelis Gómez, Alfredo Ponce de León Garduño, Eric Ochoa Hein, Karla María Tamez Torres, Rodrigo Luna Santiago, Christianne Bourlon de los Ríos

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán

**Introducción:** La infección por Clostridium difficile (ICD) es una infección nosocomial bien reco-

nocida, especialmente en pacientes tratados con antibióticos. Se ha descrito una mayor incidencia en pacientes hematológicos al compararse con pacientes con otras condiciones.

**Objetivos:** El objetivo fue identificar factores de riesgo (FR) para el desarrollo de ICD y desenlaces, en pacientes con enfermedades hematológicas diagnosticados en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán (INCMNSZ).

**Materiales y Métodos:** Estudio retrospectivo de casos y controles de pacientes con neoplasias hematológicas y falla medular según criterios de la OMS, con al menos un episodio de ICD (casos) y sin episodios de ICD (controles) durante el periodo de enero 2009 a diciembre 2015 en INCMNSZ. Los pacientes fueron pareados 1:2 por diagnóstico, fecha de diagnóstico y edad.

**Resultados:** Se incluyeron 42 pacientes y 84 controles. El comparativo de las características basales identificó diferencias estadísticamente significativas en el antecedente de hospitalizaciones previas, cirugía gastrointestinal, ingreso a la UTI, episodios de neutropenia grave y fiebre (NGyF) y uso de antibióticos en los 3 meses previos (**Cuadro 1**). Durante el episodio de ICD, 50% fueron clasificados como severo-complicado, 23.8% tuvieron inestabilidad hemodinámica. En cuanto a tratamiento, 33.3% recibieron metronidazol VO, 57.1% metronidazol IV y 52.4% vancomicina VO. El 85.7% de los pacientes tuvieron respuesta con tratamiento inicial y 31% presentaron recaída. Se realizó análisis de regresión logística para identificar FR asociados (**Cuadro 2**). El análisis univariado identificó como FR: antecedente de NGyF (OR 5.5; 2.3-12.9 IC 95%; p=0.000), ingreso a UTI (OR 3.8; 1.41-10.22 IC 95%; p=0.009), cirugía gastrointestinal (OR 1.24;

**Cuadro 1.** Características basales de los pacientes

Características	Totales	CD	Controles	P-valor
Número de pacientes (N)	126	42	84	
Mediana de edad, años (rango)	51 (15-90)	51 (17-90)	51 (15-86)	.95
Género, n (%)				1.0
Hombre	61 (48.4)	20 (47.6)	41 (48.8)	
Mujer	65 (51.6)	22 (52.4)	43 (51.2)	
Diagnóstico, n (%)				
Leucemias Agudas	66 (52.4)	22 (52.4)	44 (52.4)	1.0
Linfomas/MM	45 (35.7)	15 (35.7)	30 (35.7)	
Falla Medular	15 (11.9)	5 (11.9)	10 (11.9)	
Quimioterapia intensidad, n (%)				
Alta	62 (49.2)	22 (52.4)	40 (47.6)	0.33
Intermedia	37 (29.4)	9 (21.4)	28 (33.3)	
Baja/no QT	27 (21.4)	11 (26.2)	16 (19.0)	
Uso de esteroide, n (%)	81 (64.3)	26 (61.9)	55 (65.5)	.698
Mediana hospitalizaciones, (rango)	1 (0-7)	2.5 (1-7)	1 (0-5)	.000
Cirugía GI, n (%)	8 (6.3)	8 (19)	0 (0)	.000
UTI previa, n (%)	20 (15.9)	12 (28.6)	8 (9.5)	.009
NG y F, n (%)	32 (25.4)	20 (47.6)	12 (14.3)	.000
Antibióticos 3m, n (%)	72 (57.1)	35 (83.3)	37 (44)	.000
Núm. Abx. 3m, mediana (rango)	1 (0-5)	3 (0-5)	0 (0-5)	.001
Penicilinas, n (%)	46 (36.5)	22 (52.4)	24 (28.6)	.011
Quinolonas, n (%)	16 (12.7)	7 (16.7)	9 (10.7)	.399
Cefalosporinas, n (%)	15 (11.9)	10 (23.8)	5 (6)	.007
Clindamicina, n (%)	4 (3.2)	3 (7.1)	1 (1.2)	.108
Macrólidos, n (%)	8 (6.3)	4 (9.5)	4 (4.8)	.439
Metronidazol, n (%)	15 (11.9)	7 (16.7)	8 (9.5)	.256
Vancomicina, n (%)	47 (37.3)	21 (50)	26 (31)	.05
Carbapenémicos, n (%)	49 (38.9)	23 (54.8)	26 (31)	.012

1.07-1.43 IC 95%; p=0.000), antibióticos en 3 meses previos (OR 6.35; 2.53-15.92 IC 95%; p=0.000), penicilinas (OR 2.75; 1.28-5.93 IC 95%; p=0.011), cefalosporinas (OR 4.94; 1.56-15.58 IC 95%; p=0.007), vancomicina (OR 2.23; 1.04-4.78 IC 95%; p=0.05), carbapenémicos (OR 2.7; 1.26-5.80 IC 95%; p=0.012) y más de una hospitalización previa (OR 5.64;

2.52-12.61 IC 95%; p=0.000). El análisis multivariado confirmó como FR: cefalosporinas (OR 4.20; 1.15-15.38 IC 95%; p=0.03) y antecedente de más de una hospitalización (OR 5.34; 2.25-12.66 IC 95%; p=0.000).

**Conclusiones:** En una población homogénea de pacientes hematológicos, se pudo comprobar que la intensidad del tratamiento

**Cuadro 2.** Análisis univariado y multivariado de los factores de riesgo asociados al desarrollo de ICD en pacientes con enfermedades hematológicas

Características	Univariado OR		Multivariado	
	Prob (IC 95%)	P-valor	Prob (IC 95%)	P-valor
NG y F previa	5.5 (2.3 -12.9)	.000	1.15 (.31-4.21)	.833
Quimioterapia activa	0.86(.25-2.2)	.81		
Esteroides previos	0.86 (0.4-1.85)	.689		
UTI previa	3.80 (1.41-10.22)	.009	2.76 (.92-8.28)	.071
Cirugía Gi previa	1.24 (1.07-1.43)	.000		
Antibióticos 3m	6.35 (2.53-15.92)	.000		
Penicilina 3m	2.75 (1.28-5.93)	.011	1.49 (.57-3.91)	.415
Quinolonas 3m	1.67 (0.57-4.84)	.399		
Cefalosporinas 3m	4.94 (1.56-15.58)	.007	4.20 (1.15-15.38)	.03
Clindamicina 3m	6.39 (.64-63.36)	.11		
Macrolidos 3m	2.11(0.50-8,87)	.44		
Metronidazol 3m	1.90 (.64-5,65)	.26		
Vancomicina 3m	2.23 (1.04-4.78)	.05	0.49(.14-1.75)	.274
Carbapenémicos 3m	2.7 (1.26-5.80)	.012	2.15 (.90-5.13)	.085
Hospitalizaciones >1	5.64 (2.52-12.61)	.000	5.34 (2.25-12.66)	.000
Intensidad QT	1.04 (.65-1.66)	.874		

oncológico, no parece impactar en el desarrollo de ICD. Por el contrario, se corrobora que los FR tradicionales en otras poblaciones, como el uso de antibióticos de amplio espectro y antecedente de hospitalizaciones previas si se relacionan con mayores tasas de morbi-mortalidad.

**LAG0007 Efecto de la metformina, ácido valpróico e hidralazina en líneas celulares de leucemia aguda linfoblástica**

Rafael Cerón Maldonado,<sup>1</sup> Irma Olarte Carrillo,<sup>1</sup> Christian Omar Ramos Peñafiel,<sup>2</sup> Iveth Mendoza Salas,<sup>1</sup> Anel Irais García Laguna,<sup>1</sup> Adrián De la Cruz Rosas,<sup>1</sup> Enrique Miranda Peralta,<sup>1</sup> Adolfo Martínez Tovar<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Laboratorio de Biología Molecular, Hospital General de México, Dr. Eduardo Liceaga; <sup>2</sup> Servicio de Hematología, Hospital General de México. Dr. Eduardo Liceaga

**Introducción:** El tratamiento de la leucemia aguda linfoblástica (LAL) consiste en la administración de vincristina, esteroides y antraciclinas; desafortunadamente solo el 40% de los pacientes alcanzará la remisión del padecimiento. Como alternativa terapéutica y por su actividad anti-neoplásica, ciertos fármacos de uso común se han propuesto como complemento en el tratamiento del cáncer, como lo es la metformina (antidiabético), el ácido valpróico (antiepiléptico) y la hidralazina (antihipertensivo), mostrando resultados favorables. En este estudio se presentan los efectos sobre la viabilidad celular de estos 3 fármacos en las líneas celulares SUP-B15 (LAL BCR-ABL p190), y Reh (LAL ETV6-RUNX1).

**Objetivos:** Determinar los cambios en la viabilidad y en el perfil de expresión de la vía PI3K, Akt, mTOR, de líneas celulares onco-hematológicas SUP-B15 y Reh tratadas

con metformina, ácido valpróico e hidralazina a 24 y 48 horas.

**Materiales y Métodos:** Se determinaron mediante el KIT Cell Titer 96® Aqueous Non-Radioactive Cell Proliferation Assay, los cambios en la viabilidad de las líneas celulares SUP-B15 y Reh tratadas con ácido valpróico (10 µM), hidralazina (10 µM) y metformina (10 mM) a 24 y 48 horas. El cultivo se realizó en RPMI 1640 suplementado (SFB 10%), a 37°C con atmósfera de 5% de CO2. Después del tratamiento, se cosecharon las células, se aisló RNA con TRIzol®, y se sintetizó cDNA para la cuantificación relativa de los transcritos PI3K, Akt y mTOR mediante RT-qPCR en el equipo Step One™ (Applied Biosystems, Life Technologies), usando el método de 2-ΔΔCt.

**Resultados:** Se determinó que la viabilidad de las líneas celulares SUP-B15, y Reh disminuyó en más del 70% con el tratamiento



de ácido valpróico a las 48 horas, efecto que a su vez, se ve potenciado por la adición de hidralazina con metformina e hidralazina sola, observando un efecto citotóxico más evidente en la línea SUP-B15 (LAL BCR-ABL p190), que en la REH (ETV6-RUNX1+); esto a través de la inhibición de la expresión de la vía de proliferación PI3K, Akt, mTOR.

**Conclusiones:** Se determinó que el agente con un mayor potencial citotóxico para las líneas celulares SUP-B15 y Reh fue el ácido valpróico, el cual disminuye la expresión de la vía PI3K, Akt, mTOR; hecho que podría ser considerado como un posible complemento en el tratamiento de la LAL. Este trabajo fue apoyado por la Dirección de Investigación del Hospital General de México con los números de registro DI/08/204/04/017, DI/16/103/3/035.

#### **LAG0008 Frecuencia de expresión del gene de resistencia a multidroga (ABC-B1) en pacientes con leucemia aguda mieloblástica**

Anel Irais García Laguna,<sup>1</sup> Irma Olarte Carrillo,<sup>1</sup> Johanna Elizabeth Paredes Sánchez,<sup>2</sup> Christian Omar Ramos Peñafiel,<sup>2</sup> Rafael Cerón Maldonado,<sup>1</sup> Adrián De la Cruz Rosas,<sup>1</sup> Iveth Mendoza Salas,<sup>1</sup> Enrique Miranda Peralta,<sup>1</sup> Etta Rozen Fuller,<sup>3</sup> Juan Collazo Jaloma,<sup>3</sup> Juan Julio Kasack Ipiña,<sup>2</sup> Adolfo Martínez Tovar<sup>1</sup>  
<sup>1</sup> Laboratorio de Biología Molecular. Servicio de Hematología. Hospital General de México. Dr. Eduardo Liceaga, <sup>2</sup> Unidad de Hospitalización. Servicio de Hematología. Hospital General de México; <sup>3</sup> Laboratorio de Hematología Especial. Servicio de Hematología. Hospital General de México. Dr. Eduardo Liceaga

**Introducción:** La expresión del gen de resistencia a multidroga ABC-B1 se ha asociado en diferentes neoplasias hematológicas con una

falla en la respuesta al tratamiento, al ser los fármacos utilizados en la quimioterapia sustratos de este tipo de transportador (ABC-B1). Sin embargo, en México existen pocos estudios sobre el impacto de la expresión de dicho gen como importante factor pronóstico en pacientes con leucemia aguda mieloblástica (LAM).

**Objetivos:** Determinar los niveles de expresión del gen ABC-B1 en pacientes con Leucemia Aguda Mieloblástica *de novo*.

**Materiales y Métodos:** Se recolectó médula ósea de 63 pacientes diagnosticados con leucemia aguda mieloblástica (excluyendo LAM M3), se separaron leucocitos y posteriormente se extrajo RNA de cada una de las muestras con TRIZOL<sup>®</sup>, el cual fue utilizado para llevar a cabo la síntesis de cDNA, finalmente se determinó el nivel de expresión del gen de resistencia a multidroga utilizando un análisis de RT-qPCR utilizando sondas TaqMan<sup>®</sup> Gene Expression (Applied Biosystems) Hs00184500-m1 y Hs00985689 para ABC-B1 y beta-2-microglobulina respectivamente, tomando este último como gen de referencia. Como control positivo fue utilizada la línea celular K562, la cual fue cultivada en medio RPMI suplementado con 10% de SFB. Los niveles de expresión relativa se calcularon utilizando el método 2- $\Delta\Delta C_t$ .

**Resultados:** Se determinaron los puntos de corte de alta, baja y nula expresión tomando en cuenta los valores medios observados en 69 donadores sanos, encontrándose niveles de expresión elevados en un 30% (n=20) de los pacientes, niveles de expresión bajos en un 38% (n=25) y finalmente el porcentaje de pacientes que no presentaron expresión correspondió al 32% (n=21).

**Conclusiones:** Se encontró un porcentaje importante de sobreexpresión del gen ABC-B1 en

pacientes con LAM, lo cual proporciona evidencia relevante para considerar la expresión de dicho gen como un posible marcador molecular con impacto pronóstico en la respuesta al tratamiento quimioterapéutico en pacientes con esta tipo de neoplasia hematológica. Este trabajo fue apoyado por la Dirección de Investigación del Hospital General de México con los números de registro DI/08/204/04/017, DI/16/103/3/035.

#### **LAG0009 El mayor peso al nacimiento incrementa el riesgo de desarrollar leucemia en niños mexicanos. Experiencia del grupo mexicano interinstitucional para la identificación de las causas de la leucemia infantil (MIGICCL)**

Elva Jiménez Hernández,<sup>1</sup> Arturo Fajardo Gutiérrez,<sup>1</sup> Juan Carlos Núñez Enríquez,<sup>1</sup> Jorge Alfonso Martínez Trejo,<sup>1</sup> Laura Eugenia Espinoza Hernández,<sup>1</sup> Janet Flores Lujano,<sup>1</sup> José Arellano Galindo,<sup>2</sup> Aurora Medina Sanson,<sup>2</sup> Rogelio Paredes Aguilera,<sup>3</sup> Laura Elizabeth Merino Pasaye,<sup>4</sup> Martha Margarita Velázquez Aviña,<sup>5</sup> José Refugio Torres Nava,<sup>6</sup> Rosa Martha Espinosa Elizondo,<sup>7</sup> Raquel Amador Sánchez,<sup>1</sup> Juan José Dosta Herrera,<sup>1</sup> Javier Anastacio Mondragón García,<sup>1</sup> Heriberto Valdés Guzmán,<sup>8</sup> Laura Mejía Pérez,<sup>1</sup> Gilberto Espinoza Anrubio,<sup>1</sup> María Minerva Paz Bribiesca,<sup>5</sup> Perla Salcedo Lozada,<sup>9</sup> Rodolfo Ángel Landa García,<sup>10</sup> Rosario Ramírez Colorado,<sup>11</sup> Luis Hernández Mora,<sup>12</sup> María Luisa Pérez Saldívar,<sup>1</sup> Marlene Santamaría Ascencio,<sup>1</sup> Anselmo López Loyola,<sup>1</sup> Arturo Hermilo Godoy Esquivel,<sup>6</sup> Luis Ramiro García López,<sup>13</sup> Alison Ileri Anguiano Avalos,<sup>1</sup> Karina Mora Rico,<sup>14</sup> Alejandro Castañeda Echevarría,<sup>1</sup> Roberto Rodríguez Jiménez,<sup>1</sup> José Alberto Cibrián Cruz,<sup>1</sup> Karina Anastacia Solís Labastida,<sup>1</sup> Rocío Cárdenas Cardós,<sup>3</sup> Armando Martínez Ávalos,<sup>3</sup> Luz Victoria Flores Villegas,<sup>4</sup> José Gabriel Peñaloza



González,<sup>5</sup> Ana Itamar González Ávila,<sup>1</sup> Martha Beatriz Altamirano García,<sup>1</sup> Norma López Santiago,<sup>3</sup> Martín Sánchez Ruiz,<sup>9</sup> Roberto Rivera Luna,<sup>3</sup> Luis Rodolfo Rodríguez Villalobos,<sup>13</sup> Francisco Hernández Pérez,<sup>1</sup> Jaime Ángel Olvera Durán,<sup>14</sup> Luis Rey García Cortés,<sup>1</sup> Minerva Mata Rocha,<sup>1</sup> César Raúl González Bonilla,<sup>1</sup> Vilma Carolina Bekker Méndez,<sup>1</sup> Silvia Jiménez Morales,<sup>15</sup> Juan Manuel Mejía Arangur<sup>16</sup>

<sup>1</sup> Instituto Mexicano del Seguro Social; <sup>2</sup> Hospital Infantil de México, Secretaría de Salud; <sup>3</sup> Instituto Nacional de Pediatría; <sup>4</sup> Hospital 20 de Noviembre, ISSSTE; <sup>5</sup> Hospital Juárez de México, Secretaría de Salud; <sup>6</sup> Hospital Pediátrico Moctezuma, Secretaría de Salud; <sup>7</sup> Hospital General de México, Secretaría de Salud; <sup>8</sup> Hospital Pediátrico de Iztacalco, Secretaría de Salud; <sup>9</sup> Hospital General de Ecatepec Las Américas, Instituto de Salud del Estado de México; <sup>10</sup> Hospital General Dr. Manuel Gea González, Secretaría de Salud; <sup>11</sup> Hospital Pediátrico La Villa, Secretaría de Salud de la Ciudad de México; <sup>12</sup> Hospital Pediátrico San Juan de Aragón, Secretaría de Salud de la Ciudad de México; <sup>13</sup> Hospital Pediátrico Tacubaya, Secretaría de Salud; <sup>14</sup> Hospital Regional 1º de Octubre, ISSSTE; <sup>15</sup> Instituto Nacional de Medicina Genómica (INMEGEN), <sup>16</sup> Coordinación de Investigación en Salud, Instituto Mexicano del Seguro Social.

**Introducción:** Debido que México tiene elevada tasa de sobrepeso, obesidad y diabetes que dan como resultado mayor peso al nacimiento, lo que pudiera estar contribuyendo en el incremento de la incidencia de leucemia aguda (LA) infantil.

**Objetivos:** Determinar si el mayor peso al nacimiento está asociado con un mayor riesgo de desarrollar leucemia infantil en niños mexicanos.

**Materiales y Métodos:** Realizamos un estudio de casos y controles, los casos fueron incidentes con diagnóstico tanto leucemia linfoblástica aguda (LLA) como leucemia mieloide aguda (LMA), diagnosticados entre (2010-2015), y los controles sin LA, fueron pareados por frecuencias por las variables: edad, sexo, e institución de origen. Se calculó los Odds-Ratio (OR) con intervalos de confianza 95% (IC95%). Se hizo regresión logística ajustando los riesgos por las variables: sexo, índice de hacinamiento, orden del nacimiento, y la edad de la madre.

**Resultados:** Se incluyeron 1455 casos y 1455 controles. Con el peso >2500 gr fue evidente la asociación con LLA (OR 2.06; IC95% 1.59, 2.66). Cuando el peso al nacimiento fue > 3500gr (OR 1.19, IC95% 1.00, 1.41). Con LMA el peso al nacimiento > 2500 gr tuvo un (OR 1.77; IC95% 1.07, 2.94) y cuando el peso al nacimiento fue > 3500 gr el (OR fue de 1.42; IC95% 1.03-1.95). No se encontró asociación con peso al nacimiento > 4000 gr para ambos tipos de LA.

**Conclusiones:** En este estudio se encontró una asociación moderadamente fuerte entre el peso apropiado al nacimiento con ambos tipos de LA, más que con peso alto, lo que sugiere que tanto el sobrepeso, obesidad como la diabetes pudieran estar contribuyendo al crecimiento fetal acelerado y al desarrollo de leucemia, más que el peso alto *per se* en un país con alta incidencia de la enfermedad como México.

#### **LAG0011 Asociación clínica de los polimorfismos (SNP) C3435T y 421T de los genes ABCB1 y ABCG2 con los factores de riesgo en pacientes con LAM**

Irma Olarte Carrillo,<sup>1</sup> Anel Irais García Laguna,<sup>1</sup> Christian Omar Ramos Peñafiel,<sup>2</sup> Johanna Elizabeth Paredes

Sánchez,<sup>2</sup> Iveth Mendoza Salas,<sup>1</sup> Rafael Cerón Maldonado,<sup>1</sup> Adrián De la Cruz Rosas,<sup>1</sup> Enrique Miranda Peralta,<sup>1</sup> Juan Collazo Jaloma,<sup>2</sup> Etta Rozen Fuller,<sup>2</sup> Juan Julio Kassack Ipiña,<sup>2</sup> Adolfo Martínez Tovar<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Laboratorio de Biología Molecular, Servicio de Hematología U-204, Hospital General de México; <sup>2</sup> Servicio de Oncología U111, Hospital General de México

**Introducción:** Los polimorfismos de un solo nucleótido (SNP) C3435T y 421T de los genes ABCB1 y ABCG2 (transportadores de drogas) han sido asociados a resistencia y en el resultado clínico del tratamiento con sustratos de estos transportadores. Su presencia se asocia a un pronóstico desfavorable. Esto se ha observado no solo en leucemia si no en varios tipos de cánceres. Nuestro grupo realizó la detección de SNP C3435T y 421T en pacientes con LAM y su asociación clínica pronóstica.

**Objetivos:** Asociar clínicamente los polimorfismos C3435T y 421T de los genes ABCB1 y ABCG2 con los factores de riesgo en pacientes con LAM.

**Materiales y Métodos:** Se realizó un análisis de genotipificación mediante TaqMan<sup>®</sup> SNP Genotyping Assay (AppliedBiosystems); utilizando las sondas rs1045642 y rs2231142 para el polimorfismo C3435T, 421T respectivamente. Se incluyeron 60 pacientes con LAM al diagnóstico y 130 donadores sanos. Los controles positivos fueron para C3435T la línea K562 (alelo mutado), Jurkat (alelo normal) por otro lado en el polimorfismo 421T se utilizó REH (alelo mutado) y HL60 (alelo normal). Los datos fueron analizados mediante un Allelic Discrimination Plot. La frecuencia genotípica fue determinada en el grupo control y el grupo de pacientes y se realizó una asociación con parámetros clínicos (Hardy-Weinberg y X2)

**Resultados:** Se encontró una frecuencia alélica de polimorfismo C3435T del gen ABCB1 mutado de (0.54) y en el caso del gen ABCG2 mutación 421T del (0.24), así como una diferencia con el grupo control. Posterior al análisis estadístico se encontró una asociación entre la presencia del polimorfismo C3435T en aquellos pacientes con enfermedad refractaria primaria. ( $p \leq 0.05$ )

**Conclusiones:** La presencia de los polimorfismos C3435T y 421T son de gran utilidad no solo como un marcador al diagnóstico sino también en el pronóstico de los pacientes con LAM. La presencia de estos cambios en diferentes tipos de líneas celulares nos permite explorar no solo pacientes con LAM sino otros tipos de enfermedades onco-hematológicas, utilizándolo como marcador implicado en la respuesta al tratamiento y pronóstico. Apoyado por la Dirección de Investigación del Hospital General de México con el número de registro DI/08/204/04/017.

#### **LAG0012 Respuesta al tratamiento de quimioterapia (7+3) en pacientes con mutaciones en los genes IDH1/IDH2 en pacientes con lma**

*Irma Olarte Carrillo,<sup>1</sup> Brenda Angélica Arratia Gutiérrez,<sup>1</sup> Anel Irais García Laguna,<sup>1</sup> Christian Omar Ramos Peñafiel,<sup>1</sup> Johanna Elizabeth Paredes Sánchez,<sup>1</sup> Horacio Del Olmo Téllez,<sup>2</sup> Gabriela Hernández Rivera,<sup>2</sup> Juan Collazo Jaloma,<sup>1</sup> Etta Rozen Fuller,<sup>1</sup> Juan Julio Kassack Ipiña,<sup>1</sup> Adolfo Martínez Tovar<sup>1</sup>*

<sup>1</sup> Laboratorio de Investigación. Servicio de Hematología U204, Hospital General de México; <sup>2</sup> Celgene S de RL de CV

**Introducción:** Se ha demostrado que estudios con Ivosidenib y Enasidenib en combinación con el tratamiento tradicional de primera línea (7+3), son muy alentadores

en pacientes con LMA con mutación en los genes IDH1 o IDH2, aumentado la tasa de respuesta completa posterior a la inducción. Se sabe que la mutación de dichos genes provoca un aumento en un compuesto denominado R-2-hidroxiglutarato, inhibiendo a un grupo de dioxigenasas como TET2 e HIF-1alfa, provocando hipermetilación en el DNA y por consiguiente el bloqueo de la diferenciación celular, la presencia de dichas mutaciones pueden ser un factor de riesgo de mal pronóstico, es por eso que el uso de estos fármacos que inhiben su función pueden aumentar considerablemente la respuesta.

**Objetivos:** Conocer el tipo de respuesta al tratamiento en pacientes con presencia de la mutación de los genes IDH1/2 en pacientes con LMA del Hospital General de México.

**Materiales y Métodos:** La detección de mutaciones del gen IDH1 e IDH2 fue mediante la técnica de amplificación de sondas por ligación múltiple (MLPA) MRC-Holland y tecnología de PCR alelo específico TaqMan® (castPCR™). Los datos clínicos fueron tomados al momento del diagnóstico además de obtener la respuesta clínica posterior al tratamiento de quimioterapia estándar 7+3.

**Resultados:** De una cohorte de 83 pacientes con LMA, se identificaron 11 (13.25%) pacientes con al menos una de las mutaciones detectadas (IDH1; R132C/H, IDH2; R172K y R140Q). En dichos pacientes no se encontró diferencia en cuanto al género, la media edad fue de 44 años (17-83). 4 de los pacientes se clasificaron con un pronóstico favorable y 7 en intermedio. Posterior al tratamiento de Inducción (7+3), 5 pacientes obtuvieron respuesta completa, 1 respuesta parcial, 1 enfermedad refractaria y 4 murieron durante la inducción.

**Conclusiones:** La detección de mutaciones NMP1, FLT3-TKD e IDH1 y IDH2 en pacientes con LMA al diagnóstico es primordial para el uso de la medicina personalizada y de medicamentos específicos como Enasidenib, Ivosidenib, AG-120, (Celgene) que inhiben la función de las enzimas IDH1/IDH2, mejorando el pronóstico de los pacientes de acuerdo a los resultados que se han reportado en la literatura internacional. Apoyado por CELGEN México y registrado en la Dirección de Investigación del Hospital General de México (AG221-TR-AML-PI-007979, DI/16/103/03/115) y ClinicalTrials.gov (NCT03204838).

#### **LAG0013 Procalcitonina como marcador pronóstico y de mortalidad en pacientes adultos con neutropenia febril**

*Olga Graciela Cantu Rodríguez, Alan Ledif Reyes Mondragón, Andrea Cecilia Garza Acosta, César Homero Gutiérrez Aguirre, Perla Rocío Colunga Pedraza, Óscar González Llano, María Del Consuelo Mancías Guerra, David Mauricio Martínez Garza, Brandon Emmanuel Vázquez Castillo, David Gómez Almaguer*

Servicio de Hematología, Hospital Universitario UANL

**Introducción:** En neutropenia febril inducida por quimioterapia se han pretendido definir parámetros objetivos que predigan cuando será de alto o bajo riesgo. La procalcitonina (PCT) y la Interleucina-6 se han utilizado para determinar la severidad de la respuesta inflamatoria, sin resultados concluyentes. La PCT se produce en respuesta a endotoxinas bacterianas y mediadores inflamatorios del huésped. De 3 potenciales marcadores (proteína C reactiva, PCT, o IL-6) la PCT tiene mejor tasa de positividad, y puede utilizarse para confirmar el diagnós-

tico de infecciones bacterianas en pacientes con neutropenia febril.

**Objetivos:** Determinar el valor pronóstico de la medición inicial de procalcitonina en pacientes con neutropenia febril.

**Materiales y Métodos:** Estudio observacional, prospectivo, longitudinal, en pacientes del Hospital Universitario de la UANL, con diagnóstico de enfermedad hematológica que presentaron neutropenia febril (< 500NT y temp. de 38.3°C), mayores de 18 años, de los que se obtuvieron datos clínicos y demográficos, índice de MASCC, se midió procalcitonina sérica antes de iniciar tratamiento, así como exámenes generales de laboratorio, determinación de lactato, cultivos y estudios de imagen según fuera necesario para el caso.

**Resultados:** Se incluyeron 36 pacientes de noviembre de 2016 a junio de 2017. La mediana de edad fue de 38a (18-62). El 80% tuvieron diagnósticos de LLA, LMA y LNH, 25% fueron postrasplantados. Siete pacientes presentaron hemocultivo y 4 urocultivo positivos, por agentes gramnegativos. Las medianas de fiebre, neutropenia e internamiento fueron de 3 (1-12), 9 (1-47) y 13 (1-47) días. 17 pacientes fallecieron, 8 por choque séptico. La mediana de neutrófilos al ingreso fue de 0.07  $10^3/\mu\text{L}$  (0-0.343). El análisis univariado por regresión logística binaria, comparó la variable dependiente (pacientes con peor desenlace) con: criterios para ingreso a cuidados intensivos ( $p=0.016$ ), hipotensión ( $p=0.047$ ), proteína C reactiva elevada ( $p=0.023$ ), y nitrógeno de urea elevado ( $p=0.044$ ). Todas estas se asocian significativamente a un peor desenlace, no así con edad > 50 años ( $p=0.177$ ), índice de MASCC ( $p=0.740$ ) y procalcitonina ( $p=0.068$ ).

**Conclusiones:** Las condiciones asociadas a falla orgánica sería son claramente asociadas a un peor

desenlace, sin embargo ni el índice de MASCC ni la procalcitonina como variables únicas resultaron significativas; sin embargo esta última es casi marginalmente significativa, esto puede deberse a la N insuficiente hasta ahora analizada, se pretende continuar este estudio hasta completar un universo de al menos 100 casos para poder dar conclusiones definitivas y determinar o no su valor como marcador de pronóstico en estos casos.

#### LAG0014 Análisis de la frecuencia de los genes IDH1/IDH2 en pacientes con LMA

Brenda Angélica Arratia Gutiérrez,<sup>1</sup> Irma Olarte Carrillo,<sup>1</sup> Anel Irais García Laguna,<sup>1</sup> Christian Omar Ramos Peñafiel,<sup>1</sup> Johanna Elizabeth Paredes Sánchez,<sup>2</sup> Horacio Del Olmo Téllez,<sup>3</sup> Gabriela Hernández Rivera,<sup>3</sup> Juan Collazo Jaloma,<sup>4</sup> Etta Rozen Fuller,<sup>4</sup> Juan Julio Kassack Ipiña,<sup>2</sup> Adolfo Martínez Tovar<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Laboratorio de Biología Molecular, Servicio de Hematología U204. Hospital General de México; <sup>2</sup> Unidad de Hospitalización. Servicio de Hematología. Hospital General de México. <sup>3</sup> Celgene México, S de RL de CV; <sup>4</sup> Laboratorio de Hematología Especial. Servicio de Hematología. Hospital General de México. Dr. Eduardo Liceaga.

**Introducción:** La LMA es el tipo de leucemia aguda más común en adultos y su incidencia aumenta con la edad. La incidencia mundial por año se calcula en 4 casos por cada 100,000 habitantes. Los estudios genómicos y funcionales han identificado dos clases de mutaciones que cooperan durante el desarrollo de la LMA: mutaciones de Clase I, las cuales confieren una ventaja proliferativa; y las mutaciones de clase II, que se caracterizan por promover la auto-renovación y bloquear la diferenciación de células madre hematopoyéticas.

Recientemente, se han identificado mutaciones somáticas en los genes que codifican para la isocitrato deshidrogenasa (IDH). Estos genes codifican enzimas metabólicas clave que convierten el isocitrato a  $\alpha$ -cetoglutarato ( $\alpha$ -KG), dichas mutaciones forman el "oncometabolito" 2-HG que puede inhibir competitivamente múltiples desoxigenasas dependientes de  $\alpha$ -KG, incluidos los reguladores epigenéticos clave como las histonas desmetilasas y las proteínas de TET2.

**Objetivos:** Detectar la frecuencia de las mutaciones de los genes IDH1/IDH2 en los pacientes con LMA del Hospital General de México.

**Materiales y Métodos:** Se realizó la detección de mutaciones del gen IDH1 e IDH2 mediante la técnica de amplificación dependiente de ligación por sondas múltiplex (MLPA) MRC-Holland y sondas de hidrólisis específicas (TaqMan<sup>®</sup>).

**Resultados:** Se analizaron 83 pacientes con LMA, incluyendo las variedades de la M1 a la M7, siendo la más frecuente la LAM-M4, los resultados de las mutaciones demostraron mutación para el gen IDH1 en el 12% (10/83), entre las mutaciones que encontramos son R132H en la posición del nucleótido (395 G>A), la mutación en el aminoácido R132C (394 C>T), ambas con una frecuencia del 4.8% (4/83) y la mutación G105C con una frecuencia de 2.4% (2/83). En el caso de las mutaciones del gen IDH2 la frecuencia fue de 3.6%, encontramos la presencia de la mutación en el aminoácido R172K (515G>A) con una frecuencia de 2.4% (2/83) y la mutación R140Q con una frecuencia de 1.2% (1/83).

**Conclusiones:** La presencia de las mutaciones del gen IDH1/IDH2 en LMA son de gran relevancia ya que actualmente se cuenta con tres medicamentos como Enasidenib,

Ivosidenib, AG-120, (Celgene) que puede inhibir función de la enzima IDH1/IDH2, bloqueando la generación del oncometabolito y la hipermetilación del DNA, provocando la diferenciación celular. Apoyado por Celgene México y registrado en la Dirección de Investigación del Hospital General de México (AG221-TR-AML-PI-007979, DIC/16/103/03/115) y ClinicalTrials.gov (NCT03204838).

### LAG0015 Impacto de la fibrosis medular en el desenlace de adultos con leucemia linfoblástica aguda

Ana Catalina Cooke Tapia, Daniel Montante Montes, Diego Zúñiga Tamayo, Christianne Bourlon De los Ríos, Álvaro Aguayo González, Roberta Demichelis Gómez  
 Instituto de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán

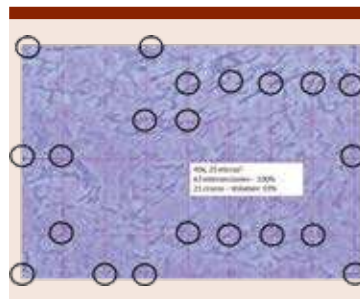
**Introducción:** En México la supervivencia global (SG) de pacientes con leucemia linfoblástica aguda (LLA) a 3 años es de 22.1%. Ante el pobre pronóstico debemos encontrar información que permita mejorar este panorama. Se ha descrito previamente el impacto de la fibrosis medular en la patogénesis de la LLA en niños.

**Objetivos:** Describir el impacto de la fibrosis medular al diagnóstico y su reducción post-inducción en el pronóstico de adultos con LLA.

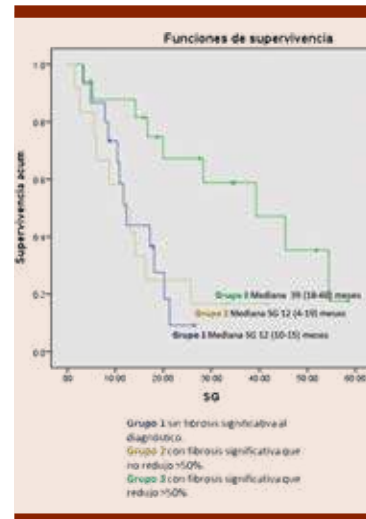
**Materiales y Métodos:** Es un estudio descriptivo retrospectivo de pacientes con LLA que contaran con biopsias de médula ósea al diagnóstico y post-inducción, con más de tres espacios medulares evaluables. Se realizó tinción tricrómica de Masson y se describió la fibrosis medular por escala Modificada de Bauermeister y por cuantificación del volumen de fibras de reticulina.

**Resultados:** Se incluyeron 88 biopsias de 44 pacientes. La mediana de edad al diagnóstico fue de 27 años

y 52% fueron hombres. El 37% tenían riesgo alto. Se encontró cariotipo normal en 48% y t(9;22) en 23%. El 61% recibió HyperCVAD. Se alcanzó respuesta completa en 71% y 59% recayeron. La mediana de volumen de fibras de reticulina al diagnóstico fue de 12.4% (0.32-44.6) y post-inducción de 7.8% (0.16-38.6). Al diagnóstico, 66% tenían fibrosis significativa (14 grado 2, 14 grado 3 y 1 grado 4). Post-inducción se redujo la fibrosis a 50% y ninguna fibrosis  $\geq$  grado 3. Hubo buena correlación entre la determinación de la fibrosis por volumen y por escala clásica ( $p=0.000$ ). La fibrosis al diagnóstico no tuvo impacto pronóstico, pero su reducción post-inducción sí. No alcanzar una reducción de la fibrosis  $>50\%$  se relacionó con mayor falla a la inducción (55 vs 15%,  $p=0.025$ ), menor supervivencia libre de evento (26 vs 9 meses,  $p=0.049$ ) y menor SG (28 vs 13 meses,  $p=0.028$ ). En el análisis multivariado se mantuvo esta relación para la SLE, HR 0.368 (IC95%, 0.14-0.93),  $p=0.035$ . Al clasificar a los pacientes en tres categorías (Grupo 1 sin fibrosis significativa al diagnóstico, Grupo 2 con fibrosis significativa que no redujo  $>50\%$  y Grupo 3 con fibrosis significativa que redujo  $>50\%$ ) el Grupo 3 tuvo mejor SLE ( $p=0.038$ ).



**Figura 1.** Tinción tricrómica de Masson en biopsias de médula ósea y evaluación del volumen de fibras de reticulina.



**Figura 2.** Supervivencia Global de acuerdo a grupo de reducción de fibrosis.

**Conclusiones:** Aunque la presencia de fibrosis medular al diagnóstico no tiene un impacto pronóstico claro en adultos, la reducción mayor al 50% sí impacta de manera positiva en la SLE y la SG. Encontramos que el subgrupo de pacientes con fibrosis significativa al diagnóstico que logran reducción de la fibrosis  $>50\%$  tienen especialmente buen pronóstico.

### LAG0016 Toxicidad por L-asparaginasa en pacientes pediátricos con leucemia linfoblástica aguda

Carlos Eugenio González Martínez,<sup>1</sup> Julia Esther Colunga Pedraza,<sup>1</sup> Perla Rocío Colunga Pedraza,<sup>1</sup> Daniel Gómez González,<sup>1</sup> Yajaira Valentina Jimenez Antolinez,<sup>1</sup> Ileana Yazmín Velasco Ruiz,<sup>1</sup> Laura Villarreal Martínez,<sup>1</sup> Emmanuel Adrián Hernández García,<sup>2</sup> Diego Adrian Maldonado Cervantes,<sup>2</sup> Oscar González Llano<sup>1</sup>  
<sup>1</sup> Servicio de Hematología Pediátrica, Hospital Universitario José Eleuterio González; <sup>2</sup> Facultad de Medicina UANL

**Introducción:** En los últimos 30 años el uso de L-asparaginasa



(L-ASA) ha jugado un papel importante en el tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda (LLA) demostrando un aumento en la supervivencia global (SG) y libre de eventos (SLE). L-ASA se ha relacionado con múltiples reacciones adversas por medicamento (RAM), principalmente reacciones alérgicas, tromboembolismo, pancreatitis

aguda, alteraciones del SNC, y dislipidemias.

**Objetivos:** Conocer la frecuencia y severidad de RAM por L-ASA en pacientes pediátricos con LLA.

**Materiales y Métodos:** Se realizó un estudio retrospectivo de los pacientes pediátricos tratados en el servicio de Hematología del Hospital Universitario José Eleuterio

González de enero de 2015 a enero de 2018. Recabamos las RAM presentadas durante el tratamiento y su posible asociación con el uso de L-ASA.

**Resultados:** Se analizaron 83 pacientes, encontrando RAM en el n=16 (19%). La reacción más común fue hipersensibilidad local con dolor, inflamación (grado 2) en 7 de los pacientes (8.3%), todos ellos se re expusieron a L-ASA con premedicación con esteroide, uno de ellos presentó angioedema (grado 3) y posteriormente se suspendió. La Pancreatitis aguda (PA) se documentó en 6 pacientes (7.2%)

**Cuadro 2.** Otras RAM reportadas fueron choque anafiláctico en 2 pacientes (2.5%) y un caso de trombosis del seno venoso (1.2%). Las RAM graves con mortalidad descrita mayor al 50% se presentaron en 7 pacientes del grupo (8.3%) y la mortalidad secundaria a RAM ocurrió en 3 pacientes.

**Conclusiones:** Las tasas de RAM reportadas en Latinoamérica varían entre el 30-40%, el 19% reportado aquí puede ser explicado por un sub registro de los casos, especialmente los leves. Las incidencias reportadas de RAM en este grupo de pacientes

**Cuadro 1.** Reaccioneseadversas severas

Edad/Sexo	Complicación	Dosis previas de L-ASA	Días de EIH/UTIP	Secuelas o Muerte
11/M	Choque anafiláctico	11	3/0	Ninguna
2/F	Choque anafiláctico	14	5/0	Ninguna
4/F	Trombosis del seno venoso	3	62/5	Hemiparesia izquierda + crisis convulsivas parciales
6/F	Pancreatitis Severa	8	1	Muerte
12/M	Pancreatitis Severa	5	54/8	Insuficiencia pancreática/ Pseudoquiste/Muerte
10/F	Pancreatitis Severa	4	44/6	Insuficiencia pancreática/ Dependiente de insulina
6/F	Pancreatitis Severa	11	2/2	Muerte

F: femenino; M: masculino; L-ASA: I-asparaginasa; EIH: estancia intrahospitalaria; UTIP: unidad terapia intensiva pediátrica

**Cuadro 2.** Pancreatitis secundaria a L-asearaginasa

Edad/sexo	Dosis previa de L-ASA	Días entre aplicación de dosis y pancreatitis	Días de EIH/UTIP	Amilas a	Estudio de Imagen	Fase de Tratamiento	Severidad	Mortalidad
6/F	9	5	1	328	Balthazar E	Inducción	Severa	Si
					>70%			
6/F	9	3	5	220	US aumento De Volumen	Inducción	Leve	No
6/F	13	7	2/2	857	No disponible	Reinducción	Severa	Si
12/M	5	2	54/8	1400	Pseudoquiste	Inducción	Severa	Si
10/M	21	3	7	1200	US aumento de volumen	TACL	Leve	No
10/F	4		44/6	1800	Pancreatitis necrotizante	Inducción	Severa	no

F: femenino; M: masculino; L-ASA: I-asparaginasa; EIH: estancia intrahospitalaria; UTIP: unidad terapia intensiva pediátrica; TACL: therapeutic advances in childhood leukemia.



es acorde a la información internacional publicado. Es importante corroborar las indicaciones para suspender L-ASA cuando no se cuenta con otra opción terapéutica.

### LAG0017 Tratamiento con midostaurina en pacientes con leucemia mieloide aguda y mutaciones en FLT3: experiencia multicéntrica en México

Roberta Demichelis Gómez,<sup>1</sup> Eduardo Terreros Muñoz,<sup>2</sup> Juan Carlos Solís Poblano,<sup>3</sup> Elba Nydia Reyes Pérez,<sup>4</sup> Jorge Luis López Marthen,<sup>5</sup> Lidia Adela García Stivalet,<sup>3</sup> Alejandro Limón Flores,<sup>3</sup> Luis Meillón García,<sup>2</sup> Roberto Ovilla Martínez,<sup>6</sup> Xóchitl Cota Rangel,<sup>6</sup> Álvaro Cabrera García<sup>7</sup>

<sup>1</sup> Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán; <sup>2</sup> Hospital de Especialidades, CMN Siglo XXI, IMSS; <sup>3</sup> UMAE Puebla IMSS; <sup>4</sup> UMAE Veracruz IMSS; <sup>5</sup> Clínica Candías, Puebla; <sup>6</sup> Hospital Ángeles Lomas; <sup>7</sup> Hospital Regional de Alta Especialidad Ixtapaluca

**Introducción:** El pronóstico de la leucemia mieloide aguda (LMA) depende de características citogenéticas y moleculares. Las mutaciones en FLT3 son frecuentes y en particular la FLT3-ITD se asocia a un mal pronóstico con mayores tasas de recaída y menor supervivencia global (SG). Recientemente se aprobó midostaurina para pacientes con mutaciones en FLT3, en combinación con quimioterapia estándar.

**Objetivos:** Describir una serie multicéntrica de pacientes con LMA-FLT3, tratados con Midostaurina y quimioterapia.

**Materiales y Métodos:** Entre noviembre 2016 y noviembre 2017, se incluyeron pacientes con diagnóstico de LMA de acuerdo a criterios de la OMS, con mutaciones en FLT3 (ITD o TKD). Estos pacientes recibieron quimioterapia de inducción/

**Tabla 1. Características generales de los pacientes**

	Edad / Género	Tipo LMA/ Cariotipo/molecular	Tratamiento (inducción / consolidaciones)	Estado actual
1	41 / M	NOS/ 46XX, FLT3-ITD	7+3 / DAAC + Midostaurina	Vivo en 1 RC
2	18 / M	Alteraciones genéticas Inv(16), FLT3-ITD	7+3 / DAAC + Midostaurina	Vivo en 1 RC
3	66 / M	NOS/ 46XX, FLT3-ITD	7+3 / DAAC + Midostaurina	Vivo en 1 RC
4	47 / H	Alteraciones genéticas Inv(16), FLT3 + KIT	FLAG-Ida / FLAG + Midostaurina	Vivo en 2 RC
5	73 / M	Asociada a SMD 46XX, FLT3-ITD	7+3 / DBAC + Midostaurina	Murió en RC por infección
6	48 / M	NOS 46XX, del(11q23), FLT3-ITD	7+3 / DAAC + Midostaurina	Murió en RC por infección
7	66 / M	Asociada a SMD 46XX, FLT3-ITD	AraC+MTX / DAAC + Midostaurina	Vivo en 1 RC
8	62 / M	NOS 46XX, FLT3-ITD + NPM1	7+3 / DAAC + Midostaurina	Vivo en 1 RC
9	27 / M	NOS 46XX, FLT3-ITD + NPM1	7+3 / Azacitidina + Midostaurina	Vivo en 1 RC
10	24 / M	NOS 47XX, del16q,+22, FLT3-ITD	7+3 / DAAC + Midostaurina	Vivo en 1 RC

LMA: leucemia mieloide aguda, M: mujer, H: hombre, NOS: no especificado, SMD: síndrome mielodisplásico, 7+3: dosis baja de antraciclino por 7-10 días y antraciclino por 3 días, DAAC: dosis altas de citarabina, DBAC: dosis bajas de citarabina, AraC: citarabina, MTX: mitoxantrona, RC: remisión completa, 1 RC: primera remisión completa, 2RC: segunda remisión completa

consolidaciones + midostaurina, seguido de mantenimiento con midostaurina.

**Resultados:** Se incluyeron 10 pacientes con LMA y mutaciones en FLT3, con una mediana de edad de 47.5 años (18-73 años). El 60% fueron LMA NOS, 20% asociadas a anomalías genéticas recurrentes y 20% asociadas a cambios de mielodisplasia. La mayoría de los pacientes tenía un cariotipo normal (60%), seguido de Inv (16) (20%). El 80% correspondían a un riesgo citogenético intermedio y 20% favorable. Todas las mutaciones en FLT3 fueron de tipo FLT3-ITD. Se buscaron además mutaciones en NPM1 en 4 pacientes, siendo positivas en la mitad de los casos. En los 2 pacientes con Inv (16), se buscaron mutaciones en KIT, encontrándola positiva en uno de ellos. El 80% de los pacientes recibió quimioterapia de inducción con 7+3. La tasa de remisión completa de todo el grupo fue del 100%. Tres pacientes iniciaron Midostaurina en inducción/rein-

ducción y el resto durante periodos de consolidación. Dos pacientes fallecieron por complicaciones infecciosas, ambos estando en remisión completa. En cuanto a los efectos adversos (EA) atribuidos a midostaurina, el 50% tuvieron algún EA y todos fueron grado 1 o 2; la mayoría de tipo gastrointestinal. Durante el seguimiento, un paciente recayó. Con una mediana de seguimiento de 9.1 meses (4-15.8 meses), la tasa de SG es de 80% y de supervivencia libre de evento de 70%. Al momento del análisis, 70% continúan con midostaurina.

**Conclusiones:** En nuestra población, el tratamiento con midostaurina y quimioterapia es bien tolerado y efectivo, fuera de un ensayo clínico. A pesar de ser una serie pequeña de pacientes, no existe más evidencia multicéntrica en el mundo real con midostaurina. La clasificación de riesgo de acuerdo a características citogenéticas y moleculares es un reto en países en vías de desarrollo y el trabajo en grupos cooperativos es fundamental.

**LAG0018 Actitudes y prácticas durante la aplicación de quimioterapia intratecal en pacientes con enfermedades hematológicas. Revisión de las recomendaciones actuales y análisis de la realidad en México**

Julia Esther Colunga Pedraza, José Eduardo Mares Gil, Perla Rocío Colunga Pedraza, Carlos Eugenio González Martínez, Daniel Gómez González, Valentina Yajaira Jiménez Antolinez, Óscar González Llano Servicio de Hematología Pediátrica, Hospital Universitario José Eleuterio González

**Introducción:** La quimioterapia intratecal (QTIT) es un procedimiento que se utiliza regularmente en las leucemias agudas (LA) y otras enfermedades. Este procedimiento invasivo no está exento de complicaciones, algunas relacionadas con una mala técnica. En México no está estandarizado el método de aplicación.

**Objetivos:** Describir las diferentes técnicas en la aplicación de QTIT en pacientes con enfermedades hematológicas, de acuerdo a los datos obtenidos de una encuesta realizada a hematólogos mexicanos y discutir las recomendaciones actuales en relación a lo encontrado en México.

**Materiales y Métodos:** Estudio transversal y multicéntrico, donde se envió por correo electrónico un cuestionario, al que se podía acceder mediante un celular, tableta electrónica o computadora, llevando a cabo un análisis estadístico de los resultados obtenidos.

**Resultados:** Se enviaron 400 invitaciones, obteniendo respuesta de 116 hematólogos, una tasa menor al 30%. El 68% de los encuestados respondió que no permite el acceso a familiares durante el procedimiento, El 32% de los encuestados tiene el apoyo de un Anestesiólogo durante el procedimiento, y un

31% utiliza solo xilocaína local. La cuenta plaquetaria considerada segura para aplicar la QTIT fue > 50,000 para el 47% de los encuestados, no obstante que una cifra superior a 10000 plaquetas se considera segura. El 8% de las QTIT se realizan con aguja convencional sin estilete. Un 61% de los encuestados no recomiendan reposo en posición horizontal por más de 30 minutos después de la aplicación, lo cual interfiere con la distribución y concentración especialmente de la citarabina. El resto de los resultados se observan en el **Cuadro 1 y Figura 1.**

**Conclusiones:** En México existe una amplia variabilidad en la técnica de aplicación de QTIT, hubo poca colaboración y comunicación multicéntrica a pesar de los esfuerzos. No basta con administrar la QTIT, gran parte de su efectividad depende de una adecuada técnica, del mismo modo hay complicaciones que pueden prevenirse. Existen pocos ensayos clínicos, y muchas recomendaciones basadas en la experiencia. Con los resultados obtenidos pretendemos elaborar una guía de práctica clínica para llevar

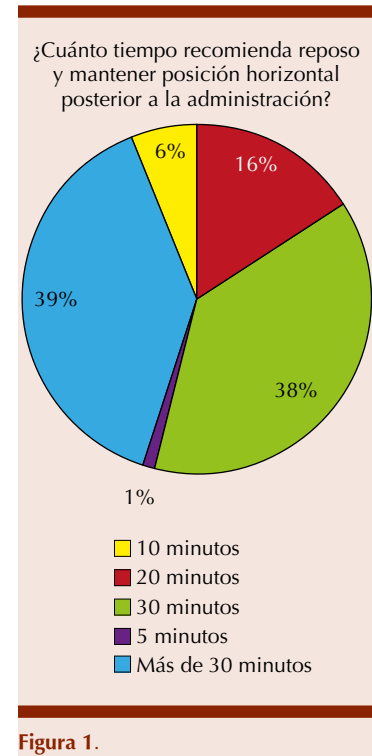


Figura 1.

a cabo el procedimiento basado en la información científica con la que ya se cuenta.

Pregunta	Respuesta (%)	Respuesta (%)	Recomendación*
Acepta que los familiares del paciente pediátrico estén presentes durante el procedimiento	Sí (32%)	No (68%)	Sí <sup>1</sup>
Cifra de plaquetas mínima para realizar procedimiento	50,000 (47%)	10,000 (8%)	10,000 <sup>2</sup>
¿Como introduce la aguja en el espacio intervertebral?	Perpendicular a las fibras (59%)	Paralelo a las fibras (61%)	Paralelo a las fibras <sup>3</sup>
Al terminar, ¿reintroduce el estilete?	Siempre (52%)	Nunca (31%)	Siempre <sup>3</sup>
Tiempo de reposo en posición horizontal post QTIT	Menos de 30 min (61%)	Más de 30 min (39%)	60 minutos <sup>4</sup>
¿Agrega algún diluyente a la QTIT?	Sí (55%)	No (45%)	Sí <sup>5</sup>

\*bibliografía

1) O'Malley PJ, Brown K, Krug SE. Patient- and family-centered care of children in the emergency department. Pediatrics. 2008;122:e511-21.

2) Howard, S.C., et al., Safety of lumbar puncture for children with acute lymphoblastic leukemia and thrombocytopenia. JAMA, 2000. 284(17): p. 2222-4

3) Ansaloni, L., et al., Post-spinal headache after dural puncture with perpendicular or horizontal needle bevel direction: a randomized controlled trial in an African rural hospital.

4) Przuntek, H. and H. Breithaupt, Cytarabine: distribution in ventricular cerebrospinal fluid after lumbar injection. J Neurol, 1981. 226(1): p. 73-6.

5) de Lemos, M.L., et al., Evaluation of osmolality and pH of various concentrations of methotrexate, cytarabine, and thiotepa prepared in normal saline, sterile water for injection, and lactated Ringer's solution for intrathecal administration. J Oncol Pharm Pract, 2009.

### LAG0019 Incidencia de leucemia de novo en hospitalización de hematología Hospital General de Puebla

Laura Adriana Rivera Mendoza, JA Islas R, W Herrera O  
 Hospital General del Sur, Puebla

**Introducción:** Las leucemias son un grupo de enfermedades hematopoyéticas donde hay un incremento en el número de células sanguíneas en la circulación y médula ósea, causado por un desequilibrio en la proliferación, muerte y diferenciación de las células primitivas hematopoyéticas de la médula ósea. Con una amplia gama de manifestaciones clínicas. La incidencia de esta patología ha incrementado en México durante los últimos años; Puebla ocupa un lugar dentro de las primeras entidades afectadas.

**Objetivos:** Determinar la Incidencia de Leucemia de Novo en el servicio de Hospitalización de Hematología del Hospital General de Puebla de Marzo 2015-Marzo 2016.

**Materiales y Métodos:** Estudio observacional, descriptivo, prospectivo, transversal, sin análisis de causalidad. Recolección de datos por investigador, mediante entrevista y revisión de expediente clínico de marzo 2015- marzo 2016 utilizando la hoja de recolección de datos. Se realizó análisis estadístico mediante programa SPSS V21 para Windows.

**Resultados:** Se determinó una Incidencia de Leucemia de Novo de 7.4 por cada 1000 pacientes mayores de 17 años que ingresan a hospitalización anualmente. De 64 pacientes con el diagnóstico de probable Leucemia de Novo ingresados durante el periodo de estudio, 85% pertenecieron a leucemia aguda; 60% género femenino y 40% masculino; en 83% diagnóstico de leucemia linfoblástica, 17% leucemia mieloblástica (9 pacientes).

Otros hallazgos 11 pacientes eran 18 amas de casa (32%), estudiantes (20%), 9 pacientes campesinos (16%); en cuanto a exposición a tabaco solo 19 pacientes tenían antecedente.

**Conclusiones:** La leucemia aguda tiene una alta incidencia en nuestro hospital, afectando principalmente a mujeres, amas de casa, en edad reproductiva. El diagnóstico tardío, aunado a un tratamiento de alto costo, incrementa la mortalidad y los días de estancia intrahospitalaria.

### LAG0020 Respuesta temprana a dexametasona en leucemia linfoblástica aguda de alto riesgo y su asociación a la remisión, enfermedad mínima residual, recaída meníngea y supervivencia

Carlos Roberto Best Aguilera, Oscar Rodrigo Gómez Vázquez, Alicia Elizabeth Guzmán Hernández, Melani Irais Otañez Arce, Arianna Robles Rodríguez, Juan Carlos López Hernández  
 Hospital General de Occidente Guadalajara, Jal.

**Introducción:** En 1986 el grupo alemán reportó diferencias en el pronóstico de pacientes que alcanzaban una reducción significativa de blastos posterior al curso de 7 días con prednisona, comparándolos con no-respondedores, con una sobrevida libre de eventos (SLE) a 6 años de 53% vs 15%. Actualmente la respuesta temprana a esteroides ha sido utilizada como una variable que puede modificar la intensidad del esquema de inducción que recibirá el paciente. En el presente estudio, se sustituyó prednisona por dexametasona intentando explorar su valor pronóstico, terapéutico y efectividad en la terapia presintomática al SNC por la mayor capacidad de la dexametasona de cruzar la barrera hemato-encefálica.

**Objetivos:** Explorar el impacto pronóstico de la respuesta temprana a un curso corto de dexametasona en LLA del adulto y su impacto en la terapia presintomática a SNC.

**Materiales y Métodos:** Se estudiaron 20 pacientes adultos diagnosticados con LLA de alto riesgo en el transcurso de 8 años, que fueron sometidos a un curso de dexametasona 10mg/m<sup>2</sup>/día, fraccionado cada 8 horas, durante siete días, antes de iniciar la inducción a la remisión. Se evaluó el aclaramiento de blastos circulantes, y su impacto en la sobrevida global (SG), además de incidir en la enfermedad mínima residual (EMR) al final de la inducción, tasa de recaídas y tasa de recaídas meníngeas. Se definió aclaramiento de blastos como una cifra menor a 1000 blastos/ml posterior al curso de esteroide.

**Resultados:** De 20 pacientes, 15 (75%) lograron aclaramiento de blastos y 5 (15%) no obtuvieron respuesta. La SG fue 86.6% con una SLE de 74% para el grupo de respondedores con una mediana de 32 meses. En el grupo de no respondedores la SG fue 60% con una SLE de 60% a una mediana de 25 meses. La tasa de EMR negativa al final de la inducción en el grupo de respondedores fue 93% mientras que en el grupo de no-respondedores fue 40%. Ocurrieron dos recaídas meníngeas ocurriendo en el grupo de no respondedores.

**Conclusiones:** Se documentó mayor SG y SLE, así como mayor número de EMR negativa al final de la inducción en los pacientes con respuesta temprana a dexametasona. Existe una tendencia a mayor tasa de recaídas meníngeas en el grupo de pacientes sin respuesta temprana. Se debe ampliar el número de pacientes para validar la tendencia de los datos anteriores.

### LAG0021 Validación de las sondas de hidrólisis universal

**Probelibrary-Roche® para la identificación de genes de fusión asociados a leucemia linfoblástica aguda**

Víctor Alfredo Pérez Contreras, Carlos Cortes Penagos, Carlos Alonso Muñoz

Mendelab SA de CV

**Introducción:** El estudio citogenético de cariotipo es la técnica usada para detectar anomalías cromosómicas de los pacientes con LLA, sin embargo no siempre se detectan las alteraciones genéticas ya sea por su baja frecuencia, o por su dificultad para ser identificadas, como es el caso de la t(12;21) que da origen al gen de fusión TEL-AML1 [ETV6-RUNX1]. La alternativa sugerida es la utilización de una prueba molecular basada en PCR prefiriéndose la técnica de tiempo real sobre la de punto final, mediante la cual se amplifica los transcritos de fusión. Haciendo uso de sondas de hidrólisis universales de 8pb diseñadas por ROCHE® se planteó el diseño de un ensayo por PCR tiempo real para la identificación de los marcadores pronosticos para LLA (E2A-PBX1 [TCF3-PBX1], AF4-MLL, BCR-ABL1 p190 y TEL-AML1 [ETV6-RUNX1]). La validación se realizó a través de un diseño experimental basado en arreglos ortogonales.

**Objetivos:** Establecer un panel de pruebas basado en PCR tiempo real usando sondas de hidrólisis para determinar de los genes de fusión asociados a leucemia linfoblástica aguda.

**Materiales y Métodos:** A partir de muestras positivas para los marcadores E2A-PBX1 [TCF3-PBX1], AF4-MLL, BCR-ABL1 p190 y TEL-AML1 [ETV6-RUNX1] se realizó extracción de RNA y síntesis de cDNA de acuerdo a especificaciones de proveedor (ROCHE®). Las condiciones de amplificación y variables de reacción de PCR se

establecieron a partir de protocolos previamente reportados. El análisis estadístico se realizó con resultados obtenidos de la aplicación de una matriz de arreglos ortogonales L4 y un ANOVA.

**Resultados:** A partir de los 32 ensayos establecidos por el arreglo ortogonal L4, se analizó para cada uno de ellos la variable respuesta Cp bajo el criterio menor en mejor y se observó que la variable con mayor contribución corresponde a la temperatura de alineamiento en un 89%. La variable que mostró menor contribución fue la concentración del templado contrario a lo que se esperaba. Los ensayos por duplicados confirmaron este valor de contribución. El ensayo óptimo para la determinación de todos los marcadores se estableció como: concentración de templado 7.5 µL (usando 1 µg de RNA, para síntesis de 20 µL cDNA), Temperatura alineamiento 62°C y Tiempo alineamiento 30 s.

**Conclusiones:** En el presente trabajo se generó y validó un ensayo basado en PCR en tiempo real usando sondas de hidrólisis para la identificación de 4 genes de fusión, marcadores pronosticos para la LLA, que ofrece sensibilidad y rapidez en el resultado.

**LAG0022 El uso de azacitidina en combinación con quimioterapia citotóxica disminuye la severidad y duración de las citopenias en el tratamiento de la leucemia mieloide aguda FLT3(-), sin disminución de la respuesta**

Adrián Morales Maravilla,<sup>1</sup> Cristina Pérez Figueroa,<sup>1</sup> Wilfrido Herrera Olivares,<sup>1</sup> Sandra Jiménez Hernández<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Servicios de Salud del Estado de Puebla; <sup>2</sup> Hospital Ángeles Puebla

**Introducción:** El tratamiento tradicional de la LMA consiste en quimioterapia 7+3, seguidos de consolidaciones con dosis altas de

citarabina y etoposido/antraciclinas. A pesar de un rango elevado de respuesta a la inducción, casi la mitad de los pacientes presentarán recurrencia, el desarrollo de citopenias secundarias al uso de dosis altas de citarabina, condiciona elevada morbilidad y es una causa frecuente de mortalidad, particularmente en el paciente de edad avanzada o con comorbilidades. Recientemente, el uso de dosis más elevadas de citarabina durante inducción, parece brindar beneficio terapéutico sobre el esquema tradicional, pero con aumento de la morbilidad, los pacientes que expresan FLT3 son un grupo especial pues son candidatos a tratamiento con midostaurina/sorfenib, y su pronóstico ha cambiado. La azacitidina está aprobada como terapia monodroga para la inducción o mantenimiento de los pacientes con escalas de rendimiento pobre, por su papel como inhibidor de la desacetilación de las histonas.

**Objetivos:** Reportar el uso de Azacitidina en combinación con quimioterapia citotóxica tradicional para el tratamiento de la LMA. Evaluar la eficacia y seguridad de la combinación de fármacos en el paciente con LMA FLT3 negativo.

**Materiales y Métodos:** *Criterios de inclusión:* Pacientes adultos (mayores de 18 años) con Leucemia Mieloide Aguda de Novo FLT3 (-), diagnosticados mediante biopsia/aspirado de médula ósea, inmunofenotipo, y con ausencia de mutaciones que involucren al FLT3, independientemente del pronóstico del cariotipo. *Criterios de exclusión:* Pacientes con hipersensibilidad a azacitidina, diagnóstico de Leucemia mieloide aguda secundaria, o tratamiento previo con azacitidina. Leucemia Promielocítica. *Criterios de eliminación:* Negativa del paciente a continuar el estudio. Recaída durante el tratamiento. Esquema: Inducción: Citarabina



150 mg/m<sup>2</sup>/día x 7 días, daunorubicina 60 mg/m<sup>2</sup>/día x 3 días. Consolidaciones x3: Citarabina 2000 mg/m<sup>2</sup>/cada 12 Se realizaron determinaciones de EMR por inmunofenotipo al final de cada esquema de consolidación. La vigilancia de citopenias se realizó de acuerdo a los protocolos del servicio de hematología de forma intrahospitalaria.

**Resultados:** Se incluyeron a 5 pacientes (n=5) de Enero de 2016 a marzo de 2017. Las características demográficas se detallan en el Cuadro 1. El grado de citopenias y las necesidades transfusionales se aprecian en la Figura 1. 4 de los 5 pacientes terminaron el tratamiento. La EMR se mantuvo negativa durante las consolidaciones. A la fecha, ningún paciente ha recaído.

**Conclusiones:** La combinación de azacitidina + quimiooterapia citotóxica, redujo la severidad y duración de las citopenias, sin afectación aparente de la eficacia inmediata, medida con EMR por inmunofenotipo, debido a la cantidad de pacientes, se requieren estudios adicionales.

#### CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES

HOMBRE-MUJER	2:3
EDAD (RANGO)	50(38-67)
TIPO DE LEUCEMIA	
M0	1
M2	2
M4	1
M5	1
COMORBILIDADES	
HIPERTENSION	2
DIABETES	2
ARTRITIS REUMATOIDE	1
LEUCOCITOSIS AL DX.	
MENOS DE 50,000	3
MAS DE 50000	2
CITOGENETICA	
NORMAL	1
INV (16)	2
COMPLEJO	2
TRANSFUSIONES (PROMEDIO)	
GLOBULOS ROJOS	4
AFERESIS PLAQUETARIA	2

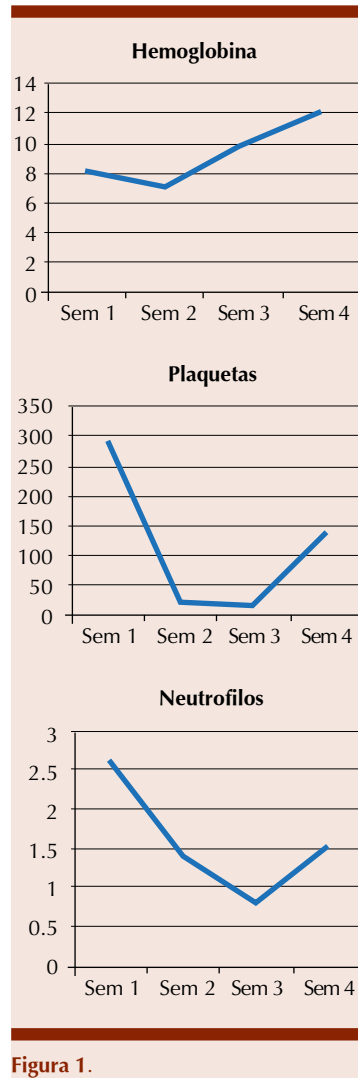


Figura 1.

#### LAG0023 Panorama de la leucemia promielocítica aguda en dos centros médicos de concentración en México

Verónica Mena Zepeda,<sup>1</sup> Nidia Paulina Zapata Canto,<sup>2</sup> Manuel Aguilar Rodríguez,<sup>2</sup> José Ramiro Espinoza Zamora,<sup>2</sup> Eduardo Emir Cervera Ceballos,<sup>2</sup> Juan Labardini Méndez,<sup>2</sup> José Luis Álvarez Vera,<sup>1</sup> Santa Maricela Ortiz Zepeda,<sup>1</sup> María Eugenia Espitia Ríos,<sup>1</sup> Rosa María Jiménez Alvarado,<sup>1</sup> Antonio De la Peña Celaya,<sup>1</sup> Flavio Rojas Castillejos,<sup>1</sup> Alba

Edna Morales Hernández,<sup>1</sup> Martha Alvarado Ibarra<sup>1</sup>

<sup>1</sup> CMN 20 de Noviembre, <sup>2</sup> Instituto Nacional de Cancerología

**Introducción:** La leucemia promielocítica aguda (LPA), representa 5 a 8% de las leucemias mieloides agudas, en la población latinoamericana se reporta una incidencia de hasta el 20%. En México se desconoce ésta. La LPA se caracteriza por promielocitos anormales y translocaciones siendo la más frecuente en un 95% t(15; 17) (q22; q11-12), PML/RARA. Clínicamente presenta hemorragias, CID, infecciones y anemia. Se reconocen factores pronósticos como edad, cuenta leucocitaria, plaquetaria y tipo de translocación para definir el grupo de riesgo. El tratamiento de elección es el uso de ácido transretinoico (ATRA) solo o asociado con antracíclico, con respuestas mayores al 90% cuando se administra ATRA y baja mortalidad, misma que aumenta cuando se presentan complicaciones como CID.

**Objetivos:** Conocer la prevalencia en un periodo de 10 años (2007-2017), características clínicas, factores de riesgo y supervivencia de pacientes con LPA atendidos en dos centros de alta especialidad.

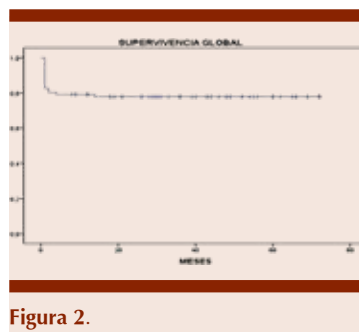
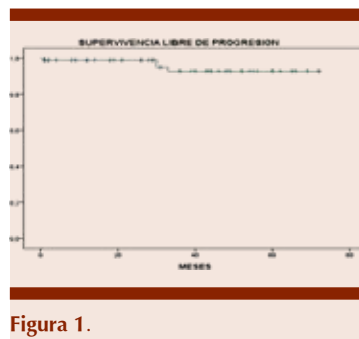
**Materiales y Métodos:** Estudio retrospectivo, multicéntrico, observacional. Se incluyeron 86 pacientes adultos con LPA, atendidos en el servicio de Hematología del Instituto Nacional de Cancerología (INCAN) y Centro Médico Nacional 20 de Noviembre. Se recabaron los siguientes datos: edad, sexo, cuenta de leucocitos, plaquetas, perfil de coagulación, dímero D, tiempo de inicio de Quimioterapia (TIQ), uso de antraciclina, grupo de riesgo, síndrome ATRA, esquema de fiebre y neutropenia (FyN), comorbilidades, supervivencia libre de evento, (SLE), de recaída (SLR) y global (SG).



**Resultados:** De los 86 pacientes analizados, la mediana de edad fue 37 años (16-73 años), 54% de sexo femenino y 47% de sexo masculino. Por grupo de riesgo un 40% en alto, 38% bajo y 22% intermedio ( $p=0.15$ ) observándose un mayor número de pacientes en remisión en riesgo bajo ( $n=27$ ) seguido de los de riesgo alto ( $n=24$ ), este último con un mayor número de defunciones ( $n=9$ ). Lograron remisión completa 78% ( $n=67$ ), 17% ( $n=15$ ) murieron en la inducción y 5% recayeron ( $n=4$ ), sin importar el sexo. ( $p=0.54$ ). Respecto al TIQ, 73% ( $n=63$ ) iniciaron el mismo día del diagnóstico, de estos, 84% ( $n=53$ ) obtuvo remisión completa (RC). El resto (27% -  $n=23$ ) inició tratamiento un día después, logrando RC solo 60% ( $n=14$ ) y con un mayor porcentaje (34%  $n=8$ ) de defunciones. ( $p=0.037$ ). En el uso de antraciclina, 54 pacientes (63%) se aplicó Daunorrubicina, en el resto Idarrubicina. En el grupo con Daunorrubicina 87% ( $n=47$ ) lograron remisión y sólo 62% con Idarrubicina, con mayor mortalidad (31%) y recaída (6%). ( $p=0.02$ ). 79 pacientes (92%) recibieron ATRA logrando remisión el 85% ( $n=67$ ) comparado con aquellos que no recibieron ( $n=7$ ) y ninguno logró remisión ( $p=0.0001$ ). El 19% presentó síndrome de ATRA. Esquemas de FyN predominó el uso de amikacina/ceftazidima 54%, 28% Imipenem y 19% Levofloxacin. Comorbilidades en 31 pacientes, con falla renal (1%), DM2 e HAS (6%), obesidad (IMC >30, 9%) y EPOC (14%), ( $p=0.2$ ). Las principales causas de defunción fueron CID (12%), infecciones (6%) y otras (3%). En el análisis univariado tuvo impacto el uso de antraciclina (daunorrubicina,  $p=0.01$ ), administración de ATRA ( $p=0.0001$ ) y tiempo de inicio de quimioterapia (al diagnóstico,  $p=0.05$ ). En el multivariado únicamente impactó la

administración de ATRA ( $p=0.0001$ , RR 0.15, IC 95%). A seguimiento de 80 meses la SLR fue de 90%, la SLE del 77% y SG del 80%.

**Conclusiones:** En este estudio multicéntrico se observó respuestas similares a la literatura, con impacto favorable en el inicio temprano de quimioterapia con uso de daunorrubicina y ATRA.



**LAG0025 Metformina mejora el pronóstico en pacientes portadores de leucemia aguda linfoblástica que sobreexpresan el gen de resistencia a drogas ABCB1**

Humberto Baldemar Castellanos Sinco,<sup>1</sup> Christian Omar Ramos Peñafiel,<sup>1</sup> Irma Olarte Carrillo,<sup>1</sup> Etta Rozen Fuller,<sup>1</sup> Adrián Santoyo Sánchez,<sup>2</sup> Rafael Cerón Maldonado,<sup>3</sup> Adolfo Martínez Tovar<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Hospital General de México; <sup>2</sup> IMSS; <sup>3</sup> UNAM

**Introducción:** En leucemias Agudas, la sobreexpresión de diversos

genes de resistencia a drogas (MDR) en especial ABCB1, se han asociado a un pronóstico desfavorable debido a la prevalencia elevada de Resistencia a diferentes quimioterápicos. Al momento existe evidencia tanto en estudios *in vitro* como en diferentes cohortes del efecto antitumoral del clorhidrato de metformina. Debido al efecto sobre la depleción de energía diversos ensayos *in vitro* han identificado su potencial para reducir la resistencia mediada por los genes MDR.

**Objetivos:** Evaluar el efecto de metformina en pacientes que sobreexpresan el gen de resistencia ABCB1.

**Materiales y Métodos:** Estudio prospectivo observacional con aleatorización 3:1 en pacientes adultos portadores de leucemia Linfoblástica que recibieron tratamiento mediante quimioterapia y metformina

**Resultados:** Del total de los 102 pacientes reclutados, 26 recibieron MET y el restante recibió quimioterapia. La cuantificación del gen ABCB1 se realizó mediante RQ-PCR al momento del diagnóstico, Al analizar los niveles de expresión, un 45.1% (46/102) mostraron sobreexpresión del gen, siendo la distribución semejante entre los dos grupos (46.2% vs 44.7%). Al analizar el impacto de la expresión sobre la supervivencia Global, los pacientes con niveles elevados de ABCB1, mostraron una menor supervivencia a 60 meses de seguimiento, (41.5%) en comparación con aquellos con expresión baja o ausente (70% y 69.5% respectivamente). Al evaluar el efecto global de MET sobre la supervivencia no se mostró una diferencia significativa ( $p=0.251$ , 95% IC), pero al evaluar de manera individual el grupo de pacientes que sobreexpresaron el gen, aquellos a los que se les adicionó MET mostraron una mayor supervivencia en comparación con aquellos solo con

QT ( $p=0.025$ , 95% IC), este beneficio solo se identificó en el grupo de sobreexpresados.

**Conclusiones:** El beneficio de la adición de MET al esquema de quimioterapia es mayor en aquellos casos que sobreexpresan el gen ABCB1.

**LAG0026 Asociación de variables dinámicas (expresión del gen ABCB1, respuesta favorable a esteroide, blastos en día +8) sobre el riesgo de refractariedad en pacientes adultos portadores de leucemia linfoblástica aguda**

*Humberto Baldemar Castellanos Sinco, María Paula López Galindo, Irma Olarte Carrillo, Etta Rozen Fuller, Efreem Montaña Figueroa, Juan Collazo Jaloma, Christian Omar Ramos Peñafiel*

Hospital General de México

**Introducción:** A diferencia de los pacientes pediátricos, el pronóstico de la leucemia linfoblástica aguda es aun desfavorable, esto en gran medida tanto a factores pronósticos ya conocidos como a la resistencia primaria al tratamiento. Debido a esto la terapia de inducción es el principal pilar terapéutico el cual su éxito define en gran medida el pronóstico del paciente

**Objetivos:** Evaluar el impacto de variables clínicas dinámicas sobre la respuesta a la inducción a la remisión.

**Materiales y Métodos:** Estudio retrospectivo, observacional en pacientes con LLA de estirpe B Ph (-) que fueron sometidos a una terapia de inducción a la remisión que incluía la administración de un pre-tratamiento con esteroides, la cuantificación del gen de Resistencia a drogas ABCB1 y la evaluación temprana de la médula ósea en el día +8 de tratamiento.

**Resultados:** Se estudiaron 53 pacientes, con una media de edad

de 48 años (rango 17-68 años), de los cuales un 62.3% ( $n=33$ ) fueron considerados como de riesgo alto (cuenta de leucocitos y edad). Al asociar con los factores dinámicos. Un 11% de los pacientes de riesgo alto sobreexpresaron el gen ABCB1, sin ser esta asociación significativa ( $p=0.188$ ), pero al analizar su asociación con la respuesta temprana a esteroides el 68.8% de estos casos no integraron esta respuesta a diferencia del 64.9% de casos que la obtuvieron cuando el gen se encontraba normal o ausente ( $p=0.023$ ). Al analizar la médula ósea en el día +8 de tratamiento, 49.1% integraron una remisión temprana, sin mostrarse una asociación directa con una variable clínica, pero al contrastarla tanto con la expresión de ABCB1 como de la respuesta a esteroides, aquellos con falla a esteroide mostraron una asociación directa con la falla terapéutica temprana ( $p=0.000$ , 95% IC). En cuanto a la supervivencia la respuesta a esteroides ( $p=0.019$ ) como la falla terapéutica temprana ( $p=0.001$ ) se asociaron a una pobre supervivencia, no así la sobreexpresión del gen ABCB1 ( $p=0.854$ ).

**Conclusiones:** Tanto la respuesta a esteroides como la falla terapéutica temprana son estrategias útiles para identificar a pacientes con riesgo elevado de refractariedad a la inducción.

**LAG0027 Impacto de la expresión de genes de resistencia a drogas (ABCB1) sobre la falla terapéutica en adultos portadores de leucemia mieloide aguda**

*Humberto Baldemar Castellanos Sinco,<sup>1</sup> Johanna Paredes Sánchez,<sup>1</sup> Irma Olarte Carrillo,<sup>1</sup> Christian Omar Ramos Peñafiel,<sup>1</sup> Efreem Montaña Figueroa,<sup>1</sup> Rafael Cerón Maldonado,<sup>2</sup> Juan Collazo Jaloma,<sup>1</sup> Adolfo Martínez Tovar<sup>1</sup>*

<sup>1</sup> Hospital General de México; <sup>2</sup> UNAM

**Introducción:** El pronóstico de un paciente con leucemia mieloide aguda se basa principalmente en el riesgo citogenético y en la identificación de diversas alteraciones mutacionales. Al asociarlo con la edad y el estado funcional permite identificar aquellos casos que se beneficiaran con un esquema terapéutico intensivo. La sobreexpresión de genes de Resistencia

**Objetivos:** Determinar el impacto de la expresión de genes de Resistencia a drogas (ABCB1) sobre la falla terapéutica en adultos portadores de Leucemia Mieloide Aguda

**Materiales y Métodos:** Estudio retrospectivo observacional en pacientes adultos tratados con esquema de estándar o reducido, cuantificando la expresión por RQ-PCR la expresión del gen ABCB1.

**Resultados:** Se estudiaron un total de 52 pacientes con diagnóstico de leucemia mieloide aguda *de novo*. La media de edad fue de 44 años (rango 15-86 años). En cuanto a las principales alteraciones genéticas identificadas, el 44.2% registraron un cariotipo normal ( $n=23$ , 44.2%). La variante morfológica más frecuente fue la Variable mielomonoblástica ( $n=32$ , 61.5%). En cuanto al tratamiento el 82.7% ( $n=43$ ) recibió un esquema de intensidad estándar (7+3) y un 17.3% ( $n=9$ ) recibieron dosis reducidas de tratamiento. Alrededor de un 36.5% ( $n=19$ ) mostraron niveles elevados del gen ABCB1 y un 34.6% ( $n=18$ ) mostraron niveles normales. Un total de 48.1% de los casos integraron RC, siendo la edad mayor de 55 años ( $p=0.031$ , OR 3.66) como la expresión elevada del gen ABCB1 los principales factores de riesgo asociados ( $p=0.049$ , OR 3.293). Al analizar por edad, la sobreexpresión del gen se asoció de manera persistente con la falla terapéutica (<55 años: OR 2.5, >55 años: OR 5.0). La expresión citogenética no se asoció con la sobreexpresión del gen.

**Conclusiones:** Tanto la edad mayor de 55 años como la sobreexpresión del gen ABCB1 son factores de riesgo para falla terapéutica temprana.

**LAG0028 Experiencia de citometría de flujo con la plataforma EuroFlow y su implementación en el diagnóstico de leucemias agudas en pacientes pediátricos del Hospital General Centro Médico La Raza (HGCMR)**

*Juana Wendy Aguilera Caldera, Sofía Reyes Huesca, Nadia Carpio Mireles, Itzel Quiroz Zepeda, Antonio Quintero Bazaldua*

Hospital General Centro Médico Nacional la Raza IMSS

**Introducción:** El empleo de una técnica avanzada, automatizada, altamente sensible e innovadora que permite caracterizar, identificar y fenotipificar a las células sanguíneas como es la citometría de flujo (CMF), ha hecho posible detectar las células blásticas entre el componente celular normal presente en una muestra de sangre periférica y/o médula ósea, como apoyo al diagnóstico de neoplasias hematológicas. En el laboratorio del Hospital General Centro Médico la Raza en la sección de hematología especial a partir del 2017 fue posible llevar a cabo la estandarización de las leucemias agudas por CMF, por los estándares del consorcio EuroFlow, lo que garantiza un diagnóstico de calidad mediante resultados que son reproducibles y comparables, posibilitando el acceso de bases de datos e interconsultas con otros laboratorios que utilizan EuroFlow.

**Objetivos:** Proporcionar los resultados obtenidos con base al empleo de un protocolo de manejo del citómetro BD FACSCanto II para inmunofenotipos de 8 colores en leucemias agudas de pacientes pediátricos, propuesto por EuroFlow.

**Materiales y Métodos:** Se recurrió al uso de un algoritmo secuencial de paneles dependiendo de la sospecha diagnóstica. Se comenzó por una marcación de un tubo de screening (ALOT= tubo de orientación de leucemias agudas) en el que se emplearon anticuerpos monoclonales necesarios para la detección de linajes B, T y mieloide, para lo cual se utilizaron muestras de médula ósea con anticoagulante EDTA. Se analizaron en un citómetro FACSCANTO II 8 colores siendo procesadas en el momento, cuyo resultado determinó el panel de reactivos para la tinción final de las muestras. El análisis de datos fue mediante un software Infinicyt versión 1.8.0. El análisis estadístico fue descriptivo.

**Resultados:** Se analizaron 81 muestras de pacientes pediátricos del periodo abril 2017 a febrero 2018, donde 42 fueron hombres (52%) y 39 mujeres (48%), con los siguientes diagnósticos: leucemia linfoblástica B (LLA-B) 62 (77%), leucemia linfoblástica T (LLA-T) 4 (5%), leucemia mieloide aguda (LMA) 14 (17%), de las cuales 2 corresponden a LMA-M0, 4 LMA-M2, 4 LMA-M3, 1 LMA-M4 y 3 LMA-M5; además una leucemia bifenotípica 1 (1%) detectándose población patógena de linaje T y mieloide.

**Conclusiones:** La CMF es una herramienta rápida en la detección de leucemias agudas. La estandarización ha permitido resultados más confiables, precisos y reproducibles usando idénticas condiciones de control de calidad y técnica con laboratorios que usan EuroFlow.

**LAG0029 Bullying en niños con leucemia linfoblástica aguda.**

**Resultados preliminares**

*Laura Villarreal Martínez, Marbely Quiroga Treviño, Fernando Guzmán Gallardo, Atenas Meléndez Aguirre, Sulia Eloísa Pope Salazar,*

*Cynthia Anahí Salinas Silva, Yahaira Valentine Jiménez Antolínez, Oscar González Llano, David Gómez Almaguer*

Servicio de Hematología, Hospital Universitario Dr. José Eleuterio González

**Introducción:** La leucemia linfoblástica aguda (LLA) es el cáncer más frecuente en la población pediátrica. A pesar de que su tratamiento es agresivo y compromete la calidad de vida del paciente, es capaz de incorporarse al sistema educativo. Recientemente se ha visto un incremento en el acoso escolar en la población general. De acuerdo con la Comisión Nacional de Derechos Humanos (CNDH) el número de acoso o *bullying* en nuestro país es alrededor del 40% en alumnos de primaria y secundaria. En la actualidad no se sabe si los niños con leucemia dadas las condiciones de su padecimiento son más susceptibles a ser víctimas de acoso escolar.

**Objetivos:** Determinar la prevalencia de bullying en niños con leucemia linfoblástica aguda.

**Materiales y Métodos:** Estudio transversal, descriptivo y observacional en pacientes entre 8-15 años que asistían a la escuela con diagnóstico de LLA, los cuales habían recibido o estaban recibiendo tratamiento en el Hospital Universitario Dr. José Eleuterio González. Se aplicó el cuestionario para medir bullying y violencia escolar Mendoza-González et al. 2015. Se realizó un análisis cuantitativo y para la interpretación de datos se utilizó el programa SPSS versión 22.

**Resultados:** Fueron incluidos 15 pacientes (9 mujeres, 6 hombres) con una edad media de 10 años (rango 8-14 años) quienes asistían a la escuela (10 primaria, 5 secundaria). A través del estudio se encontró que el 55% de los pacientes se habían visto involucrados en acoso escolar

(35% observadores, 12% víctimas, 8% agresores). De manera global, éste se presentó en el siguiente orden según su incidencia: empujar (35%), decir apodos y esconder pertenencias (29%), y hacer burla de sus compañeros (27%). Los tipos de *bullying* más frecuentes según su participación se desglosan en la **Figura 1**.

**Conclusiones:** Con los datos preliminares mostrados se puede destacar una alta incidencia de acoso escolar en niños con LLA, incluso mayor que en la población sana. Es de vital importancia que los pacientes continúen realizando actividades de la vida diaria sin temor a sufrir *bullying*. No obstante, es alarmante observar que no sólo son víctimas sino agresores, por lo que es necesario implementar medidas preventivas para su bienestar biopsicosocial.

### LAG0030 Deleción de los genes CDKN2B y PAX5 en pacientes pediátricos con leucemia linfoblástica aguda pre B al diagnóstico

Alejandro Vázquez Reyes,<sup>1</sup> Ma. de Jesús Durán Avelar,<sup>1</sup> Norberto Vibanco Pérez,<sup>1</sup> Helia J Pimentel Gutiérrez,<sup>2</sup> Juan M Agraz Cibrián,<sup>1</sup> Jaime Sánchez Meza,<sup>1</sup> Zulia F Nieves López,<sup>1</sup> Óscar A Pérez González,<sup>3</sup> Rehotbevely Barrientos Ríos,<sup>3</sup> Miriam F Ayón Pérez<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Universidad Autónoma de Nayarit; <sup>2</sup> Charité, Universitätsmedizin; <sup>3</sup> Instituto Nacional de Pediatría

**Introducción:** La leucemia linfoblástica aguda de células preB (LLApreB) es la neoplasia común en pacientes pediátricos. Esta enfermedad se caracteriza por presentar un espectro amplio de anomalías genéticas, las cuales son empleadas en la estratificación de riesgo y el tratamiento. El gen PAX5 se localiza en la región 9p13 e incluye 10 exones. Codifica un factor transcripcional esencial para la maduración de células proB a células B maduras. PAX5 se encuentra deletado o mutado en el 20 al 30% de los casos de LLApreB. Por otro lado, CDKN2B es un gen localizado en 9p21.3, codifica un inhibidor de cinasa dependiente de ciclina que regula el crecimiento celular, ya que controla la progresión del ciclo celular en G1. Este gen presenta mutaciones y deleciones en el 25 al 30% de pacientes con LLApreB. Los pacientes con LLA-preB con alteraciones en estos genes presentan resistencia al tratamiento y recaída de la enfermedad. En la actualidad, no existen reportes en los que se haya evaluado la deleción de los genes PAX5 y CDKN2B en pacientes pediátricos mexicanos diagnosticados con LLApreB.

**Objetivos:** Determinar la deleción de los genes CDKN2B y PAX5 en pacientes pediátricos con leucemia linfoblástica aguda de células pre B al diagnóstico.

**Materiales y Métodos:** Se analizaron 5 muestras de sangre periférica de sujetos sanos y 10 muestras de medula ósea de pacientes pediátricos mexicanos con LLA pre B en el Instituto Nacional de Pediatría y en el Centro Estatal de Canceología de Nayarit. La extracción de DNA se realizó con el paquete comercial QIAamp DNA Blood kit®. Las deleciones parciales o totales de los genes CDKN2B y PAX5 se determinaron mediante la SALSA P335 ALL-IKZF1 (MRC-Holland®) empleando la técnica de MLPA.

**Resultados:** Cinco pacientes presentaron deleciones parciales y/o totales de los genes PAX5 y CDKN2B. El primer y segundo paciente presentaron la deleción total del gen CDKN2B y PAX5. El tercer paciente presentó la deleción de CDKN2B y la deleción parcial de PAX5. El cuarto y quinto paciente, presentaron deleción únicamente de PAX5.

**Conclusiones:** La deleción de PAX5 mostró mayor prevalencia (50%), en comparación con la deleción de CDKN2B (33%). Se ha reportado que los pacientes que presentan la deleción de los genes PAX5 y CDKN2B se clasifican de alto riesgo. Por lo anterior, es importante implementar la determinación de la deleción de estos biomarcadores, ya que su detección temprana podría mejorar la oportunidad de supervivencia de los pacientes.

### LAG0031 Determinación de la profundidad de inserción de la aguja en las punciones lumbares en pacientes hematólogicos pediátricos

Emma Lizeth Estrada Rivera, Daniel Gómez González, Yahaira Valentine Jiménez Antolinez, José Eduardo

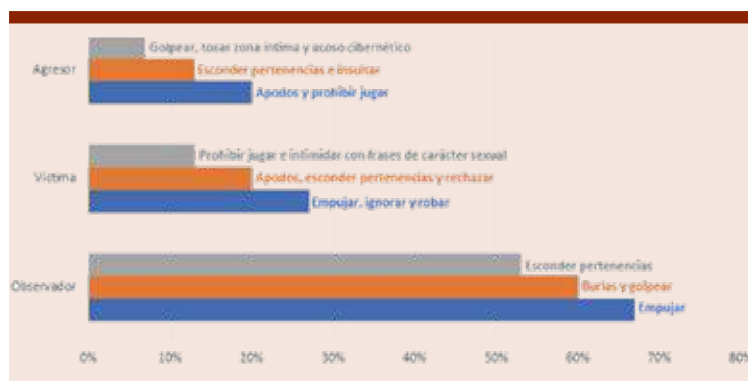


Figura 1.



Mares Gil, Julia Esther Colunga Pedraza, Ileana Jazmín Velasco Ruíz, Oscar González Llano, María del Consuelo Mancías Guerra Servicio de Hematología Pediátrica, Hospital Universitario. Dr. José Eleuterio González, Universidad Autónoma de Nuevo León

**Introducción:** La punción lumbar se realiza para el diagnóstico y/o tratamiento de varias enfermedades, como las leucemias agudas. Técnicamente es más difícil en pacientes con sobrepeso u obesidad. La entrada posible de blastos linfoides al líquido cefalorraquídeo es más probable en los casos de punciones traumáticas, las cuáles son más comunes entre más intentos sean llevados a cabo. Hay estudios en niños que han demostrado que es posible predecir la profundidad de inserción de la aguja durante una punción lumbar para llegar al espacio subaracnoideo en base a mediciones de peso, talla, índice de masa corporal (IMC), superficie corporal (SC) y circunferencia abdominal (CA).

**Objetivos:** Diseñar una fórmula matemática útil para predecir la profundidad de inserción de la aguja necesaria en las punciones lumbares para aplicación de quimioterapia intratecal en niños que cursan con enfermedades hematológicas.

**Materiales y Métodos:** Se diseñó un estudio observacional, transversal y de un solo grupo en donde se midió la profundidad de la inserción de la aguja de una punción lumbar exitosa en niños con enfermedades hematológicas. Se determinaron peso, talla y CA, y se calculó el IMC y la SC para evaluar si existe una correlación entre estas variables antropométricas y la profundidad de inserción de la aguja.

**Resultados:** Se incluyeron 39 pacientes con una mediana de edad de 7 años (3-15), 21 masculinos y

18 femeninos. Se realizó un análisis univariado donde se observó que existía una correlación estadísticamente significativa entre la profundidad de la inserción de la aguja y el peso, talla, CA, IMC y SC. Se confirmó que estas correlaciones se mantuvieron al realizar un análisis multivariado, la variable que mostró una correlación más fuerte fue el peso ( $\rho = 0.76$ ). Se desarrolló una fórmula predictiva con esta variable, donde: Profundidad en cm =  $2.3 + 0.5 \times$  peso en kg, utilizando esta fórmula se estableció una correlación estadísticamente significativa con R2 de 0.67 con respecto a los valores reales de inserción de la aguja.

**Conclusiones:** Con la fórmula obtenida en nuestro estudio, se determinó que el peso fue la mejor

**Cuadro 1.** Características de la población de hematología pediátrica sometida a punción lumbar. SC: Superficie corporal. IMC: Índice de masa corporal. LLA: Leucemia Linfoblástica Aguda. LMA: Leucemia mieloide aguda. LBL: Linfoma Linfoblástico.

	MEDIANA (RANGO)
Edad (años)	7 (3-15)
Género	
Masculino	21 (53.8%)
Femenino	18 (46.1o/o)
Peso (kg)	24.3 (14.3-72)
Talla (cm)	122 (89-166)
Circunferencia abdominal (cm)	62 (44-99)
SC (m²)	0.91 (0.62-1.82)
IMC (kg/m²)	17.42 (12.6-30.8)
Profundidad Inserción de aguja (cm)	3.5 (2.5-6.3)
Diagnóstico	
LLA	36 (92.3o/o)
LMA	1 (2.5%)
LBL	2 (5.12)

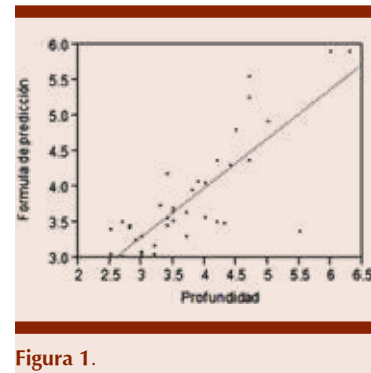


Figura 1.

variable para determinar la profundidad de inserción de la aguja. Esta fórmula podría ser un predictor confiable para estimar la profundidad de inserción de la aguja requerida en la punción lumbar y disminuir la incidencia de punciones traumáticas. Son necesarios más estudios para validar estos resultados.

**LAG0032 La leucemia linfoblástica es la neoplasia más demandante en el Hospital Universitario Dr. José Eleuterio González. Estadística de la consulta desde el punto de vista del hematólogo**

Diana Edith García Camarillo, Andrés Gómez de León, Perla Rocío Colunga Pedraza, Paola Santana Hernández, Luz Tarín Arzaga, César Octaviano Pezina Cantú, Oscar Octavio Márquez Pinedo, Emmanuel Bugarin Estrada, Roberto Israel Vázquez Garza, Brandon Emmanuel Vázquez Castillo, Alain Palomares Leal, David Gómez Almaguer Hospital Universitario Dr. José Eleuterio González

**Introducción:** Las neoplasias hematológicas corresponden gran parte de la consulta del hematólogo en comparación con los padecimientos benignos; sin embargo, las enfermedades más frecuentes no son necesariamente más demandantes.

**Objetivos:** Nuestro objetivo fue documentar cuales neoplasias he-



matológicas eran más demandantes en relación a su prevalencia y frecuencia de consultas realizadas.

**Materiales y Métodos:** Se realizó un estudio prospectivo observacional en el que se analizaron todas las consultas por en pacientes con neoplasias hematológicas en 2017 llevadas a cabo en la consulta de hematología general, con excepción de los receptores de trasplante. Se documentaron sus características independientemente de la fecha de diagnóstico, excluyendo a los receptores de trasplante.

**Resultados:** En 2017 acudieron a la consulta un total de 432 pacientes con neoplasias hematológicas, a los que se les realizó un total de 3604 consultas. La mayor proporción de pacientes tenían linfoma no Hodgkin, con una relación de número de paciente/consultas de 153/1268, seguido de leucemia linfoblástica aguda (LLA) 71/749. En neoplasias mieloproliferativas (68/377), linfoma de Hodgkin (52/413); en neoplasias de células plasmáticas (39/365), leucemia mieloide aguda (17/160), leucemia linfocítica crónica (16/132) consultas, leucemia de células peludas (5/52). El promedio más alto de consultas por paciente fue en LLA con 10.5 consultas promedio por paciente. Al considerar aquellos pacientes con LNH en enfermedad activa o en tratamiento, 66 pacientes activos realizaron 14 consultas por paciente en; en contraste con aquellos inactivos o en vigilancia con 3.9 consultas por año. Consecuentemente en LLA se observaron 27 pacientes activos, 44 inactivos, con 19.8 y 4.8 consultas en promedio por paciente, respectivamente.

**Conclusiones:** Se concluye que el diagnóstico de consulta más frecuente fue LNH, sin embargo la neoplasia con más consultas promedio en general fue LLA, asimismo la neoplasia en tratamiento con más consultas promedio por paciente

fue también LLA. Se debe de ofrecer especial atención a esta enfermedad que es la leucemia más común en México. Los centros de nuestro país deben desarrollar mecanismos o clínicas especiales para su atención.

#### **LAG0034 Estudio de la frecuencia de aneuploidias en leucemia linfoblástica aguda**

*Elik Enrique Alonso Muñoz, Carlos Alonso Muñoz, Carlos Cortes Penagos, Karla Nathalie Gaytan Nares Mendelab SA de CV*

**Introducción:** El análisis citogenético ha sido una práctica importante en el diagnóstico de neoplasias hematológicas ya que permite complementar el entendimiento de la fisiopatología de la enfermedad, así como la predicción del comportamiento clínico de la misma. Para el caso particular de la leucemia linfoblástica aguda (LLA), el resultado del cariotipo tiene un valor pronóstico definitivo, al revelar la presencia de anomalías cromosómicas numéricas y estructurales frecuentes, las cuales ocurren en al menos un 80% de los casos. La evidencia de aneuploidias en cariotipos asociados a LLA establece una clasificación reconocida por la Organización Mundial de la Salud (OMS), pero más aún, establece un pronóstico de la enfermedad sobre todo en pacientes pediátricos. En el presente trabajo se describe la frecuencia de aneuploidias en 974 muestras referidas para su análisis con un diagnóstico presuntivo de LLA.

**Objetivos:** Establecer la frecuencia de aneuploidias asociadas al genotipo de la leucemia linfoblástica aguda en pacientes pediátricos.

**Materiales y Métodos:** Muestras de médula ósea y/o sangre periférica de pacientes pediátricos de 0 a 17 años de edad con diagnóstico presuntivo de LLA. Se obtuvieron metafases a partir de cultivos celu-

lares sin estimulante mitótico y el análisis de cromosomas se realizó a través de metodología de bandas GTG y la nomenclatura sugerida por el ISCN 2016.

**Resultados:** Se analizaron un total de 974 casos referidos al laboratorio con un diagnóstico presuntivo de LLA, correspondientes al periodo de enero 2005 a diciembre de 2017. Un 30% de los casos presentaron un cariotipo con alguna anomalía cromosómica, la mayoría de las cuales corresponden a las descritas en la clasificación de la OMS (57%). Las aneuploidias comprenden la anomalía más frecuente llegando a ser un 37% hiperdiploides y 21% hipodiploides. El cromosoma con mayor frecuencia de ganancia es el 21 y el 18 es el cromosoma que más frecuentemente se pierde. La hipodiploidia clasificada como mayor (40 a 43 cromosomas) se presentó en el 79.5% de los casos con esta aneuploidia.

**Conclusiones:** El análisis de aneuploidias asociadas a LLA reveló que la frecuencia a una población mexicana es mayor a la reportada, siendo la ganancia de cromosomas prevalente sobre la pérdida. La identificación de aquellos cromosomas involucrados en este fenómeno podría revelar nueva información sobre su utilidad como marcadores cromosómicos pronósticos.

#### **LAG0035 Leucemia linfoblástica aguda en adultos del Hospital Universitario: resultados reales a corto plazo (2016-2018)**

*Oscar Octavio Márquez Pinedo, Andrés Gómez De León, Perla Colunga Pedraza, Cesar Pezina Cantu, Diana García Camarillo, Paola Santana Hernández, Emmanuel Bugarin Estrada, Alain Palomares Leal, Roberto Israel Vázquez Garza, Brandon Emmanuel Vázquez Castillo, José Miguel Yáñez Reyes*  
 Hospital Universitario José E González, UANL

**Introducción:** La leucemia linfoblástica aguda (LLA) constituye una neoplasia frecuente en nuestro país, correspondiendo al 14% de la patología hematológica maligna tratada en nuestro centro. No existe un esquema de tratamiento estándar, las diversas opciones disponibles incluyen esquemas pediátricos o aquellos similares a Hyper-CVAD. Nuestro país tiene una mayor frecuencia de mortalidad durante la inducción a la remisión (IR) comparada con países desarrollados.

**Objetivos:** Describir los datos clínicos y evolución de pacientes adultos con LLA obtenidos de forma prospectiva en nuestro centro.

**Materiales y Métodos:** Estudio prospectivo en el cual se incluyeron adultos  $\geq 16$  años con LLA diagnosticados desde febrero 2016, tratados en nuestro centro bajo esquema basado en BFM. Documentamos variables demográficas, factores pronósticos, respuesta al tratamiento, evolución y supervivencia.

**Resultados:** Hasta el momento se incluyeron un total de 30 pacientes, 73% del sexo masculino, 27% sexo femenino, la mediana de edad de 27 años (rango, 16-68). La tasa de mortalidad encontrada fue del 26.7% (n=8), de las cuales 6 ocurrieron en inducción a la remisión, por lo que la mortalidad en IR fue del 20%. Se presentaron 7 recaídas (23.3%) y 20 pacientes presentaron CD20+ (66.7%). De los pacientes con CD20+ solo 7 recibieron rituximab (43%), ninguno de los pacientes que lo recibieron recayó, mientras que el 30% (n=4) de los que no lo recibieron recayeron (P=0.101).

**Conclusiones:** La LLA representa una enfermedad prevalente en nuestra consulta. El acceso al anti-CD20 rituximab no fue costeable para la mayoría de los pacientes candidatos a recibirlo y esto se asoció con una tendencia a mayor número de recaídas. La mortalidad

en inducción del 20% es mayor a la reportada en la literatura por lo que es necesario realizar una vigilancia estrecha de potenciales efectos adversos asociados con toxicidad en la fase de IR.

### **LAG0036 Leucemia linfoblástica aguda precursora B con alteraciones del gen CRLF2: alta frecuencia en pacientes mexicanos**

*Daniel Alejandro Martínez Anaya,<sup>1,2</sup> Rocío Juárez Velázquez,<sup>2</sup> Dafné Moreno Lorenzana,<sup>3</sup> Adrián Hernández Monterde,<sup>1</sup> Montserrat Aguilar Hernández,<sup>1</sup> Oscar Soto Lerma,<sup>1</sup> Martha Herrera Almanza,<sup>1</sup> Marta Zapata Tarrés,<sup>1</sup> Luis Juárez Villegas,<sup>4</sup> Roberto Rivera Luna,<sup>1</sup> Rogelio Paredes Aguilera,<sup>1</sup> Patricia Pérez Vera<sup>1</sup>*

<sup>1</sup> Instituto Nacional de Pediatría; <sup>2</sup> Posgrado en Ciencias Biológicas UNAM; <sup>3</sup> Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología, <sup>4</sup> Hospital Infantil de México Federico Gómez

**Introducción:** La leucemia linfoblástica aguda precursora B (LLA pre-B) es el cáncer pediátrico más frecuente (83%). Aproximadamente del 12-15% de los casos que no presentan las fusiones génicas recurrentes pueden mostrar alteraciones cripticas del gen CRLF2, las más frecuentes son la delección P2RY8-CRLF2 y la translocación IGH-CRLF2, las cuales conducen a la sobre-expresión del gen e hiperactivación de la vía JAK/STAT. Dichas alteraciones son especialmente frecuentes en población hispano-latina, por lo que pueden ser comunes en nuestra población. Es importante detectar a estos pacientes porque tienen pronóstico adverso y podrían ser tratados con terapia específica.

**Objetivos:** Detectar alteraciones del gen CRLF2 en pacientes pediátricos con LLA pre-B.

**Materiales y Métodos:** Se capturaron 123 muestras de aspirado de médula ósea de pacientes con LLA

pre-B al diagnóstico o en recaída del Instituto Nacional de Pediatría y el Hospital Infantil de México Federico Gómez, entre 2015 y 2017. Se excluyeron 23 muestras con las fusiones recurrentes ETV6-RUNX1, TCF3-PBX1, KMT2A-var y BCR-ABL1, 17 con una enfermedad distinta a LLA pre-B y 9 con material insuficiente para el análisis. Se obtuvo RNA de células mononucleares y se sintetizó cDNA para determinar el nivel de expresión génica de CRLF2 (q-RT-PCR por el método 2- $\Delta\Delta Ct$ ), y para detectar la delección P2RY8-CRLF2 (RT-PCR). En los pacientes con sobre-expresión de CRLF2, pero negativos a P2RY8-CRLF2, se buscó el rearrreglo IGH-CRLF2 (FISH). En los casos P2RY8-CRLF2 positivos sin sobre-expresión de CRLF2 se buscó la delección en subclonas minoritarias (FISH). En los casos P2RY8-CRLF2 positivos se buscó la amplificación iAMP21 (FISH), ya que se ha informado que el 38% de los casos positivos a la delección también muestran la amplificación.

**Resultados:** De los 74/123 pacientes analizados el 50% de los casos (37/74) mostraron sobre-expresión de CRLF2, de éstos, 11 (30%) fueron P2RY8-CRLF2 positivos, y 12 (32%) fueron IGH-CRLF2 positivos. También se detectaron pacientes P2RY8-CRLF2 positivos sin sobre-expresión de CRLF2, en los cuales, se identificaron subclonas minoritarias con la delección (0.4 al 2%). Hasta el momento, la iAMP21 se ha detectado en el 80% de los casos P2RY8-CRLF2 analizados.

**Conclusiones:** 1) Las alteraciones en CRLF2 son frecuentes (62%) en la población analizada. 2) Los pacientes sin sobre-expresión de CRLF2 pueden ser positivos a la delección P2RY8-CRLF2 en subclonas minoritarias. 3) La sobre-expresión de CRLF2 puede atribuirse al rearrreglo IGH-CRLF2 en casos negativos a la delección.

### LAG0037 Factores de riesgo asociados al desarrollo de síndrome de diferenciación durante la inducción a la remisión en pacientes adultos con leucemia promielocítica aguda

César Borjas Gutiérrez,<sup>1</sup> Juan Fernando Tadeo Rivera Ruvalcaba,<sup>1</sup> Lilia Beatriz Aguilar López,<sup>1</sup> Oscar Miguel Garcés Ruiz,<sup>1</sup> Benjamín Rubio Jurado,<sup>1</sup> Arturo Vega Ruiz,<sup>1</sup> María de Lourdes Borjas Del Toro<sup>2</sup>  
<sup>1</sup> Departamento Hematología HECMNO IMSS, <sup>2</sup> Universidad Autónoma de Guadalajara

**Introducción:** La leucemia promielocítica aguda es un subtipo de leucemia mieloide aguda y representa aproximadamente el 20% de estas. A pesar de ser una enfermedad curable, puede desarrollar complicaciones potencialmente peligrosas como el síndrome de diferenciación o síndrome de ATRA, que se caracteriza por una reacción inflamatoria sistémica, daño endotelial extenso, aumento de la permeabilidad capilar, edema periférico e incluso falla orgánica múltiple.

**Objetivos:** Determinar los factores de riesgo que se asocian al desarrollo de síndrome de diferenciación en los pacientes adultos con leucemia promielocítica aguda.

**Materiales y Métodos:** Estudio observacional, analítico, transversal. Se construyó una base de datos de pacientes con LPA en programa Excel y SPSS v.20. Se realizó estadística descriptiva para determinar las medidas de tendencia central y de dispersión. Posteriormente se realizó contrastación estadística con la prueba de X<sup>2</sup> de Pearson y corrección de Yates.

**Resultados:** Fueron 34 pacientes, 18 hombres y 16 mujeres, promedio de edad 33 años, en 26 pacientes se documentó el arreglo (15;17), la mayoría (58%) se clasificaron con un riesgo PETHEMA intermedio.

El 24% (8) desarrolló síndrome de diferenciación teniendo como principales signos la disnea, fiebre y edema. Siete pacientes murieron durante el estudio, de los cuales 5 pertenecieron al grupo con SD, de los cuales solo 2 fueron atribuibles directamente a dicho síndrome. En la contrastación estadística, la cuenta leucocitaria mostró una diferencia estadísticamente significativa ( $p < 0.026$ ), así como también con la DHL ( $p < 0.05$ ) y el fibrinógeno ( $p < 0.05$ ).

**Conclusiones:** En el presente estudio se logró comprobar estadísticamente que los factores como la

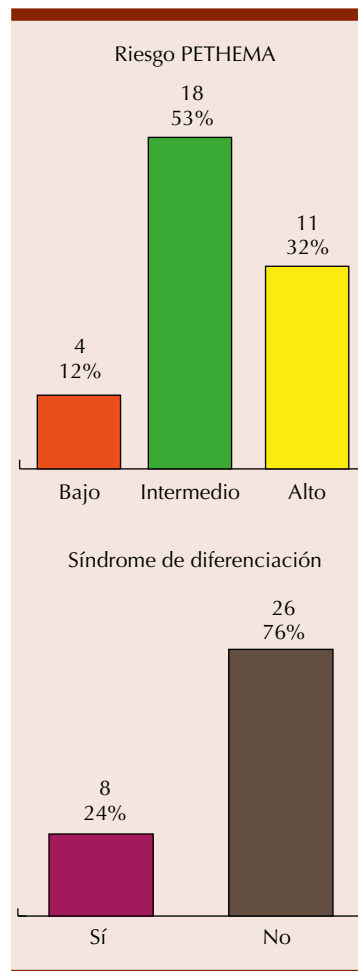


Figura 1.

cuenta de leucocitos, el nivel de la DHL y del fibrinógeno al momento del diagnóstico estuvieron asociados al desarrollo del síndrome de diferenciación, y que la frecuencia y características de éste son consistentes con los informes de otros grupos de estudio.

### LAG0039 Leucemia linfoblástica aguda del subtipo similar a BCR-ABL1 (Filadelfia-like): identificación a través de un perfil de expresión génica y de la activación de vías de señalización

María del Rocío Juárez Velázquez,<sup>1</sup> Dafné Moreno Lorenzana,<sup>1</sup> Adrián Hernández Monterde,<sup>1</sup> Daniel Alejandro Martínez Anaya,<sup>1</sup> Montserrat Hernández Aguilar,<sup>1</sup> Martha Herrera Almanza,<sup>1</sup> Marta Zapata Tarrés,<sup>1</sup> Luis Juárez Villegas,<sup>2</sup> Roberto Rivera Luna,<sup>1</sup> Rogelio Paredes Aguilera,<sup>1</sup> Oscar Soto Lerma,<sup>1</sup> Patricia Pérez Vera<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Instituto Nacional de Pediatría; <sup>2</sup> Hospital Infantil de México Federico Gómez

**Introducción:** La leucemia linfoblástica aguda precursora B (LLA-B) es el cáncer pediátrico más común. Recientemente se identificó un subgrupo de pacientes de alto riesgo, sin las fusiones génicas recurrentes, caracterizadas por tener un perfil de expresión génica similar a los casos BCR-ABL1 o Filadelfia positivos, y por presentar alteraciones en cinasas. En nuestro país aún no se implementan herramientas para su diagnóstico. Es relevante detectar a este subgrupo por su pronóstico, e identificar las vías de señalización donde participan cinasas alteradas para ofrecer alternativas terapéuticas aplicando inhibidores específicos.

**Objetivos:** Identificar pacientes pediátricos con LLA-B candidatos a pertenecer al subtipo Ph-like a través de una firma de expresión génica, por activación de las vías

de señalización JAK2/STAT5, ABL y RAS, y analizar su reversión con inhibidores específicos.

**Materiales y Métodos:** Se analizaron 73 pacientes pediátricos con LLA-B, sin fusiones génicas recurrentes, atendidos en el Instituto Nacional de Pediatría y el Hospital Infantil de México Federico Gómez. Se colectó médula ósea al diagnóstico y se extrajo RNA para el análisis de expresión de los genes CRLF2, TSPN7, IGH, PON2, SEMA6A, BMP1R1β y GUSβ, mediante qRT-PCR. Se determinó por citometría de flujo (Phosphoflow) la alteración en las vías JAK2/STAT5, ABL y RAS, por la hiperfosforilación de los blancos STAT5, CRKL y Erk respectivamente.

**Resultados:** La firma de expresión génica se estudió en 73 pacientes, se encontró que el 17.8% sobreexpresan más del 80% de los genes analizados. En 40/73 pacientes se lograron evaluar las vías de señalización encontrando alteración en JAK2/STAT5 (25%), ABL (38%), y RAS (27%); cabe destacar que el 18% de estos pacientes presenta alteración en más de una vía de señalización. Fue posible realizar 11 ensayos de inhibición in vitro con imatinib y dasatinib para ABL en donde 8 revirtieron con ambos agentes, uno sólo respondió a dasatinib y en 2 no se logró la reversión. Para JAK2/STAT5 se utilizó ruxolitinib con reversión en 8 de 10 pacientes analizados. En total 7/11 casos respondieron al tratamiento con inhibidores específicos.

**Conclusiones:** Se identificaron pacientes pediátricos con LLA-B candidatos a pertenecer al subtipo Filadelfia-like, a través de su firma de expresión génica apoyada por el estudio de alteración en las vías de señalización implicadas. La mayoría de los casos tratados con inhibidores específicos respondieron a estos agentes. Agradecimientos. CONACYT: PDCPN-2004/248591; Cátedra 2038, Fondos Federales 2015.

**LAG0040 Prevalencia de alteraciones cromosómicas estructurales por cariotipo citogenético en pacientes con diagnóstico de enfermedades oncohematológicas en un centro del noreste de México**

*Diana Alicia Beltrán García, María del Rosario Salazar Riojas, David Gómez Almaguer*  
Servicio de Hematología, Hospital Universitario, UANL

**Introducción:** El cariotipo en citogenética clásica es la nomenclatura utilizada como resultado del análisis en metafase de cromosomas teñidos mediante técnicas que ponen en manifiesto un patrón de bandas único para cada cromosoma. Las anomalías cromosómicas pueden ser numéricas o estructurales. Las anomalías numéricas incluyen pérdidas y ganancias. Las anomalías estructurales son las alteraciones en la estructura de un cromosoma individual, incluye por ejemplo delección, translocación, rearrreglo o ganancia de segmentos de cromosoma. Las anomalías numéricas y estructurales pueden coexistir en células malignas. El estudio citogenético es importante en el diagnóstico, la clasificación, el manejo, y en la investigación científica de desórdenes hematológicos. La identificación de anomalías cromosómicas recurrentes, ha guiado la búsqueda de genes involucrados y sus alteraciones en estructura o expresión.

**Objetivos:** Establecer la prevalencia de aberraciones estructurales recurrentes en pacientes con diagnóstico de leucemia mieloide aguda (LMA), leucemia linfoblástica aguda B (LLA-B) y leucemia linfoblástica aguda T (LLA-T).

**Materiales y Métodos:** Se analizaron de manera retrospectiva los resultados de cariotipo citogenético estándar de bandas GTG de referencia nacional en el periodo de enero de 2014 a diciembre de 2017 en 192 pacientes con sospecha de enfermedad hematológica del Servicio de Hematología del Hospital Universitario Dr. José Eleuterio González de la UANL.

**Resultados:** De los 192 pacientes, 118 (61.4%) presentaban un cariotipo normal, mientras que cariotipo anormal para 63 (32.8%), 11 pacientes (5.7%) reportaron ausencia de crecimiento en el cultivo. En el grupo de 63 pacientes con cariotipos reportados como anormales se diagnosticaron mediante citometría de flujo: 22 casos (34.9%) para LMA, 12 casos (19.0%) para LLA-B, y 1 solo caso (1.5%) para LLA-T. Para LMA las anomalías con mayor frecuencia fueron la t(8;21)(q22;q22) en 4 pacientes (19.0%), y la t(15;17)(q24;q21) en 3 pacientes (14.2%). el resto de las aberraciones descritas en la figura se presentan en un 4.7% de los casos. En la LLA-B se observan 2 casos (16.6%) de t(9;22)(q34;q11.2), mientras que otras alteraciones corresponden a un

FIGURA - ALTERACIONES ESTRUCTURALES ENCONTRADAS EN 192 PACIENTES CON SOSPECHA DE ENFERMEDAD HEMATOLÓGICA DEL SERVICIO DE HEMATOLOGÍA DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO "DR. JOSÉ ELEUTERIO GONZÁLEZ" DE LA UANL. (ENERO 2014- DICIEMBRE 2017)

	TRANSLOCACION	DELECCION CROMOSOMAL	ADICION CROMOSOMAL	ISOCROMOSOMA	CROMOSOMA DERIVADO	INVERSION CROMOSOMAL	DUPLICACION
LMA	t(1;11)(q21;q24) t(3;16)(p21;p11) t(6;15)(p21.3;q22;q21) t(7;19)(q35;p11) t(8;21)(q22;q22) t(9;11)(q22;q23) t(9;22)(q34;q11.2) t(15;17)(q24;q21)	del(5)(q15q33) del(5)(q12q25) del(9)(p12.1) del(9)(q21.2;q33) del(11)(q22;q23) del(12)(p12) del(16)(p13.1)	add(6)(p24) add(7)(q32) add(9)(q22)	i(X)(q10)		inv(16)(p13q22)	
LLA-B	t(1;9)(p13;q34) t(1;19)(q23.2;p13.3) t(9;22)(q34;q11.2) t(11;19)(q23;p13.3) t(14;16)(q24;q23)	del(1)(q12) del(2)(q24q37)	add(11)(q23) add(20)(q13.3)		der(13)t(13;22)(q13;q13)		dup(1)(q12q24)
LLA-T		del(6)(q21)					



8.3%. Un solo caso de LLA-T con una del (6)(q21) fue reportado.

**Conclusiones:** Se analizaron los cariotipos anormales de pacientes con diagnóstico de LMA, LLA-B, y LLA-T en los que se encontraron alteraciones recurrentes que están descritas en la literatura como asociadas a estos trastornos hematológicos.

#### **LAG0041 La alta expresión del mRNA de la DHFR se asocia con la supervivencia de los pacientes con leucemia linfoblástica aguda**

*Mónica Virginia Saavedra Herrera,<sup>1</sup> Jorge Organista Nava,<sup>2</sup> Yazmín Gómez Gómez,<sup>2</sup> Berenice Illades Aguiar,<sup>2</sup> Ana Bertha Rivera Ramírez,<sup>1</sup> Marco Antonio Jiménez López,<sup>2</sup> Evelyn Margarita Morales Flores<sup>1</sup>*

<sup>1</sup> Instituto Estatal de Cancerología Arturo Beltrán Ortega, Acapulco, Guerrero, México; <sup>2</sup> Laboratorio de Biomedicina Molecular de la UACQB de la UAGro, Chilpancingo, Guerrero, México

**Introducción:** La dihidrofolato reductasa (DHFR) es un blanco del metotrexato, un antineoplásico clave en el tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda. Se ha observado que cambios en la expresión de la DHFR son asociados con la resistencia al metotrexato.

**Objetivos:** se determinó si los niveles de expresión del mRNA de la DHFR son asociados con la supervivencia de los pacientes con LLA.

**Materiales y Métodos:** Se evaluó la expresión de la DHFR en 147 muestras sanguíneas de pacientes con leucemia aguda y en 100 de individuos sanos por Reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa (RT-PCR) cuantitativa. Las curvas de Kaplan-Meier fueron utilizadas para determinar el efecto de la expresión de la DHFR sobre la supervivencia. Una  $p < 0.05$  fue considerada estadísticamente significativa.

**Resultados:** Se observó que la expresión del mRNA de la DHFR fue significativamente alta en pacientes con LLA comparados con los pacientes con LMA e individuos sanos (media: LLA: 21.14 vs. LMA: 0.25 y sanos: 1.05,  $p < 0.0001$ ). Así mismo los niveles de expresión fueron significativamente altos en pacientes con LLA tipo B comparado con aquellos pacientes con LLA tipo T (media: tipo B: 15.48 vs. Tipo T: 1.72,  $p = 0.0006$ ). Por otro lado se encontró que los pacientes con LLA quienes presentaron altos niveles de la DHFR tuvieron una supervivencia más baja que aquellos pacientes con bajos niveles de DHFR (log-rank test;  $p = 0.024$ ).

**Conclusiones:** Nuestros datos indican que la expresión del mRNA de la DHFR fue asociada con mal pronóstico en leucemia linfoblástica aguda.

#### **LAG0042 Polimorfismos en los genes del RFC1 y 5,10-MTHFR son asociados con mal pronóstico en leucemia linfoblástica aguda**

*Monica Virginia Saavedra Herrera,<sup>1</sup> Yazmín Gómez Gómez,<sup>2</sup> Fernando Villanueva Flores,<sup>1</sup> José Silvestre Estrada Brito,<sup>1</sup> Jorge Organista Nava,<sup>2</sup> Ana Bertha Rivera Ramírez,<sup>1</sup> Marco Antonio Jiménez López,<sup>1</sup> Berenice Illades Aguiar,<sup>2</sup> Evelyn Margarita Morales Flores,<sup>1</sup> Marco Antonio Leyva Vázquez<sup>2</sup>*

<sup>1</sup> Instituto Estatal de Cancerología Arturo Beltrán Ortega, Acapulco, Guerrero, México. <sup>2</sup> Laboratorio de Biomedicina Molecular de la UACQB de la UAGro, Chilpancingo, Guerrero, México

**Introducción:** Los polimorfismos 1298A>C, 677C>T en la 5,10-MTHFR afectan su actividad, mientras que los polimorfismos -43C>T y 80 G>A alteran tanto la expresión como la actividad del receptor RFC1, lo que conlleva a la quimioresistencia de las células tumorales.

**Objetivos:** Objetivo: se determinó si los polimorfismos 5,10-MTHFR 677C>T y 5,10-MTHFR 1298A>C, RFC1 -43C>T y RFC1 80G>A son asociados con el riesgo de recaída y con la supervivencia en LLA.

**Materiales y Métodos:** los polimorfismos fueron determinados por PCR-RFLPs en 60 muestras sanguíneas de pacientes con LLA y 60 muestras de individuos sanos. La regresión logística y las curvas de Kaplan-Meier fueron utilizadas para determinar el efecto de los polimorfismos sobre el riesgo de recaída y la supervivencia. Una  $p < 0.05$  fue considerada estadísticamente significativa.

**Resultados:** Se observó una asociación de los genotipos T/T del polimorfismo MTHFR 677C>T (OR: 4.1; IC95% 1.69-118.42;  $p = 0.015$ ) y G/A del polimorfismo RFC1 80G>A (OR: 4.05; IC95% 1.20-13.62;  $p = 0.024$ ) con el riesgo de recaída. Pacientes con LLA quienes presentaron los genotipos C/T o T/T del polimorfismo MTHFR 677C>T tuvieron una supervivencia más baja (log-rank test;  $p = 0.045$ ), así mismo se observó que los pacientes con los genotipo G/A o A/A del polimorfismo RFC1 80G>A tuvieron también peor supervivencia.

**Conclusiones:** nuestros datos indican que los polimorfismos RFC1 80G>A y MTHFR 677C>T fueron asociados con mal pronóstico en leucemia linfoblástica aguda. Los polimorfismos RFC1 80G>A y MTHFR 677C>T se identificaron como marcadores para predecir la evolución clínica de los pacientes con leucemia linfoblástica aguda.

#### **LAG0043 La exposición *in vitro* a los insecticidas permetrina y malatión induce alteraciones numéricas y estructurales en genes asociados al desarrollo de leucemia linfoblástica aguda**

*Patricia Pérez Vera, María del Pilar Navarrete Meneses, Angélica Itzel*



Pedraza Meléndez, Consuelo Salas Labadía, Dafné Moreno Lorenzana, María Del Rocío Juárez Velázquez  
Instituto Nacional de Pediatría

**Introducción:** La leucemia en edad pediátrica presenta una incidencia de 78.1/1,000,000/año, y la leucemia aguda linfoblástica (LLA) ocupa el 83% de los casos. Los agentes causales reconocidos en esta enfermedad (exposición a radiación ionizante, síndromes genéticos) sólo explican una pequeña proporción respecto a la alta frecuencia con la que la LLA se presenta. Los estudios epidemiológicos sugieren que existen otros factores que contribuyen en su etiología, sin embargo, la evidencia biológica de apoyo a estas observaciones es limitada. Numerosos estudios epidemiológicos han asociado a los insecticidas con el desarrollo de leucemia en niños, por lo que en este estudio se analizó el efecto de dos insecticidas de uso común y fácil acceso, permetrina y malatión, sobre genes involucrados en el desarrollo de LLA.

**Objetivos:** Evaluar si la exposición crónica a permetrina y malatión induce daño en genes implicados en LLA a una dosis biológicamente relevante *in vitro*.

**Materiales y Métodos:** Se evaluó la inducción de alteraciones en los genes MLL e IGH en células mononucleares de sangre expuestas de forma continua a dosis bajas de permetrina o malatión (0.1 µM, 72 h), el daño en estos genes se detectó mediante FISH en interfases y en metafases. También se buscaron fusiones génicas específicas con RT-PCR (MLL-AF4, ETV6-RUNX1) y PCR (IGH-BCL2) en la línea celular K562 expuesta a tratamiento crónico con la misma dosis de insecticidas (0.1 µM, cada tercer día por dos semanas). Las comparaciones se realizaron con la prueba U Mann-Whitney.

**Resultados:** Tanto la permetrina como el malatión indujeron aberraciones estructurales en ambos genes. Se detectó mayor nivel de daño en el gen MLL con el tratamiento con malatión, y en el gen IGH con la exposición a permetrina. También se identificaron aberraciones numéricas inducidas principalmente por la permetrina. Las aberraciones más frecuentemente detectadas con FISH en interfase también se observaron en metafases. La permetrina también indujo la formación de las fusiones ETV6-RUNX1 e IGH-BCL2 en las células K562, y el malatión indujo las fusiones MLL-AF4 y ETV6-RUNX1.

**Conclusiones:** Los resultados muestran que la permetrina y el malatión inducen rupturas y fusiones en los genes estudiados, y la permetrina induce aneuploidia; estas alteraciones también son detectables en células en división (metafases). Este estudio presenta evidencia de que estos insecticidas producen daño en el DNA, en particular en los genes alterados en el proceso que origina la leucemia, y apoya las observaciones obtenidas a partir de los estudios epidemiológicos. SEP-CONACyT CB-2012-01/183467, Beca CONACyT 385279 (MPNM), Cátedras CONACyT (DML).

#### LAG0044 Significado clínico de la alta expresión de MIR-24 en leucemia aguda

Mónica Virginia Saavedra Herrera,<sup>1</sup> Jorge Organista Nava,<sup>2</sup> Yazmín Gómez Gómez,<sup>2</sup> Berenice Illades Aguiar,<sup>2</sup> Ana Bertha Rivera Ramírez,<sup>1</sup> Evelyn Margarita Morales Flores,<sup>1</sup> Marco Antonio Jiménez López,<sup>1</sup> Marco Antonio Leyva Vázquez<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Instituto Estatal de Cancerología Arturo Beltrán Ortega, Acapulco, Guerrero, México; <sup>2</sup> Laboratorio de Biomedicina Molecular de la UACQB de la UAGro, Chilpancingo, Guerrero, México

**Introducción:** Los microARN (miRNA) desempeñan un papel esencial en el desarrollo y progresión de la leucemia aguda (LA). Los miR-24 juegan un papel importante en la supervivencia de líneas celulares hematopoyéticas. Sin embargo, se conoce poco de la función de miR24 en muestras de pacientes con LA.

**Objetivo:** Investigar el significado clínico de la expresión de miR-24 en muestras de pacientes con LA.

**Materiales y Métodos:** Se analizó la expresión de miR-24 en 147 muestras sanguíneas de pacientes con LA y en 100 de individuos sanos por transcriptasa inversa seguida de reacción en cadena de la polimerasa cuantitativa (RT-qPCR). Un análisis de regresión logística fue realizado para medir la asociación entre la expresión de miR-24 y riesgo de relapso. Las curvas de log-rank test y Kaplan-Meier fueron usadas para analizar el efecto de la expresión de miR-24 en la supervivencia (OS). Un valor de  $p < 0.05$  fue considerado estadísticamente significativo.

**Resultados:** Los resultados muestran que la expresión de miR-24 fue significativamente alta en pacientes con LA comparados con individuos sanos ( $p < 0.001$ ). Pacientes con LA y con altos niveles de miR-24 tuvieron una supervivencia más baja que los individuos con bajos niveles (log-rank test;  $p < 0.05$ ). En un análisis multivariado estratificado por variables pronósticas conocidas, el miR-24 fue identificado como un marcador pronóstico independiente.

**Conclusiones:** Los datos indican que la expresión de miR-24 es asociada con mal pronóstico en leucemia aguda. miR-24 se identificó por primera vez como un marcador independiente para predecir el resultado clínico de pacientes con leucemia aguda. Sin embargo, estos datos generan nuevas hipótesis sobre el papel de miR-24 en el riesgo

y la recaída de LA y su impacto en la supervivencia de los pacientes con LA, que tendrá que ser confirmado en estudios independientes.

**LAG0045 Sobrevida global y libre de recaída en enfermos con leucemia linfoblástica aguda ph positiva en la era de los inhibidores de tirosinquinasa**

*Martha Alvarado Ibarra, Israel Cervantes Sánchez, José Luis Álvarez Vera, Santa Maricela Ortiz Zepeda, Verónica Mena Zepeda, María Eugenia Espitia Ríos, José Antonio de La Peña Celaya*

Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, ISSSTE

**Introducción:** La leucemia linfoblástica aguda (LLA) es una neoplasia maligna heterogénea caracterizada por la acumulación de células linfoides inmaduras en la médula ósea, sangre periférica y otros órganos. El cromosoma Filadelfia (Ph+), t(9;22); es la anomalía citogenética más común que se encuentra en adultos con LLA de linaje B. La incidencia de LLA Ph+ aumenta con la edad, de menos del 5% en los niños más jóvenes al 20-30% en los adultos mayores, con un pico de incidencia en pacientes de 35-50 años.

**Objetivos:** Conocer y comparar la Sobrevida Global (SG) y Sobrevida Libre de Recaída (SLR) en pacientes con LLA con y sin cromosoma Ph recién diagnosticados. Como objetivos secundarios conocer la incidencia, conocer las características clínicas y epidemiológicas, conocer las tasas de recaída y los factores asociados a la misma, conocer la frecuencia de remisión, identificar cuáles son las principales causas de muerte y conocer la frecuencia de toxicidad con el uso de inhibidores de tirosinquinasa (ITK).

**Materiales y Métodos:** Estudio prospectivo, longitudinal, comparativo y unicéntrico. Se incluyeron

a todos los pacientes mayores de 15 años, ambos sexos, que durante el periodo comprendido entre el 1 de enero del 2006 al 1 de enero de 2016 hayan sido diagnosticados con LLA de Novo (Ph+ y Ph-), candidatos a recibir quimioterapia intensiva de acuerdo a los protocolos LAL-6 y LAL-10 del manual operativo vigente del Servicio de Hematología del CMN 20 Noviembre. En todos los enfermos fue solicitado cariotipo y RT PCR en búsqueda de t(9;22) y la presencia de BCR/ABL; quienes tuvieron resultado positivo se inició inhibidor de ITK (inicialmente imatinib 400 mg diarios por ser el único disponible en el servicio y a partir del año 2010 todos recibieron dasatinib 100 mg diarios). Fueron excluidos los pacientes con comorbilidad que predijera mortalidad en la primera semana y las leucemias secundarias, fueron eliminados los enfermos que abandonaron el tratamiento. Todos debían tener carta de consentimiento informado.

**Resultados:** Fueron incluidos 165 pacientes: 89 hombres (54%) y 76 mujeres (46%), la mediana de edad fue de 40 años, 128 pacientes (78%) tenían más de 50 años, solo 60 pacientes (36%) expresaron cromosoma Ph+. La caracterización más frecuente por inmunofenotipo fue Pre B, encontrada en 59 pacientes (36%), la mediana de leucocitos al diagnóstico fue de 11.400 mm<sup>3</sup> y de blastos en medula ósea fue de 90%. Solo 29 pacientes (18%) debutaron con esplenomegalia y 35 pacientes (21%) con hepatomegalia. Se registró infiltración al SNC en 10 pacientes (6%). Se documentó en 130 pacientes remisión (79%), 14 pacientes tuvieron falla a la inducción (9%), y 21 pacientes murieron en la inducción (12%). La tasa de SG a 5 años fue de 37%, la media de SG fue de 20 meses para los pacientes con Ph+ y 22 meses para los pacientes con Ph-. La recaída se presentó en 71

pacientes (43%), la mediana de la recaída fue de 18 meses para los pacientes con Ph+ y 20 meses para los Ph- (p=0.54). La SLR fue de 16 meses para Ph+ y 18 meses para los Ph- (p=0.21), no se encontró diferencia estadísticamente significativa por inhibidor. En el análisis univariado y multivariado el único factor de riesgo para la recaída fue el inicio tardío del inhibidor (p=0.04). Las principales causas de defunción fueron infección en 74 pacientes, hemorragia en 22 pacientes y 5 por otras causas. 4 pacientes presentaron derrame pleural con dasatinib y 3 pacientes con imatinib presentaron toxicidad gastrointestinal.

**Conclusiones:** La tasa de respuesta completa tras el esquema de inducción es similar entre los pacientes con LLA Cr Ph+ y Ph-, siempre que el ITK se inicie tempranamente. La SG y SLR fueron similares a la reportada en los estudios internacionales. El único factor que influyó en la recaída fue el inicio tardío del ITK, la toxicidad fue comparable a otros estudios.

**LAG0046 Sobrevida global y sobrevida libre de enfermedad en pacientes con leucemia mieloide aguda de novo**

*Martha Alvarado Ibarra, Lidia Virginia Guerra Alarcón, Santa Maricela Ortiz Zepeda, José Luis Álvarez Vera, Verónica Mena Zepeda, María Eugenia Espitia Ríos, José Antonio De La Peña Celaya*

Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, ISSSTE

**Introducción:** Las leucemias mieloides agudas previamente conocidas como una sola enfermedad son un grupo heterogéneo de enfermedades con distintas características morfológicas y diversas alteraciones genéticas que se correlacionan con el pronóstico, siendo en general, la sobrevida

global a cinco años para pacientes con Leucemia Mieloide Aguda (LMA) *de novo* solamente del 25% según Surveillance, Epidemiology, and End Results Program (SEER) en Estados Unidos de Norteamérica. La quimioterapia estándar para este tipo de leucemia con mejores resultados son los esquemas basados en la administración de Citarabina y Antracíclico logrando tasas de Respuesta Completa (RC) de 85%.

**Objetivos:** Conocer la sobrevida global (SG) y la sobrevida libre de recaída (SLR) en pacientes con LMA *de novo* atendidos con el protocolo denominado LANOL del Servicio de Hematología

**Materiales y Métodos:** Estudio prospectivo, longitudinal, unicéntrico de una sola rama, en pacientes con diagnóstico de LMA *de Novo* incluidos de enero de 2000 a diciembre de 2015, candidatas a recibir quimioterapia intensiva del protocolo de LANOL propio del Servicio de Hematología basado en la administración de 7 días de citarabina a dosis estándar más antraciclina de acuerdo a disponibilidad del Servicio (Idarrubicina o daunorrubicina) por 3 días en la fase de inducción a la remisión y dos postremisiones con dosis altas de citarabina asociado a antraciclina y un inhibidor de topoisomerasa II. Fueron revisados los expedientes clínicos y electrónicos para consignar todas las variables.

**Resultados:** Fueron incluidos 204 enfermos, la mediana de edad fue de 39 años (15-60), 115 mujeres y 89 hombres, la infiltración al sistema nervioso central (SNC) al diagnóstico fue de 13 casos (6%), la mediana de leucocitos basales fue de 58.4/mm<sup>3</sup>, la mediana de DHL fue de 846 UI y la mediana de blastos en médula ósea fue de 51%. La remisión fue de 78%, la defunción en la inducción fue de 18%, 88 enfermos recibieron daunorrubicina y 116 idarrubicina, sin

diferencia estadística al analizar los datos basales ( $p=0.54$ ), en el análisis univariado y multivariado para la SLR influyeron edad, albúmina y blastos en sangre periférica ( $p < 0.001$ ), la SLE a 16 años de seguimiento fue de 37% y la SG fue 39%, no se encontró diferencia estadísticamente significativa en la SLE por tipo de antraciclina  $p=0.16$ , el 98% de los enfermos ingresaron a un programa de neutropenia febril y el éxito fue de 86%, hubo 12 defunciones por hemorragia.

**Conclusiones:** La LMA se presenta a edades más tempranas, de 10 a 15 años antes de lo reportado en la población occidental con predominio del sexo femenino. La SG y la SLR es similar a lo reportado en la literatura internacional sin observar diferencia de acuerdo al tipo de antraciclina, la mortalidad principal fue asociada a infecciones y secundariamente por hemorragias.

#### **LAG0047 Eficacia del tinidazol en la profilaxis terapéutica de la colitis amebiana en pacientes con leucemia aguda *de novo* que reciben quimioterapia intensiva**

*Martha Alvarado Ibarra, Luara Luz Arana Luna, Manuel Antonio López Hernández, Verónica Mena Zepeda, José Antonio De La Peña Celaya, José Luis Álvarez Vera, Santa Maricela Ortiz Zepeda, María Eugenia Espitia Ríos*  
Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, ISSSTE

**Introducción:** En México la seroprevalencia de la *E. Histolytica* es del 8.4%. La amebiasis intestinal en pacientes con Leucemia Aguda *de Novo*, posterior al inicio de quimioterapia (QT), en nuestro Servicio, es de 12%, aún si muestran coprológico negativo basal.

**Objetivos:** Averiguar si la administración de tinidazol, en pacientes con leucemia aguda y coprológico negativo, al principio de la QT,

disminuye la incidencia de colitis amebiana durante la inducción a la remisión.

**Materiales y Métodos:** Prospectivo y no comparativo. Enfermos con diagnóstico de leucemia aguda *de novo* que inician quimioterapia de inducción y coprológico inicial. Se indicó tinidazol, 2 g/día por 5 días en la primera semana de comenzada QT. Se vigilaron hasta que la inducción concluyó y se inició la recuperación hematopoyética.

**Resultados:** De septiembre 2016 a julio 2017 se estudiaron 38 pacientes que cumplieron los criterios de inclusión. La mayoría fue del sexo masculino. El lugar de residencia más frecuente fue la Ciudad de México (n=19); los restantes habitan en 7 estados más. Su ocupación: trabajadores manuales 14, estudiantes 8, profesionistas 7, profesionistas con grado universitario 7 y técnicos administrativos 2. No se encontraron antecedentes de diarrea, o amebiasis. Cinco enfermos habían tomado antiparasitarios, en forma profiláctica. Cuatro aceptaron ser alcohólicos. En ningún caso se hallaron amibas (trofozoíto o quiste). Se identificaron, en localizaciones extraintestinales, 13 infecciones bacterianas en las vías aéreas superiores. En el estudio coprológico inicial se informaron dos gérmenes inesperados: *Blastocystis hominis* y *Cryptosporidium parvum*. El tipo de colitis más frecuente fue la neutropénica y sus repercusiones clínicas y bioquímicas fueron mayores en cuanto al dolor abdominal, diarrea, neutropenia, bilirrubina directa, albúmina y magnitud del grosor de la mucosa intestinal, si se comparan con los casos de amebiasis ( $p < 0.03$ ). Los enfermos con amebiasis fueron 3, todos con localización intestinal. Hubo otras infecciones: 37 enfermos cursaron con infección bacteriana de vías respiratorias. Uno tuvo micosis

pulmonar. Fueron incluidos en un programa terapéutico de neutropenia febril y antimicóticos. Cinco pacientes recibieron el tinidazol por tres días; dos tuvieron amebiasis. Los restantes, de acuerdo con la enmienda, lo tomaron por cinco días; uno tuvo amebiasis ( $p=0.04$ ).

**Conclusiones:** El tinidazol, en pacientes con leucemia aguda *de novo* que inician quimioterapia de inducción, es efectivo en la prevención de amebiasis intestinal, durante la etapa de inducción, si se administra a 2 g/día, por cinco días, a partir del día 1 de la QT.

#### LAG0048 Resultados de atención de la leucemia aguda linfoblástica (LAL) infantil en hospital de segundo nivel Quintana Roo. Factores de riesgo asociados a sobrevida, mortalidad y abandono a tratamiento

Asunción Encarnación Jiménez, Jesús Ernesto Galeana de la Rosa, Arturo Arcos Aponte, Xitlali Monserrat Medrano Pérez, Freddy Sansores Correa, Magdalena Cabrera Díaz, Dalía Loeza Pacheco, Debora Canté Hernandez, Anaís Gabriela García Verastegui, Silvia Antonia Morales Rodríguez, Isidra Montejo de Dios  
 Hospital General de Chetumal, Servicios Estatales de Salud

**Introducción:** En 2006 inició el tratamiento de LAL en Quintana Roo.

**Objetivos:** Evaluar sobrevida, mortalidad y abandono en menores de 19 años con LAL atendidos en Quintana Roo y explorar algunos factores asociados.

**Materiales y Métodos:** Se incluyeron pacientes atendidos por LAL entre 2006-2014. La información se obtuvo del expediente clínico. La sobrevida se evaluó a 3 años. El tiempo de traslado se calculó en horas de autobús. Se resumen variables en tablas y se calculan tasas en porcentajes.

**Resultados:** Se atendieron 63 pacientes con LAL, 48(76%) sin tratamiento previo y 15 (24%) tratamiento previo. Pacientes sin tratamiento previo: Sobrevida 27/48 (56.2%), mortalidad 14/48 (29.1%) y abandono 7/48 (14.5%). Sobrevida en riesgo habitual 77% y alto riesgo 38%, masculinos 58%, femeninos 53%, inmunofenotipo B y T de 58% y 33% respectivamente.

**Cuadro 1.** Pacientes con tratamiento previo: La sobrevida 4/15 (27%), mortalidad 9/15 (60%) abandono 2/15 (13%). Doce (80%) tenían antecedentes de recaída. Este grupo sobrevivieron 3/12 (25%), fallecie-

ron 7/12 (58%) abandonaron 2/12 (17%). En tres pacientes con recaída previa 1 sobrevivió y 2 fallecieron. Los pacientes con actividad leucémica al ingreso sobrevivieron 3/12 (25%), fallecieron 7/12 (58%) y abandonaron 2/12 (17%). Los pacientes sin evidencia de actividad leucémica sobrevivió 1/3 (33%) y fallecieron 2/3 (66%). **Cuadro 2.** Tiempo de traslado: Once pacientes sin tratamiento previo ocuparon 0-1 hora para trasladarse al hospital; de ellos 6/11(54%) sobrevivieron, 3/11 (27% fallecieron) y 2/11(18%) abandonaron tratamiento. Veinte pacientes tardaban  $\geq 4$  horas de

**Cuadro 1.** SOBREVIDA LE: Sobrevida libre de enfermedad a tres años y más

Resultados de tratamiento de LAL infantil según factores de riesgo				
Pacientes sin tratamiento previo				
Variable	Sobrevida LE	Fallecidos	Abandono	Total
<b>EDAD (Años)</b>				
< 1	0	1	0	1
1-9	23 (62 %)	8 (22 %)	6 (16 %)	37
$\geq 10$	4 (40 %)	5 (50 %)	1 (10 %)	10
TOTAL	27 (57.2 %)	14 (29.1 %)	7 (14.5 %)	48
<b>GÉNERO</b>				
Masculino	17 (58%)	7 (24 %)	5 (17 %)	29
Femenino	10 (53%)	7 (36 %)	2 (10 %)	19
TOTAL	27	14	7	48
<b>INMUHOFENOTIPO</b>				
Precursor B	26 (58 %)	12 (27 %)	7 (15%)	45
Precursor T	1 (33 %)	2 (66%)	0	3
TOTAL	27	14	7	48
<b>CLASIFICACIÓN DE RIESGO</b>				
Habitual	17 (77 %)	4 (18 %)	1 (4%)	22
Alto	10 (38 %)	10 (38 %)	6 (23 %)	26
TOTAL	27	14		
<b>TIEMPO DE TRASLADO EN AUTOBUS HACIA EL HOSPITAL</b>				
0-1 Horas	6 (54 %)	3 (27 %)	2 (18 %)	11
2-3 Horas	10 (59 %)	6 (35 %)	1 (6%)	17
$\geq 4$ Horas	11 (55 %)	5 (25 %)	4 (20 %)	20
TOTAL	27	14	7	48

**Cuadro 2.** SOBREVIDA LE: Sobrevida libre de enfermedad a tres años y más

Resultados de tratamiento de LAL infantil según factores de riesgo				
Pacientes sin tratamiento previo				
Variable	Sobrevida LE	Fallecidos	Abandono	Total
<b>EDAD (Años)</b>				
< 1	0	0	1	1
1-9	3 (30 %)	7 (70 %)	0	10
Más 9	1 (25 %)	2 (50 %)	1 (25 %)	4
TOTAL	4	9	2	15
<b>GÉNERO</b>				
Masculino	2 (22%)	7 (78 %)	0	9
Femenino	2 (33%)	7 (33 %)	2 (33 %)	6
TOTAL	4	9	2	15
<b>INMUHOFENOTIPO</b>				
Precursor B	3 (30 %)	6 (60 %)	1 (10%)	10
Desconocido	1 (20 %)	3 (60%)	1 (20%)	5
TOTAL	4	9	2	15
<b>HISTORIA DE RECAIDA PREVIA</b>				
Presente	3 (25 %)	7 (58 %)	2 (17%)	12
Ausente	1 (33 %)	2 (66 %)	0	3
TOTAL	4	9	2	15
<b>ESTADO DE LA MEDULA OSEA Y/O LCR AL INGRESO</b>				
M2, M3	2 (20 %)	6 (60 %)	2 (20%)	10
M1	2 (40 %)	3 (60 %)	0	5
TOTAL	4	9	2	15
<b>TIEMPO DE TRASLADO EN AUTOBUS HACIA EL HOSPITAL</b>				
0-1 Horas	1 (25 %)	3 (27 %)		4
2-3 Horas	2 (66 %)	0	1 (33%)	3
≥ 4	1 (14 %)	6 (86 %)	1 (14 %)	8
TOTAL	4	0	2	4

M1: Médula ósea con menos de 5% de Blastos.  
 M2: 2-5% de Blastos.  
 M3: Más de 5% de Blastos o LCR con Blastos en citocentrifugado.

traslado; en este grupo 20/11 (55%) sobrevivieron, 5/20 (25%) fallecieron y 4/20 (20%) abandonaron. Causas de mortalidad: En el grupo sin tratamiento previo la principal causa fueron infecciosas en 2/14 (14%), toxicidad en 2/14 (4%) y progresión en 5/14 (36%). El grupo con tratamiento previo: progresión en 6/9 (67%) infecciosas en 2/9 (22%) y hemorragia en 1 (11%). En dos casos la muerte fue favorecida por negativa de transfusión (Testigo de Jehová). Las causas de abandono fueron: Religiosas en 2/9 (22%) medicina alternativa 3/9 (33%) y no conocida en 4/9 (44%).

**Conclusiones:** Encontramos mayor tasa de mortalidad en niños tratados previamente. La actividad leucémica al ingreso no mostró diferencia en la sobrevida. La religión y herbolaria están asociadas a abandono. El tiempo de traslado al hospital no parece relacionarse con la mortalidad y sobrevida. Existen altas tasas de abandono y rotación del lugar de atención, que parecen incrementar la mortalidad en niños con LAL en Quintana Roo. Son necesarias intervenciones socio-económicas y educativas para fortalecer la continuidad de atención y evitar el abandono.



## LEUCEMIAS CRÓNICAS

## PRESENTACIÓN ORAL

**LCR0003 Impacto de las alteraciones citogenéticas adicionales en el comportamiento clínico de los pacientes con leucemia mieloide crónica: Primer reporte de una población latinoamericana**

*Katherine Morales Chacón, Christianne Bourlon De los Ríos, Aldo Adrián Acosta Medina, Alvaro Aguayo González, Víctor Manuel Anguiano Álvarez, Antonio Olivas Martínez, Elena Juventina Tuna Aguilar*

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán

**Introducción:** Las alteraciones citogenéticas adicionales (ACAs) se presentan en células Filadelfia positivas (Ph+) de pacientes con leucemia mieloide crónica (LMC). Se ha reportado su presencia en 10%, 30% y 90% de las fases crónica, acelerada y blástica. Se asocian a un incremento en tasas de falla a tratamiento, progresión a leucemia aguda y mortalidad. Actualmente, no existen datos en población latinoamericana

**Objetivos:** El objetivo de este estudio fue analizar el impacto de las ACAs en el comportamiento clínico y pronóstico de pacientes mexicanos con LMC.

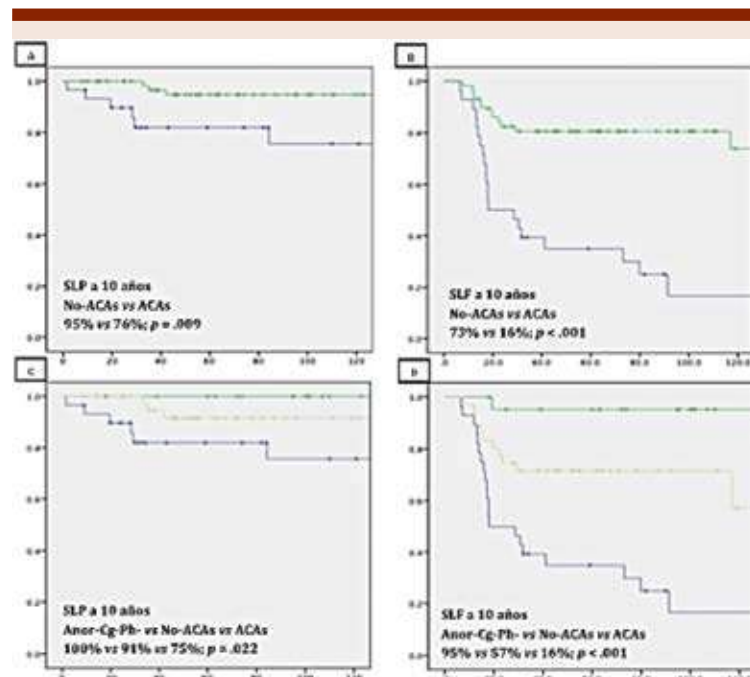
**Materiales y Métodos:** Estudio de cohorte retrospectivo, que incluyó pacientes >18 años con diagnóstico de LMC, tratados en primera línea con imatinib y seguidos con estudios citogenéticos en el INCMNSZ de 2001 a 2016. Se definieron 2 grupos para establecer comparaciones de acuerdo a la presencia o ausencia de ACAs.

**Resultados:** Se incluyeron 97 pacientes. En 30 (30.1%) se identificó

la presencia de ACAs; 20%(11/30) al diagnóstico y 80%(19/30) durante el seguimiento. El 90% emergieron en fase crónica. No se presentaron diferencias significativas en las características basales entre ambos grupos. En cuanto a desenlaces clínicos: la tasa de RCgC al último seguimiento (16.5% vs 59.8%  $p < .001$ ), SLP a 10 años (76% vs 95%;  $p=.009$ ) y SLF a 10 años (16% vs 73%;  $p < .001$ ) fueron significativamente inferiores en los pacientes con ACAs (**Figura 1**). El análisis multivariado confirmó que el desarrollo de ACAs constituye un factor pronóstico independiente para me-

nor SLP (HR 8.9; IC 95% 1.35-58.4;  $p= 0.023$ ) y SLF (HR 3.7; IC 95% 1.54-8.58;  $p=0.003$ ). Se observaron otras alteraciones citogenéticas en células Ph- en el 24.7% ( $n=24$ ), al comparar su impacto con los grupos ACAs y no ACAs, su presencia no fue asociada a peores desenlaces clínicos (**Figura 1**).

**Conclusiones:** Este estudio es el primer reporte que confirma el impacto adverso de las ACAs (menor SLP y menor SLF) en una población latinoamericana. Las alteraciones cromosómicas que se presentan durante el seguimiento en células ph- no parecen conferir



**Figura 1.** Comparación de la supervivencia libre de progression (SLP) y supervivencia libre de falla (SLF) a 10 años en los grupos no ACAs vs ACAs (**A y B**) y en los grupos de otras anomalías citogenéticas en células filadelfia negativas vs no-ACAs y ACAs (**C y D**).

mal pronóstico en los pacientes que se encuentran en RCgC. Es indispensable fomentar la colaboración multicéntrica para validar nuestros resultados y establecer estrategias de diagnóstico y manejo más eficientes para mejorar los resultados en este grupo de pacientes con pronóstico desfavorable.

### LCR0007 primera línea de tratamiento bendamustina-rituximab en pacientes con leucemia linfática crónica

*Gilberto Israel Barranco Lampón,<sup>1</sup> María José Terol,<sup>2</sup> Antonio Gutiérrez,<sup>3</sup> Marta Callejas,<sup>4</sup> José Antonio García Marco,<sup>5</sup> María Dolores García Malo,<sup>6</sup> Javier de la Serna,<sup>7</sup> Isabel González Gascón y Marín,<sup>8</sup> Laura García Sanchis,<sup>9</sup> Mónica Ballesteros,<sup>10</sup> Celina Benavente,<sup>11</sup> Isidro Jarque,<sup>12</sup> Juliana Ochoa Gullón,<sup>11</sup> Paola Beneit,<sup>13</sup> Carlos Montalbán,<sup>14</sup> Raquel De Oña,<sup>14</sup> Mónica Estévez,<sup>1</sup> Rebeca Iglesias,<sup>14</sup> Elena Prieto,<sup>14</sup> Antonio Díaz López,<sup>15</sup> Patricia Baltazar,<sup>16</sup> Adolfo De la Fuente<sup>14</sup>*

<sup>1</sup> Instituto Nacional de Cancerología; <sup>2</sup> H. Clínico de Valencia; <sup>3</sup> Son Espases Palma de Mallorca; <sup>4</sup> H. U. Príncipe de Asturias Alcalá de Henares; <sup>5</sup> H. U. Puerta de Hierro Majadahonda Madrid; <sup>6</sup> G. U. Morales Meseguer Murcia; <sup>7</sup> H. U. 12 de Octubre Madrid; <sup>8</sup> H. Infanta Leonor Madrid; <sup>9</sup> H. General de Castellón; <sup>10</sup> H. G. U. Gregorio

Marañón; <sup>11</sup> H. Clínico San Carlos Madrid; <sup>12</sup> H. U. La Fe de Valencia; <sup>13</sup> H. San Juan de Alicante; <sup>14</sup> MD Anderson CC Madrid; <sup>15</sup> Fundación MD Anderson; <sup>16</sup> H. U. La Paz

**Introducción:** Bendamustina-Rituximab (BR) ha sido comparado con FCR como primera línea en LLC, resultando en una inferior PFS pero con menor toxicidad y sin diferencias significativas en OS (Eichhorst et al Blood 2016). La experiencia con BR como primera línea en práctica diaria es limitada.

**Objetivos:** El objetivo de este estudio es evaluar la toxicidad y efectividad de BR como primera línea de tratamiento en pacientes con LLC y analizar factores con posible impacto pronóstico.

**Materiales y Métodos:** Hemos realizado un estudio multicéntrico, observacional y retrospectivo. Criterios de inclusión: Edad  $\geq 18$  años, diagnóstico LCC (definida según criterios NCI) tratados con BR (B 90 mg/m<sup>2</sup> día 1 y 2 cada 28 días y R 375 mg/m<sup>2</sup> día 1 del primer ciclo y 500 mg/m<sup>2</sup> día 1 de los siguientes ciclos) en el periodo 01/01/2009 a 31/12/2014. Evaluamos efectividad según criterios IWCLL y toxicidad con escala CTCAE v4 del NCI, supervivencia global (OS) y supervivencia libre de progresión (PFS) mediante Kaplan-Meier. Estudio

aprobado por la AEMPS código MDA-LLC-2015 -02

**Resultados:** Ciento un pacientes (H70/M31) han sido incluidos en el MDA-LLC-2015-02, mediana edad 71 (41-84), factores de riesgo edad  $\geq 65$ a: 71p, edad  $> 70$ a: 60p, ECOG  $\geq 2$ : 7p, LDH elevada: 39p,  $\beta 2$  microglobulina elevada: 69p, Binet C: 31p, creatinina  $> 1.3$  mg/dL: 14p, del17p: 9p, del11q: 7p, del13q: 38p, trisomía 12: 19p. Toxicidad: Con un total de 518 ciclos administrados (media 5.13) se han registrado 25 episodios de neutropenia febril con ningún caso de exitus relacionado con el tratamiento. Efectividad: Tasa de respuestas globales 89%, Mediana OS 51.5 y PFS 42.2 meses, (3yOS 87%) han precisado iniciar segunda línea 25p. Binet C (p0.01) resulta en diferencias para OS y se observa una tendencia con del17p (p0.08) y del13q (p0.06). No se observan diferencias con las restantes variables, edad ( $\geq 65$ a,  $\geq 70$ a), ECOG  $\geq 2$ , LDH,  $\beta 2$  microglobulina, creatinina  $> 1.3$  mg/dL, trisomía 12 ni del11q y solo ECOG  $\geq 2$  (p0.018) resulta en diferencias para PFS.

**Conclusiones:** Este estudio con una ORR del 89%, PFS 42.2 meses, 3yOS del 87% confirma en práctica diaria los resultados del ensayo CLL10. El perfil de baja toxicidad sugiere a BR como opción en pacientes no candidatos a FCR.

## PRESENTACIÓN EN CARTEL

### LCR0001 Embarazo complicado por cáncer hematológico

*Efreen Horacio Montaña Figueroa, Eugenia Paredes Lozano, Ricardo Rivera Sánchez, Alejandra Flores García*

HGO 3 Centro Médico Nacional La Raza IMSS

**Introducción:** Aunque la frecuencia de cáncer hematológico durante el embarazo es menos del dos por

ciento, su presencia implica un desafío terapéutico debido a las complicaciones potencialmente mortales tanto para la gestante y el feto. La detección oportuna, los nuevos esquemas de quimioterapia

y sobretodo el conocimiento de la fisiología placentario-hematológica ha dado lugar a embarazos exitosos.

**Objetivos:** Reportar la incidencia, conducta terapéutica y resultados de la gestación en embarazadas complicadas con cáncer hematológico.

**Materiales y Métodos:** Revisión de expedientes clínicos de embarazadas diagnosticadas con neoplasias hematológicas en la UMAE HGO 3 Dr. Víctor Manuel Espinosa de Los Reyes Sánchez del IMSS. Estudio retrospectivo, observacional y transversal que abarcó el periodo de junio del 2015 a junio del 2017.

**Resultados:** En total se diagnosticaron nueve pacientes con cáncer hematológico en el periodo de estudio. Las características demográficas y médicas se muestran en el **Cuadro 1**.

**Conclusiones:** El pronóstico de cáncer durante el embarazo depende de la edad gestacional en que se

presente y permisividad para el uso de antineoplásicos. En éste reporte de casos, se observó que la mayoría de las pacientes presentaron enfermedades de comportamiento crónico. Solo una paciente con leucemia aguda con resultado mortal. Fueron 5 recién nacidos prematuros y cuatro a término, solo una paciente con parto vaginal, el resto por cesárea. El 80% de las pacientes fueron mayores de 30 años de edad. En una valoración médica subsecuente a las seis semanas posparto solo un recién nacido (caso 4) presentaba peso bajo para edad, el resto reportaban un crecimiento normal. En todos los casos se suspendió la lactancia materna. El seguimiento obstétrico estricto con pruebas de bienestar fetal es imprescindible para éxito en el tratamiento de las pacientes. Es importante además el consejo Bioético en estos casos dado el riesgo incrementado de muerte perinatal.

### LCR0002 Resultados con uso de ITKs en leucemia mieloide crónica en Hospital Zaragoza del ISSSTE

Juan Manuel Pérez Zúñiga, Felipe De Jesús Vicenteño Luna, Rodrigo Reséndiz Olea, Annel Martínez Ríos, Rene García Sánchez  
 Hospital Regional Gral I. Zaragoza ISSSTE

**Introducción:** La leucemia mieloide crónica, es una enfermedad mieloproliferativa clonal, con origen en células hematopoyéticas troncales, debido a la presencia del denominado cromosoma filadelfia, la translocación recíproca entre el cromosoma 9 y el cromosoma 22. El gen de fusión en esta enfermedad es el BCR/ABL1, finalmente esta oncoproteína favorece el crecimiento y replicación celular.

**Objetivos:** Conocer el número de casos de LMC del 2005 al 2016. Identificar las características clíni-

#	Edad	Gesta/SDG	Tipo	Terapia	Recién nacido	Resultado madre	Información relevante
1	28	G2 38	LNH D CG	Esperó parto	Sano/ Término	Viva, con CHOP-R	Sin antecedentes importantes
2	34	G1 37	LH EC	Dexametasona (reducción tumor) Esperó parto	Sano/ Término	Viva, con ABVD	Hermana con linfoma
3	36	G1 33	LMC F.Crónica	Interferón SC Bi-mensual	Sano Prematuro	Viva, con Imatinib	Sin antecedentes importantes
4	37	G3 01	LMC F. Crónica	Interferón SC Mensual	Sano RCIU Prematuro	Viva, con Nilotinib	LMC 6 años pre-embarazo actual. Dos pérdidas gestacionales previas.
5	39	G2 28	Tromboc- Esencial	ASA/ Hidroxiurea	Sano Término	Viva, con citostático	Sin antecedentes importantes
6	30	G3 40	LAM M3	Parto Transfusión	Sano Término	Falleció	Acude con trabajo de parto
7	33	G2 17	LMC F.Crónica	Interferón SC Bi-mensual	Sano Prematuro	Viva, con Imatinib	Aborto previo
8	25	G2 35	LH EC	Esperó parto	Sano Prematuro	Viva, con ABVD	G1 normal
9	33	G1 25	SMD	Ciclosporina A Prednisona Transfusión	Sano Prematuro	Viva, en tratamiento	Preeclampsia, Interrupción 32 SDG

cas. Medir el grado de respuesta a ITKs. Determinar la supervivencia.

**Materiales y Métodos:** Es un estudio retrospectivo, transversal, observacional y explicativo, basado en los registros de pacientes atendidos en el hospital regional General Ignacio Zaragoza del ISSSTE de enero del 2005 a enero del 2016 con diagnóstico de leucemia mieloide crónica. Se incluyeron pacientes mayores de 18 años de edad, con diagnóstico de LMC confirmada por la presencia de al menos una prueba confirmatoria: cariotipo con cromosoma filadelfia, FISH para translocación 9:22 y BCR/ABL1 cuantitativo para p210 (b2a2 y b3a2) con reporte de escala internacional estandarizado y que hubiesen recibido tratamiento con cualquiera de los inhibidores de tirosina cinasa: imatinib, nilotinib y dasatinib. Se analizó la información con el programa estadístico SPSS de IBM versión 23.

**Resultados:** Se incluyeron 29 casos, 16 mujeres y 13 hombres. La mediana de edad 62 años. Los hallazgos clínicos fueron: leucocitosis en 93%, anemia 69%, con esplenomegalia el 55.2%, trombocitosis 51.7% y poliglobulia en 7%. El 72.4% se diagnosticó en fase crónica, 27.6% en fase acelerada y ninguno en fase blástica. Recibieron citorreducción con hidroxiurea el 100% de los casos. Primera línea con imatinib 58.7% de los pacientes, Nilotinib 17.2% y 24.1% dasatinib. La RH por inhibidor se logró en el 94.1% de los pacientes con Imatinib, el 90% para nilotinib y finalmente el 96% con dasatinib. La RCC a 12 meses fue de 69.2% con imatinib, 60% con nilotinib y 57% con dasatinib. La RMN se documentó en el 13.6%, la RMM en el 18.2%, el 68.2% de los casos RMM o más profunda. La RMM se documentó en el 62.9% de los pacientes tratados con imatinib, en el 68.6% para nilotinib y en el 69.1%



Figura 1.

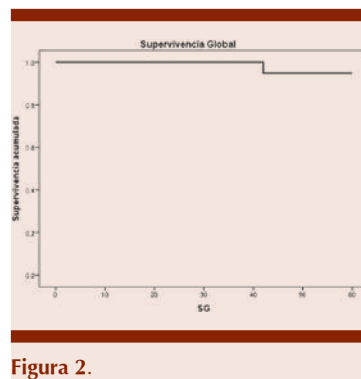


Figura 2.

con dasatinib. No hubo diferencia estadística entre los grupos. La SLE en este grupo a 5 años fue del 83%. La SG a 5 años es del 94%.

**Conclusiones:** Los ITKs son una opción terapéutica útil en LMC. No encontramos diferencias en RH, RC y RMM por uso de ITKs.

**LCR0004 Proteína C reactiva ultrasensible como un biomarcador asequible de la expresión cuantitativa del transcrito BCR-ABL en leucemia mieloide crónica. Un estudio exploratorio**

*Carlos Roberto Best Aguilera, Melani Irais Otañez Arce, Alicia Elizabeth Guzmán Hernández, Óscar Rodrigo Gómez Vázquez, Laura Adriana Rivera Mendoza, Elva Gabriela García Estrada, Arianna Robles Rodríguez,*

*Juan Carlos López Hernández, Luis Mario Villela Martínez*  
Hospital General de Occidente/  
Universidad de Guadalajara

**Introducción:** La cuantificación por PCR en tiempo real (PCRq) del transcrito BCR-ABL es el marcador de respuesta más confiable en leucemia mieloide crónica (LMC), sus niveles tienen implicaciones pronosticas demostradas. No obstante aún en algunos centros constituye una herramienta de difícil acceso. La proteína C reactiva ultrasensible (pcrU) es un marcador exquisito de inflamación y contextualmente la actividad incrementada del transcrito BCR-ABL se asocia a un estado inflamatorio mediado entre otras por IL-6. Aquí se explora la asociación entre la respuesta molecular (RM) inducida con mesilato de Imatinib y los niveles séricos de pcrU como un posible biomarcador de actividad leucémica.

**Objetivos:** Explorar la asociación entre la expresión cuantitativa del transcrito BCR-ABL y los niveles séricos de pcrU.

**Materiales y Métodos:** Se estudiaron 15 pacientes con LMC, en 14 de ellos se determinó después de 1 año de tratamiento el transcrito BCR-ABL por PCRq junto con los niveles séricos de pcrU, se descartó cualquier estado inflamatorio presente durante la toma de las muestras. A manera de control 1 paciente se estudió al diagnóstico como se describió.

**Resultados:** Se apreció una concordancia significativa entre el estatus molecular y los niveles séricos de la pcrU en 13 de los 15 pacientes estudiados (87% de negativos verdaderos y 13% de falsos positivos). **(Cuadro 1)** Cuando se realizó el test de diagnóstico para evaluar a la pcrU como posible biomarcador de RM, observamos que presenta una sensibilidad 100%, especificidad 84.6% (en un área bajo la curva



del 93%), VPP 50% y VPN 100%. El índice de probabilidad (+) = 6.5 (IC95%: 1.8 a 23.2), mientras el índice de probabilidad (-) = 0.

**Conclusiones:** La inflamación promovida por el tumor y el escape de la destrucción tumoral mediada inmunológicamente, han sido reconocidos como el distintivo del cáncer y las células mieloides son jugadores claves en este proceso. Por lo que la detección de un biomarcador ultrasensible de inflamación tiene teóricamente el potencial de detectar actividad leucémica. En este estudio exploratorio se encontró una asociación notable entre el estatus molecular y los niveles de pcrU, haciendo de una extensión de este estudio una meta a perseguir.

#### LCR0005 Presentación de tres casos de sarcoma mieloides como manifestación inicial de leucemia mieloides crónica en fase blástica

Josué Isel Ruiz Contreras, Eleazar Hernández Ruiz, Sergio García Méndez

Hospital Regional de Alta Especialidad de Oaxaca

**Introducción:** El sarcoma mieloides (SM) es un tumor extra medular que se asocia a neoplasias mieloides proliferativas, particularmente con la leucemia mieloides aguda (3% de los casos), en la leucemia mieloides crónica (LMC) la epidemiología no es clara y en la literatura solo existen reportes de casos.

**Objetivos:** Presentación de tres casos de SM concomitante a LMC.

**Materiales y Métodos:** Se reportan 3 casos clínicos: Los tres pacientes son hombres, dos tenían 29 años y uno 50 años al momento de la evaluación. El síndrome consuntivo y el desarrollo de adenomegalias fueron hallazgos clínicos comunes en los tres pacientes y todos tuvieron AMO compatible con LMC, uno de ellos

tenía diagnóstico previo de LMC. En dos pacientes el diagnóstico de SM se realizó mediante la evaluación histopatológica de un ganglio; en el otro paciente, el diagnóstico se estableció mediante biopsia de tumoración en miembro inferior derecho. Los resultados de la inmunohistoquímica se detallan en la tabla 1; dos de los pacientes tuvieron cromosoma Ph positivo. Los tres pacientes recibieron quimioterapia y en el caso de Ph positivo se agregó inhibidor de cinasas de tirosina, los tres pacientes se encuentran en remisión clínica y con Ph indetectable (**Cuadro 1**).

**Discusión:** El diagnóstico de sarcoma mieloides asociado a LMA y otros síndromes mieloproliferativos es un evento raro y cuando ocurre se considera un factor de mal pronóstico, ya que frecuentemente se asocia a recaídas tempranas y extramedulares, la sobrevida aún con quimioterapia y radioterapia es corta; sin embargo, en reportes de casos de pacientes con diagnóstico de LMC Ph+, se ha observado buena respuesta con quimioterapia a dosis bajas e incluso se ha reportado remisión de la enfermedad con el uso de citarabina + inhibidor de cinasas de tirosina, sin embargo, se desconoce el pronóstico a largo plazo con el uso de este esquema terapéutico.

**Conclusiones:** El pronóstico de un sarcoma mieloides asociado a LMC no está claro, su asociación con la presencia de BCL/ABR establece la necesidad de tratar al paciente con un inhibidor de cinasas de tirosina

#### LCR0006 Leucemia de linfocitos grandes granulares: Experiencia de 10 años en un solo centro

Juan Rangel Patiño, Daniela de Jesús Pérez Sámano, Georgina Barrera Lumbreras, Elena Juventina Tuna Aguilar

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán (INCMNSZ)

Cuadro 1.

Edad	Género	Tratamiento	PCRq BCR-ABL (IS)	pcrU (mg/dL)	Asociación
31	M	No	119.97 %	1.498	Si
51	F	Sí	0.907%	2.184	Si
61	F	Sí	0.001%	0.364	Si
69	F	Sí	0.003%	0.165	Si
41	M	Sí	0.036%	0.089	Si
40	F	Sí	0.015%	0.176	Si
39	F	Sí	0.005%	0.119	Si
69	F	Sí	0.000%	0.63	Si
44	M	Sí	0.093%	0.076	Si
37	M	Sí	0.000%	0.345	Si
36	F	Sí	0.001%	0.038	Si
47	F	Sí	0.010%	0.199	Si
35	F	Sí	0.000%	0.232	Si
31	M	Sí	0.000%	1.425*	No
33	M	Sí	0.000%	0.89*	No



	Caso 1	Caso 2	Caso 3
<b>Variables demográficas</b>			
Género	Hombre	Hombre	Hombre
Edad	29 años	50 años	29 años
Comorbilidades previas	Ninguna	Ninguna	Leucemia mieloide crónica
<b>Signos y síntomas</b>			
	Síndrome consuntivo.	Síndrome consuntivo.	Síndrome consuntivo.
	Esplenomegalia.	Adenomegalias cervicales.	Adenomegalias inguinales.
	Incremento de volumen de extremidad inferior derecha		
<b>BHC y frotis periférico (ingreso)</b>			
Leucocitos/mm3	364,830	133,830	18,080
Basófilos/mm3	10940	5480	40
Plaquetas	816,000	133,000	278,000
Hb	6.3	10.5	4.1
Esplenomegalia	Si	No	No
Blastos sangre periférica %	25%	5%	1
<b>Protocolo de diagnóstico</b>			
Aspirado médula ósea	LMC con 21% de blastos.	LMC con 10% de blastos.	LMC con 11% de blastos.
Biopsia	Tumoración en miembro inferior derecho compatible con sarcoma mieloide	Ganglio linfático compatible con sarcoma mieloide	Ganglio inguinal compatible con sarcoma mieloide
Cromosoma Ph	Positivo	Positivo	Negativo.
Sitio de ruptura BCR/ABL	P210 27.5%	P210 17.128 %	—
IHQ de la biopsia	CD20-, CD3-, CD117 (no valorable), CD68+, CD43+, CD34+	CD20-, CD3-, CD117+, CD15+, CD68+, CD43+, CD34-, CD45- KI 50%	CD20-, CD3-, CD 117+, Bcl2-, CD 15+, CD30-, CD68-, CD43+, CD34-mieloperoxidasa+++ KI 70%
<b>Tratamiento y desenlace</b>			
Quimioterapia recibida	7+3	7+3	7+3
	Dasatinib.	Dasatinib.	
Desenlace	Falleció por recaída	Respuesta menor.	molecular En remisión hematológica.

LMC: leucemia mieloide crónica; Ph: Cromosoma filadelfia

**Introducción:** La leucemia de linfocitos grandes granulares (LLGG) es una enfermedad clonal de linfocitos T maduros (CD3+ CD56-) o NK (CD3- CD56+), con expresión de aberrantes y rearreglo clonal del receptor de células T (TCR). Su incidencia es de 1 en 10 millones, puede asociarse a autoinmunidad o neoplasias y se caracteriza por citopenias y/o linfocitosis.

**Objetivos:** Conocer el comportamiento clínico de la LLGG en un centro de referencia nacional.

**Materiales y Métodos:** Análisis retrospectivo de los casos con seguimiento en el INCMNSZ de 2007 a 2018.

**Resultados:** Se diagnosticaron doce pacientes con mediana de edad de 57 años, 83% mujeres, el 41% presentó una enfermedad asociada;

considerando que el Instituto es un centro de referencia de enfermedades autoinmunes solo dos se asociaron a artritis reumatoide (AR). El 41% presentó infecciones de repetición, mientras que el 33% se encontraba asintomático. El 25% se reportó como LLGG linaje NK y el resto T; la mediana de LGG/μL fue de 840 células, los hallazgos de citometría se muestran en el **Cuadro 1**. Se reportó en todos los casos la presencia de linfocitos granulares en el frotis; 75% cursó con neutropenia y 50% con linfocitosis. En el 91% se realizó aspirado y biopsia de hueso y en el 72% se documentó infiltración, solo en dos pacientes se pudo comprobar clonalidad por TCR. **Cuadro 2**. Ocho pacientes tuvieron indicación de tratamiento. De forma inicial

todos recibieron metotrexate, tres pacientes requirieron más de una línea de tratamiento. El 50% presentaron respuesta completa, dos pacientes recayeron y se reportó una defunción. **Cuadro 1**

**Conclusiones:** Dada la incidencia y al curso indolente que muchas veces lleva a un diagnóstico incidental, encontramos un número de casos no despreciable, que nos muestra un panorama de la enfermedad en México. Conforme a lo reportado, los síntomas por neutropenia fueron la principal afección clínica. Dos de los casos tuvieron una presentación poco reportada en la literatura: uno asociado a timoma y otro con infiltración a LCR e hígado. Como hallazgo encontramos menos casos de AR de lo esperado, posiblemente sea un subdiagnóstico de casos clasificados como síndrome de Felty por la similitud del cuadro. Al no contar con todas las herramientas para confirmar clonalidad algunos casos únicamente se tienen como diagnóstico presuntivo, sin embargo, a pesar de las limitantes creemos relevante la difusión de esta serie ya que el mayor conocimiento de la enfermedad podría ayudar a aumentar la sospecha diagnóstica.

**LCR0008 Asociación de factores de riesgo clínicos, paraclínicos y citogenéticos con la respuesta molecular al imatinib en pacientes con leucemia mieloide crónica**

César Borjas Gutiérrez, Jesus Antonio Sahagún Anguiano, Lilia Beatriz Aguilar López, Oscar Miguel Garcés Ruiz, Arturo Vega Ruiz, Benjamín Rubio Jurado

Departamento de Hematología HE CMNO IMSS

**Introducción:** La leucemia mieloide crónica (LMC) es una neoplasia mieloproliferativa crónica cuya anormalidad cromosómica espe-

**TABLA 1. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LOS PACIENTES CON LLGG**

No	Edad al diagnóstico/Sexo	Sistema	Atribución en la etiología hematológica	Linea*	CI	LDH <sup>†</sup> /μL	Infiltración	Tratamiento	Respuesta a tratamiento	Concomitancia
1	69 /Mujer	Inf	Neu	LLGG-T	CD8+, CD3+, CD7+, CD4-	666	No	MTX	RP	No
2	60 /Mujer	Inf	Neu/Linf/An	LLGG-T	CD8+, CD3+, CD56+, CD5-	N/E	No	MTX	RC	No
3	39 /Mujer	Inf	Neu	LLGG-T	CD8+, CD7+, CD3+, CD4-	436	MO*	MTX/CSA /CFM	Sin R	No
4	47 /Hombre	Inf/ S Anem	Neu/Linf/An	LLGG-T	CD8+, CD3+, CD4+, CD7+	11043	MO*	MTX/CSA	RP	Timoma
5	62 /Mujer	Esplen/ Inf	Neu	LLGG-T	CD3+, CD4+, CD8+	211	MO	MTX	RC	AR
6	74 /Hombre	AS	Neu/Linf/An	LLGG-T	CD3+, CD4+, CD8+ (CD7+55N)	4761	MO	MTX	RC-rec	No
7	70 /Mujer	PP	Neu/Tro	LLGG-T	CD4+, CD3+, CD8+ (CD7+48N)	513	MO	MTX+PDN	RC-Rec	AR
8	50 /Mujer	AS	Neu/Linf	LLGG-NK	CD56+, CD33+	1204	MO	No	N/E	THO
9	22 /Mujer	PN/PPH	Tro	LLGG-T	CD4+, CD3+, CD8+ (CD7+77N)	890	MO/LCR/ Hígado	MTX/PDN /CSA/	RP +	AHAJ
10	52 /Mujer	AS	Linf	LLGG-NK	CD56+ CD16- CD3- (CD7+46N)	10098	MO	No	N/E	No
11	70 /Mujer	AS	Neu	LLGG-T	CD4+, CD3+, CD7+ (CD16+58N)	466	N/E	No	N/E	No
12	63 /Mujer	Inf	Linf/ Tro	LLGG-NK	CD16+, CD56+, CD5-	1105	MO	No	N/E	No

AS= Autoanténico; PP= Pérdida de peso; Inf=Infecciones de repetición; S Anem= Síndrome anémico; Esplen= Esplenomegalia; PN=Polineuropatía; PPH=Alteración de las PPHs; An=Anemia; Linf=Linfocitosis; Neu=Neutropenia; Tro= Trombocitopenia; MO=Médula Ósea; \* = TRC clonal; CF=Citopenia de faja; MTX= Metotrate; PDN= Prednisona; CSA= Ciclosporina A; CFM= Ciclofosfamida; RC= Respuesta completa; RP= Respuesta parcial; Rec=Recida; Sin R= sin respuesta; = = Defunción; N/E= No evaluado; THO= Trasplante Hepático Ortotópico; AHAJ= Anemia hemolítica Autoanténica; AR= Anemia Renal

**TABLA 2. HALLAZGOS HEMATOLÓGICOS**

Hallazgos	No.	%
<b>Anemia Hb &lt;12g/dL</b>	<b>3</b>	<b>25</b>
Anemia dependiente de transfusiones	1	8
<b>Trombocitopenia &lt;100 x10<sup>3</sup></b>	<b>3</b>	<b>25</b>
<b>Neutropenia &lt;1500/μL</b>	<b>9</b>	<b>75</b>
Neutropenia Leve (1500-1000/μL)	1	8
Neutropenia Moderada (1000-500/μL)	4	33
Neutropenia Grave (<500/μL)	4	33
<b>Linfocitosis &gt;5000/μL</b>	<b>6</b>	<b>50</b>
<b>BxHueso/AMO</b>	<b>11</b>	<b>91</b>
No diagnóstico	3/11	27
Infiltración	8/11	72
Detención de la maduración	1/11	9
Displasia >10%	5/11	45
<b>Cariotipo</b>	<b>8</b>	<b>66</b>
Alteraciones citogenéticas	2/8	25

cífica es el “cromosoma Filadelfia” (Ph1), que resulta de la translocación recíproca entre el cromosoma 9 y 22, t(9;22)(q34;q11). Hay facto-

res clínicos y paraclínicos presentes al momento del diagnóstico que pueden influir en la respuesta molecular a los 12 meses de tratamiento con los ITC, por ejemplo: género, presencia o ausencia de esplenomegalia, cuenta de leucocitos, de plaquetas, el porcentaje de basófilos en la sangre periférica, y la naturaleza de la alteración citogenética.

**Objetivos:** Determinar los factores de riesgo para alcanzar la respuesta molecular mayor (RMM) con imatinib en pacientes con LMC del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional de Occidente IMSS.

**Materiales y Métodos:** Estudio de casos y controles de pacientes con LMC en fase crónica, entre enero de 2010 y diciembre de 2016, tratados con imatinib. Las variables a estudiar, se obtuvieron de los expedientes clínicos. Las variables nominales o categóricas se analiza-

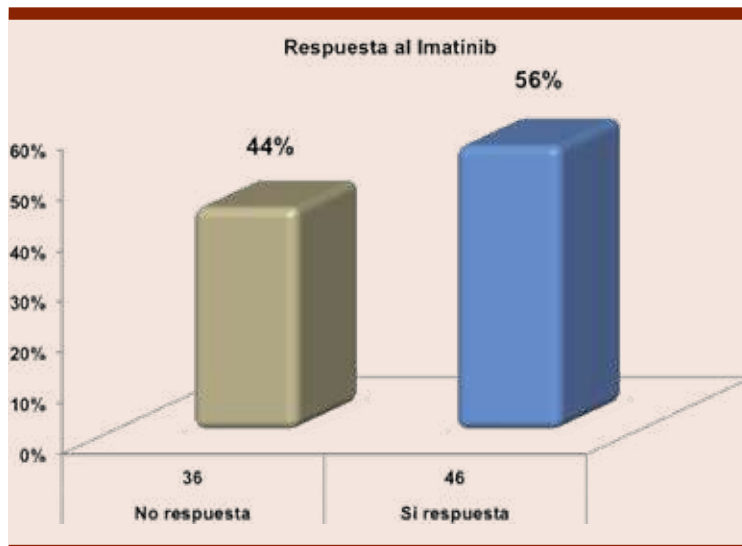


Figura 1.

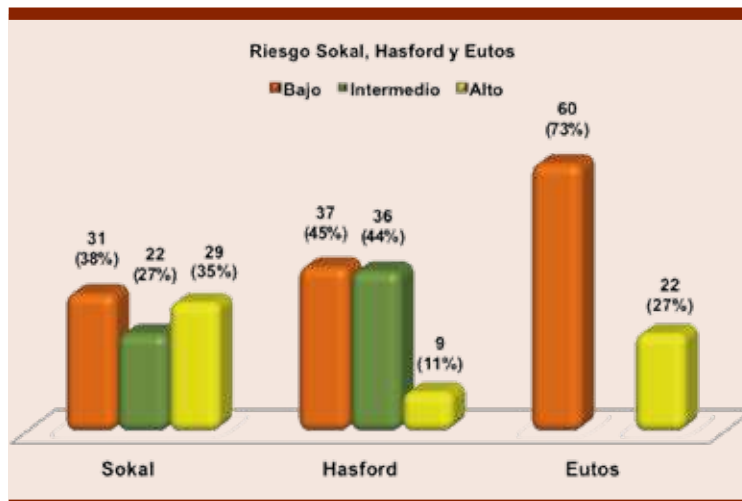


Figura 2.

ron mediante X2 o Prueba exacta de Fisher, en las variables cuantitativas se utilizó t de Student. Para medir la asociación entre factores clínicos, bioquímicos y citogenéticos se estimó el Odds Ratio. Se consideró significativo un valor  $p < 0.05$ . El análisis de los datos se realizó con el paquete estadístico SPSS para Windows, versión 18.0.

**Resultados:** Fueron 82 pacientes, 41 hombres y 41 mujeres, media de edad de 39 años. El género, la edad, la cuenta total de leucocitos y de plaquetas al momento del diagnóstico no mostraron una diferencia estadísticamente significativa con la respuesta molecular mayor.

**Conclusiones:** En presencia de anemia, de blastos en la san-

gre periférica, magnitud de la esplenomegalia, valores altos de riesgo relativo Sokal, Hasford y/o Eutos, y probablemente de cariotipo con anomalías cromosómicas secundarias; menor será la probabilidad de alcanzar la respuesta molecular a los 12 meses de tratamiento con Imatinib.

**LCR0009 Valor pronóstico de CD200 y linfocitos Treg en pacientes con leucemia mieloide crónica**

Rubiraida Molina Aguilar,<sup>1</sup> Elba Reyes Maldonado,<sup>1</sup> Jorge Vela Ojeda,<sup>2</sup> Laura Arcelia Montiel Cervantes<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Escuela Nacional de Ciencias Biológicas IPN, <sup>2</sup> Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional La Raza

**Introducción:** La leucemia mieloide crónica es una enfermedad mieloproliferativa de origen clonal; se caracteriza por la presencia del cromosoma Ph, codificando la síntesis de una proteína (bar-abl) con actividad cinasa constitutiva. Esto confiere a las células tumorales una ventaja de supervivencia sobre el resto de las células de la médula ósea; además, se ha descrito que las células cancerosas ejercen un proceso de inmunoección, donde estas modifican la expresión de moléculas de superficie (Fas, CD200) y la secreción de interleucinas (IL-6, IL-10) que promueven la diferenciación y el reclutamiento de células superiores o reguladoras para evitar su reconocimiento y eliminación por parte de las células del sistema inmunológico; sin embargo, este proceso se ha descrito principalmente en tumores sólidos.

**Objetivos:** Determinar la expresión de CD200 en células tumorales de pacientes con leucemia mieloide crónica *de novo*. Cuantificar linfocitos Treg en pacientes con leucemia mieloide crónica *de novo*. Evaluar la respuesta hematológica, citogenética y molecular de los pacientes

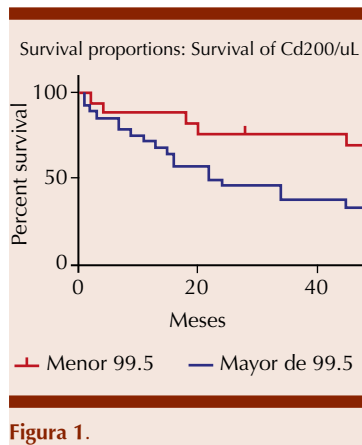


Figura 1.

durante 48 meses. Establecer los valores de corte de linfocitos Treg y expresión de CD200. Correlacionar la respuesta hematológica, citogenética y molecular con la cantidad de linfocitos Treg y expresión de CD200 al diagnóstico.

**Materiales y Métodos:** Experimento longitudinal comparativo observacional, donde se incluyeron pacientes con diagnóstico de LMC con seguimiento en el Hospital de Especialidades Dr. Antonio Fraga Mouret del CMNR del IMSS. Se obtuvo sangre periférica por venopunción en tubos con EDTA; se usaron anticuerpos monoclonales para caracterizar a los linfocitos Treg (antiCD4-FITC, antiFoxP3-PE, antiCD8-PercP, antiCD25-APC) y expresión de CD200 (antiCD200-PE). La respuesta se valió mediante una bromearía hemática, cariotipo y RT-PCR para la expresión de transcritos bcr-abl.

**Resultados:** Se evaluaron 96 pacientes con LMC de novo y se les dio seguimiento durante 48 meses. Se comparó la expresión de CD200 de donadores sanos vs pacientes de novo (5.5 cel/μL vs 4627 cel/μL) y linfocitos Treg (7.5% vs 20.1%). Los valores de corte de acuerdo con la curva ROC de CD200 (menor 99.5 cel/μL) y Treg (menor 10.0%). Se comparó la SLE de pacientes con

valores arriba y abajo del valor de corte, siendo para CD200 (21% y 51% respectivamente). Para células Treg no se observaron diferencias estadísticas entre ambas curvas.

**Conclusiones:** los resultados indican que la determinación de CD200 puede ser un indicador pronóstico para predecir la resistencia al tratamiento en pacientes con LMC.

### LCR0011 Determinación de linfocitos Treg, Tgd, células CD14+, CD19+ y expresión de GpP, CD95, CD135 y CD200 en pacientes con LMC tratados con inhibidores de tirosin cinasa

Rubiraida Molina Aguilar,<sup>1</sup> Santa Victoria Anguiano Peñaloza,<sup>1</sup> Oscar Iván Flores Durante,<sup>1</sup> Elba Reyes Maldonado,<sup>1</sup> Jorge Vela Ojeda,<sup>2</sup> Laura Arcelia Montiel Cervantes<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Escuela Nacional de Ciencias Biológicas IPN, <sup>2</sup> Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional La Raza

**Introducción:** La leucemia mieloide crónica (LMC) es un síndrome mieloproliferativo crónico, caracterizado por la presencia del cromosoma Filadelfia (Ph+), que origina una célula tumoral con capacidad de proliferación descontrolada. En tumores sólidos se ha propuesto un proceso de “inmunoedición” generado por las células tumorales, que modifican su entorno inmunológico, como: linfocitos citotóxico (Tgd), reguladores (Treg), células presentadoras de antígeno (CPA CD14+ y CD19+) y marcadores de superficie relacionados con la resistencia al tratamiento (GpP), con proliferación de células inmaduras (CD135), moléculas pro-apoptóticas (CD95) y relacionadas con evasión de la apoptosis (CD200). En LMC no se tienen reportes de este fenómeno. Los fármacos usado como tratamiento son: imatinib (IM), nilotinib

(NIL), dasatinib (DAS), denominados inhibidores de tirosin cinasa (ITC), estos detienen la proliferación de las células tumorales; pero se desconoce cómo se relaciona con la reconstitución inmunológica de los pacientes.

**Objetivos:** Determinar la cantidad de linfocitos Treg, Tgd, CD14, CD19, expresión de GpP, CD135, CD200, CD95 en pacientes con LMC de novo y en tratamiento con ITC. Correlacionar la cantidad de las subpoblaciones linfocitarias y la expresión de los marcadores, con cada ITC

**Materiales y Métodos:** Experimento transversal comparativo observacional, donde se incluyeron pacientes con diagnóstico de LMC con seguimiento en el Hosp. de Esp. Dr. Antonio Fraga Mouret del CMNR del IMSS. Se obtuvo sangre periférica por venopunción en tubos con EDTA; se usaron anticuerpos monoclonales para caracterizar cada subpoblación: CD4-FITC, FoxP3-PE, CD8.PercP, CD25-APC (linfocitos Treg); TCRgd-FITC, CD3-PE (linfocitos Tgd); CD14-PE (CPA); CD19-FITC y CD3-APC (linfocitos B). Mientras que para la expresi-

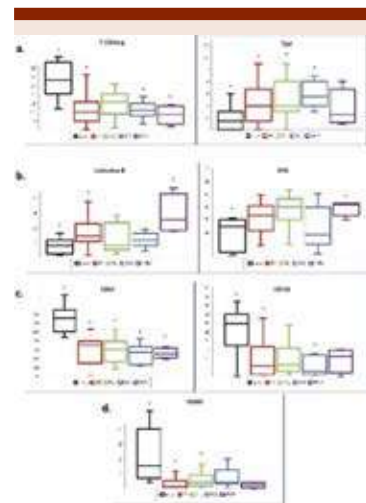


Figura 1.



sión de los marcadores se utilizó: antiCD243-FITC, antiCD135-PE, antiCD200-PE, antiCD95-FITC y anti CD45-PerCP. Se agruparon de acuerdo al tratamiento, se usó una prueba Kruskal-Wallis para la comparación.

**Resultados:** Se analizaron 234 pacientes con diagnóstico de LMC, se separaron por grupos de tratamiento: novo (19%), imatinib (33%), nilotinib (25%) y dasatinib (23%). a) Se

observó disminución de linfocitos TCD4reg y aumento de linfocitos Tgd en pacientes tratados con DAS vs de novo ( $p=0.0047$  y  $p=0.0047$  respectivamente). b) Los linfocitos B y las CPA se observaron aumentadas en pacientes con RMMvsde novo ( $p=0.0029$  y  $p=0.0212$  respectivamente). c) Se observó disminución en la expresión de CD95 y CD135 entre los pacientes *de novo* vs tratados con DAS ( $p = 0.0128$  y  $p =$

$0.001$  respectivamente). d) Entre pacientes *de novo* vs IM se observó disminución en la expresión de CD200 ( $p=0.0030$ ).

**Conclusiones:** Los pacientes de novo presentan sobreexpresión de CD200 y aumento de Treg. Al ser tratados con ITC se observa reconstitución inmunológica; pacientes tratados con DAS presentan expansión de células citotóxicas y CPA, con disminución de Treg.

## LINFOMAS

### PRESENTACIÓN ORAL

#### LIN0010 Factores pronósticos en linfoma no Hodgkin con afectación del tracto gastrointestinal: rol del Índice Pronóstico Internacional (IPI)

Lorelí Mejía Fernández, Emmanuel Bugarin Estrada, Rubén Cortés González, Heriberto Medina Franco

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán

**Introducción:** El índice pronóstico internacional (IPI) fue creado como un modelo predictivo para linfomas no-Hodgkin (LNH) agresivos. El tracto gastrointestinal, en específico el estómago, es el sitio extranodal que se afecta con mayor frecuencia. A la fecha, se han creado y hecho ajustes al IPI para los linfomas por su estirpe histológica como lo es el caso del FLIPI y en una publicación reciente, el MALT-IPI.

**Objetivos:** El objetivo de este estudio es valorar qué factores influyen en la sobrevida global (SG) de los LNH con afectación del tracto gastrointestinal (aTGI) y con base en los resultados obtenidos ajustar

una escala de IPI para estos casos.

**Materiales y Métodos:** De 2008 a 2017 se reclutaron las características clínicas de 73 pacientes con diagnóstico de LNH que tuvieran aTGI en el INCMNSZ. Se utilizaron las curvas de supervivencia de Kaplan-Meier, la prueba log-rank y la regresión de Cox para definir la SG por factor de riesgo y Chi-cuadrada para valorar riesgos entre variables cualitativas.

**Resultados:** Hubo tendencia en las curvas de Kaplan-Meier para IPI alto (puntuación 3, 4, 5) pero no fue estadísticamente significativo en la supervivencia a 5 años ( $p=0.057$ ) ni en la SG ( $p=0.076$ ). El único factor que fue significativo en la SG fue lactato deshidrogenasa (LDH) aumentada ( $p=0.001$ ,  $HR=4.15$ ,  $IC95\%=1.70-10.15$ ). La edad mayor a 60 años, el  $ECOG \geq 2$ ,  $\geq 2$  sitios extranodales afectados y estadio clínico III o IV mostraron tendencia, pero no significancia estadística en la SG. Se ajustaron los parámetros de corte del IPI clásico de acuerdo con lo observado en las curvas

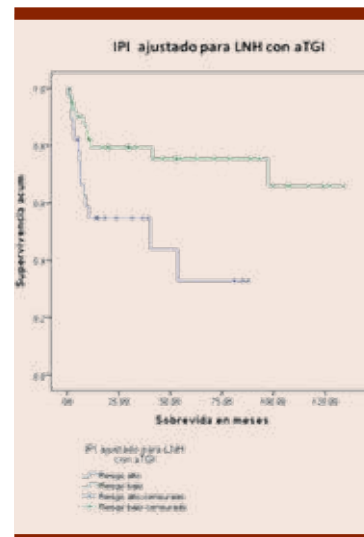
de Kaplan-Meier para los factores previamente mencionados y los puntos de corte donde se veía una separación de las curvas de Kaplan-Meier se tomaron como los parámetros para crear un IPI ajustado para LNH con aTGI, incluyendo Beta2-microglobulina (**Cuadro 1**). Este índice brinda un punto al paciente con las siguientes características:  $\geq 60$  años, estadios III o IV,  $\geq 3$  sitios extranodales afectados, ECOG de 3 o 4 y LDH y/o Beta2-microglobulina elevada. Los pacientes con 0,1 o 2 puntos se clasificaron como riesgo bajo y aquellos con 3,4 o 5 como riesgo alto. Con estos puntos de corte, aquellos con puntuación 3,4 o 5 tuvieron mayor riesgo de muerte ( $p=0.003$ ,  $HR=3.660$ ,  $IC95\%=1.534-8.737$ ). Esta escala no se ve afectada por la estirpe histológica del tumor ( $p=0.636$ ).

**Conclusiones:** Esta escala de IPI ajustada para LNH-aTGI predijo mejor la SG que el IPI clásico (**Figura 1**). Estudios prospectivos con muestras mayores son necesarios para su validación.



**Tabla 1.** Tabla comparativa entre IPI clásico e IPI para LNH con aTGI. Al final de la tabla se compara el impacto en la supervivencia de cada escala.

Parámetros	IPI Clásico		IPI para LNH con afectación gastrointestinal	
	0	1	0	1
Puntos brindados	0	1	0	1
Edad	≤60 años	>60 años	<60 años	≥60 años
Estadio Clínico	I o II	III o IV	I o II	III o IV
Afectación extranodal	<2 sitios	≥2 sitios	<3 sitios	≥3 sitios
ECOG	0 y 1	2,3 o 4	0,1,2	3 y 4
LDH	Normal	Elevada	Normal	Elevada
Beta2-microglobulina	NA	NA	Normal	Elevada
Log-Rank	p=0.076		p=0.002	
Regresión de Cox	p=0.082, HR=2.044, IC 95%=0.913-4.581		p=0.003, HR=3.660, IC 95%=1.534-8.737	



**Figura 1.** Curva de Kaplan-Meier de IPI justado para LNH con aTGI. Mayor mortalidad en aquellos con riesgo alto ( $p = 0.002$ ).

## PRESENTACIÓN EN CARTEL

### LIN0002 Enfermedad linfoproliferativa asociada a trasplante. Experiencia en único centro de un hospital de tercer nivel en México

Alonso Hernández Company,<sup>1</sup> Diego Ángeles Sistac,<sup>2</sup> Víctor Manuel Anguiano Álvarez,<sup>3</sup> Gladys Patricia Agreda Vásquez<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Centro Oncológico Estatal IS-SEMyM, <sup>2</sup> Instituto Nacional de Cancerología, <sup>3</sup> Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán

**Introducción:** La Enfermedad linfoproliferativa pos-trasplante (ELPT) es una de las complicaciones de los trasplantes con mayor morbilidad y menor supervivencia asociada. La patogénesis de la ELPT se relaciona

con una intensa inmunosupresión e infección por virus de Epstein Barr en la mayoría de los casos. Actualmente, no existe ninguna terapia estandarizada para el tratamiento de ELPT.

**Objetivos:** Determinar las características clínicas y los factores de riesgo asociados a mortalidad por ELPT en una población de un hospital de tercer nivel y referencia para malignidades hematológicas

**Materiales y Métodos:** Se realizó un análisis retrospectivo de pacientes con ELPT en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán". Todos los casos registrados de ELPT se obtuvieron de los expedientes clínicos de dicho hospital hasta el 1ro de enero del 2017. En este estudio se analizaron

las características basales y los factores de riesgo asociados a mortalidad por ELPT. El abordaje de ELPT se realizó conforme a guías internacionales para linfoma (NCCN) con TAC, estudios de sangre (biometría hemática, pruebas de función hepática, química sanguínea y serología para VEB), al final del tratamiento se realizó PET de estadiaje final para evaluación de la enfermedad. Se realizó un modelo univariado a través de correlaciones de Pearson entre variables independientes cuantitativas y supervivencia global en meses. Aquellas variables que resultaron significativas se incluyeron en un modelo multivariado de regresión lineal. Se realizó un modelo de Kaplan-Meier tomándose como punto inicial la fecha del

diagnóstico de ELPT y como último punto de referencia el 1 de enero de 2017, los desenlaces incluyeron: fecha de defunción, en seguimiento (vivo) o perdido.

**Resultados:** Se incluyeron un total de 10 casos. La mediana de tiempo desde el trasplante al diagnóstico fue de 89 meses con supervivencia global de 44 meses posterior al diagnóstico. La mortalidad total fue de 4 pacientes. La supervivencia global estuvo correlacionada positivamente con el número de plaquetas al diagnóstico ( $p < 0.05$ ) y de manera negativa con la etapa clínica al diagnóstico ( $p < 0.1$ ). En el análisis multivariado de regresión lineal, ambos factores mantuvieron su efecto y significancia estadística. En el modelo de Kaplan-Meier, la probabilidad de supervivencia a 50 meses fue de 70%.

**Conclusiones:** La ELPT es una enfermedad heterogénea que se encuentra cada vez con mayor frecuencia en pacientes pos-trasplantados. Basados en los hallazgos de este análisis, se propone una evaluación más profunda de estas variables como factores de riesgo para mortalidad por ELPT.

**LIN0003 Linfoma difuso de células grandes B primario de sistema nervioso central, análisis clínico y epidemiológico de una serie de casos presentados entre 2011-2015 en un centro de referencia nacional**

Judith Monserrat Corona Herrera, Adriana Palacios, Mayra Ponce, Olga Gutiérrez, Cristina Barrera, Myrna Candelaria Hernández  
Instituto Nacional de Cancerología

**Introducción:** El linfoma primario de sistema nervioso central (LPSNC) corresponde aproximadamente al 3-4% de todos los tumores del SNC. La histopatología más frecuente es el linfoma difuso de células grandes B (LDCGB).

**Objetivos:** Describir las características clínicas, epidemiológicas, la respuesta, supervivencia libre de enfermedad y global.

**Materiales y Métodos:** Análisis retrospectivo del 2011 al 2015, de pacientes diagnosticados con LDCGB y LPSNC en un centro de referencia nacional.

**Resultados:** De 694 casos con LDCGB se identificaron 12 pacientes (9 hombres) con LPSNC. Mediana de edad 45 años (22-79). El 25% de los pacientes cursó con síntomas B. De todo el grupo el 83.3% tuvo serología negativa para

hepatitis B y C, el 66.7% fue VIH negativo; en los pacientes masculinos <65 años el 42.8% fueron VIH positivo. El tipo molecular más frecuente fue no centro germinal (41.7%) y como pronóstico el IPI intermedio bajo fue el de mayor frecuencia (58.3%). El tratamiento más utilizado fue la quimioterapia (50%), seguido de quimioterapia más radioterapia (25%). Tres pacientes no fueron candidatos a tratamiento y en los nueve restantes los esquemas más utilizados como primera línea fueron DA-MTX y R-DA MTX (33.3% cada uno); sólo

**Cuadro 1.** Características basales

		N	%
Edad	Mediana	45	
	Rango	22-79	
Sexo	Femenino	3	25
	Masculino	9	75
ECOG	0	3	25
	1	2	16.7
	2	3	25
	3	4	33.3
Síntomas B	Presencia	3	25
	Ausencia	9	75
DHL	Normal	8	66.7
	Elevada	4	33.3
Infección por VIH	Positivo	3	25
	Negativo	8	66.7
	No determinado	1	8.3
Serología para hepatitis	Positiva	1	8.3
	Negativa	10	83.3
Tipo molecular	No determinada	1	8.3
	No clasificado	3	25
	Centro germinal	4	33.3
IPI	No centro germinal	5	41.7
	Bajo	2	16.7
	Intermedio bajo	7	58.3
	Intermedio alto	2	16.7
	Alto	1	8.3

un paciente utilizó MATRix (sin tiotepa). La respuesta global fue de 58.3% (RC 41.7%, RP 16.7%), progresión en el 16.3% y recaída en el 8.3% de los pacientes. La mediana de seguimiento fue de 18 meses, con supervivencia libre de enfermedad a 5 años del 55% (IC 95%, 51.371-58.629) y supervivencia global a 5 años de 36.58% (IC 95%, 22.071-51.089).

**Conclusiones:** En esta cohorte de pacientes el LPSNC corresponde al 1.8% de todos los linfomas, sin embargo, contrario a lo reportado en la literatura internacional, sólo el 16.6% (N=2) fueron mayores de

65 años, ambos pacientes inmunocompetentes. Hasta la fecha no se ha estandarizado el tratamiento de inducción y consolidación del LPSNC y a pesar de la heterogeneidad en el tratamiento en esta serie de casos, la diferencia en la respuesta obtenida en cada grupo no fue estadísticamente significativa ( $p=0.137$ ).

**LIN0004 Linfoma difuso de células grandes B primario de mama, análisis clínico y epidemiológico de una serie de casos presentados entre el periodo 2011-2015 en un centro de referencia nacional**

Judith Monserrat Corona Herrera, Adriana Palacios, Mayra Ponce, Olga Gutiérrez, Cristina Barrera, Myrna Candelaria Hernández  
 Instituto Nacional de Cancerología

**Introducción:** El linfoma primario de mama (LPM), corresponde del 0.38-0.70% de todos los linfomas no Hodgkin, del 1.7-2.2% de los linfomas extraganglionares y del 0.04-0.5% de los tumores malignos de mama. La edad promedio es de 55 a 60 años. El más común es el difuso de células grandes B. Recurre en 12 al 27% a sistema nervioso central (SNC). La supervivencia global a 5 años en estadios tempranos es del 71%.

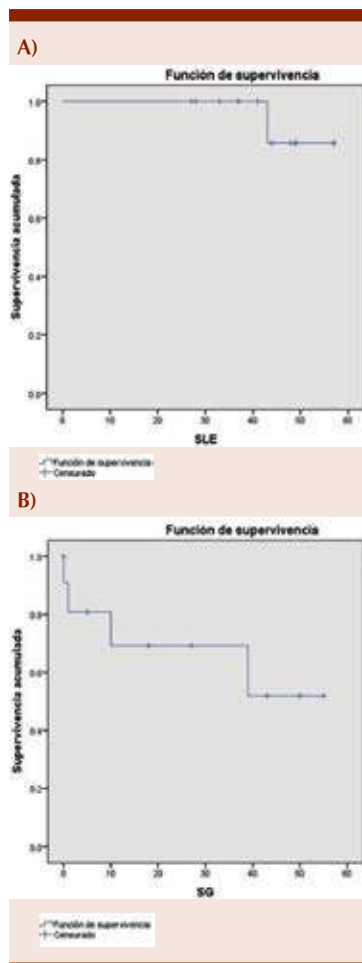
**Objetivos:** Describir las características clínicas, epidemiológicas, respuesta, supervivencia libre de enfermedad (SLE) y supervivencia global (SG) en pacientes con LPM.

**Materiales y Métodos:** Describir las características clínicas, epidemiológicas, respuesta, supervivencia libre de enfermedad (SLE) y supervivencia global (SG) en pacientes con LPM.

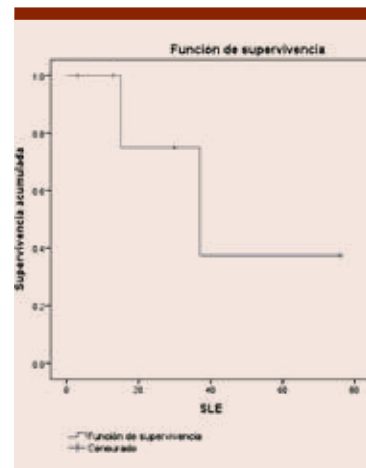
**Resultados:** De 694 pacientes con LDCGB se identificaron 6 mujeres con LPM. Mediana de edad: 52 años (20-84). El 33.4% de las pacientes tuvo síntomas B y el 50%

presentó DHL elevada al diagnóstico. El 50% de los casos, fueron del tipo no centro germinal. El 66.7% fue estadio IE y el 33.3% fue estadio IIE. Cinco pacientes (83.3%) se clasificaron como buen pronóstico, de acuerdo al IPI. El tratamiento de primera línea utilizado en el 100% de las pacientes fue quimioterapia con base en el esquema R-CHOP. La respuesta global fue del 100% (RC 83.3%, RP 16.7%). El 33.3% presentó recaída a nivel del SNC. La mediana de seguimiento fue de 26 meses, con una mediana de SLE de 37 meses (IC 95%, 4.067-69.993). A 5 años la SLE fue del 46.1% (IC 95%, 19.274-72.976) y SG del 100%.

**Conclusiones:** La frecuencia del LPM registrada en esta cohorte (0.9%) fue ligeramente mayor que la reportada en la literatura (0.38-0.7%). El tratamiento de primera línea fue la quimioterapia, sin embargo, existe un estudio previo en la población mexicana que demuestra que la combinación de quimioterapia más radioterapia muestra mayor SG y SLE, esto concuerda con las observaciones reportadas por el IELSG y aunque el uso de la radioterapia ha sido extensamente estudiado aún sigue siendo debati-



**Figura 1.** A) Supervivencia libre de enfermedad. B) Supervivencia global.



**Figura 1.** Supervivencia libre de enfermedad.

**Cuadro 1.** Características basales

		N	%
Edad	Mediana	52 años	
	Rango	20-84 años	
Sexo	Femenino	6	100
ECOG	0	2	33.3
	1	4	66.7
Síntomas B	Presencia	2	33.3
	Ausencia	4	66.7
DHL	Normal	3	50
	Elevada	3	50
Tipo molecular	No clasificado	1	16.7
	Centro germinal	2	33.3
	No centro germinal	3	50
Estadio	IE	4	66.7
	IIE	2	33.3
IPI	Bajo	5	83.3
	Intermedio bajo	1	16.7

do. La frecuencia de recaída a nivel de SNC fue mayor (33%) que la enlistada por otros estudios (12-27%). Sin embargo, no existe un consenso sobre la profilaxis, aunque al parecer si el LPM no está asociado a un IPI alto, DHL elevada o ECOG  $\geq 2$ , las pacientes con estadio IE o IIE no necesitan recibir profilaxis de manera rutinaria.

**LIN0005 Resultados de la aplicación del esquema EVAP (etoposido, vincristina, adriamicina, prednisona) como terapia de primera línea en pacientes con linfoma de Hodgkin**

*José Carlos González Acosta, Adriana Ricartti Villagrán*

Universidad Juárez del Estado de Durango

**Introducción:** Los avances en el tratamiento del linfoma de Hodgkin (LH) han mejorado la tasa de respuestas y supervivencia de los pacientes. El objetivo primordial de la terapia es la cura, el esquema AVBD es el esquema estándar que induce remisiones completas en un

82% y supervivencias libres de progresión en un 72% a 8 años siendo superior a esquema MOPP y MOPP/AVBD. Debido a las condiciones económicas de la población y a la accesibilidad a los medicamentos se han empleado combinaciones diferentes en nuestro medio cuando no es posible aplicar los esquemas convencionales por estas situaciones.

**Objetivos:** Serie de casos. Evaluar los resultados del esquema EVAP en pacientes con linfoma de Hodgkin que recibieron la terapia como esquema de primera línea en el Centro Estatal de Cancerología Durango. Como objetivo primario se evaluó el tipo de respuesta terapéutica y como objetivo secundario la supervivencia libre de enfermedad posterior a la aplicación del tratamiento.

**Materiales y Métodos:** Se revisaron expedientes de 11 pacientes con diagnóstico de linfoma de Hodgkin en quienes se aplicó el esquema EVAP (etoposido 100 mg/m<sup>2</sup> IV por 3 días, vincristina 1.4 mg/m<sup>2</sup> IV por 1 día, doxorubicina 50 mg/m<sup>2</sup> IV

por 1 día, prednisona 60 mg/m<sup>2</sup> vía oral por 5 días) por 6 ciclos.

**Resultados:** Los pacientes analizados para el estudio fueron mujeres n=8 y hombres n=3. linfoma de Hodgkin clásico rico en linfocitos (n=2), Linfoma de Hodgkin depleción linfocítica (n=1) esclerosis nodular (n=8), etapa clínica III-IV (n=4), etapa II (n=7), 7 de ellos con enfermedad bulky al diagnóstico. La media de edad de los pacientes analizados fue de 38 años (rango 19-78 años). En todos se aplicó el esquema de tratamiento como terapia de primera línea. 8 pacientes recibieron 6 ciclos EVAP, 2 pacientes recibió solo 4 ciclos, 4 pacientes con enfermedad bulky al diagnóstico recibieron radioterapia local de consolidación. Se logró una remisión completa en 8 pacientes (72%) respuesta parcial en una (9%) y en 2 hubo falla a tratamiento (18%). La tasa de respuesta global fue de 81%. Tres pacientes tuvieron recaída en el primer año, 1 paciente se perdió de seguimiento y 2 pacientes fallecieron, una durante el procedimiento de autotransplante y otro de ellos por tuberculosis extrapulmonar. La supervivencia libre de enfermedad fue de 45.5% a 36 meses de seguimiento, actualmente solo 4 pacientes mantienen remisión completa (36%).

**Conclusiones:** El esquema de combinación con EVAP mostró ser un esquema que puede inducir respuestas significativas en el tratamiento de pacientes con linfoma de Hodgkin sin embargo son necesarias evaluaciones futuras con un mayor número de casos.

**LIN0007 Análisis clínico y epidemiológico de una serie de casos de linfoma difuso de células grandes B primario de hueso entre el periodo 2011-2015 en un centro de referencia nacional**

*Judith Monserrat Corona Herrera, Adriana Palacios, Mayra Ponce,*



Olga Gutiérrez, Cristina Barrera,  
Myrna Candelaria Hernández  
Instituto Nacional de Cancerología

**Cuadro 1.** Características basales

		N	%
Edad	Mediana	42	
	Rango	30-77	
Sexo	Femenino	2	40
	Masculino	3	60
ECOG	0	1	20
	2	1	20
	3	3	60
Síntomas B	Presencia	1	20
	Ausencia	4	80
DHL	Normal	4	80
	Elevada	1	20
Infección por VIH	Negativo	5	100
Serología para hepatitis	Negativa	5	100
Tipo molecular	Centro germinal	3	60
	No centro germinal	2	40
Localización	Axial	2	40
	Apendicular	2	40
	Axial y apendicular	1	20
	Bajo	1	20
IPI	Intermedio bajo	1	20
	Intermedio alto	3	60

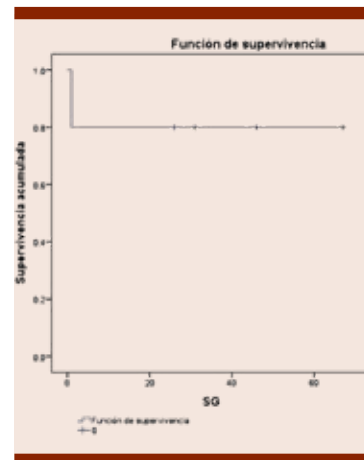
**Introducción:** El linfoma primario de hueso representa <1% de los linfomas no Hodgkin y < 5% de los linfomas extraganglionares. Representa ~3% de las neoplasias malignas de hueso. Tiene predominio por el sexo masculino y se presenta entre los 40-60 años. El más frecuente es el linfoma difuso de células grandes B (LDCGB).

**Objetivos:** Describir las características clínicas, epidemiológicas, la respuesta, supervivencia libre de enfermedad y global en pacientes con LDCGB primario de hueso (LDCGBPH).

**Materiales y Métodos:** Análisis retrospectivo del 2011 al 2015, de pacientes diagnosticados con LDCGBPH en un centro de referencia nacional.

**Resultados:** De 694 casos con LDCGB se identificaron 5 pacientes (3 hombres) con LPH. Mediana de edad 42 años (30-77). El 20% cursó con síntomas B, el 60% tenía ECOG 3 y el 80% tenía DHL normal al momento del diagnóstico. Todos fueron negativos para VIH y serología para hepatitis. El tipo molecular más frecuente fue el centro germinal (60%). Con respecto a la localización el 40% fue axial, 40% apendicular y 20% ambos. El 60% de los pacientes presentó un IPI intermedio alto. Dolor (100%) y paraparesia (60%) fueron las manifestaciones clínicas más frecuentes. El 80% recibió quimioterapia sistémica y el 20% quimioterapia sistémica, intratecal y radioterapia. La respuesta global se evaluó en 4 pacientes, todos obtuvieron RC, ninguno presentó recaída ni progresión. La mediana de seguimiento fue de 31 meses, con un promedio de SG de 53 meses (IC 95%, 30.65-76.94), una SG a 5 años del 80%.

**Conclusiones:** En esta cohorte de pacientes el LDCGBPH representó el 0.7% del total de los casos. La relación hombre mujer fue de 1.6, con más del 80% de los pacientes <65 años, lo cual concuerda con lo reportado. En algunas series se ha establecido que el esqueleto apendicular se encuentra involucrado en mayor frecuencia que el esqueleto axial, en especial el fémur, sin embargo, otros reportan mayor frecuencia de casos del esqueleto axial (63%). En nuestra serie el 40% fue axial, el 40% apendicular y el 20% ambos. Con respecto al tratamiento existe evidencia de que la quimioterapia basada en el esquema RCHOP más consolidación con radioterapia, presenta RC hasta del 95.2%, sin embargo, en esta serie de casos la frecuencia de RC fue del 80%. Por otro lado, la SG y SLE en nuestra



**Figura 1.**

cohorte fue menor a la reportada, SG (80 vs 95.2%).

**LIN0008 Análisis clínico y epidemiológico de una serie de casos de linfoma difuso de células**

**grandes B primario centrofacial entre el periodo 2011-2015 en un centro de referencia nacional**

Judith Monserrat Corona Herrera, Adriana Palacios, Mayra Ponce, Olga Gutiérrez, Cristina Barrera, Myrna Candelaria Hernández  
Instituto Nacional de Cancerología

**Introducción:** El linfoma es la 2ª neoplasia más común de cabeza y cuello, del 1-5% es extraganglionar de estos del 5-8% corresponden a cavidad nasal y senos paranasales. Los linfomas en cavidad oral representan el 3.5% de todas las neoplasias malignas orales. La histopatología más frecuente es el linfoma difuso de células grandes B. El promedio de supervivencia global es de 38 meses y de supervivencia libre de enfermedad de 31 meses.

**Objetivos:** Describir las características clínicas, epidemiológicas, la respuesta y supervivencia en pacientes con LDCGB primario centrofacial (LDCGBPCF).

**Materiales y Métodos:** Análisis retrospectivo del 2011 al 2015, de pacientes diagnosticados con LDCGBPCF en un centro de referencia nacional.

**Resultados:** De 694 casos con LDCGB se identificaron 12 pacientes (8 hombres) con linfoma primario centrofacial. Mediana de edad 77 años (31-91). El 25% tuvo síntomas B. Todos fueron negativos para VIH y serología para hepatitis. El tipo molecular: 50% fue centro germinal y 50% no centro germinal. El 41.7% se presentó en cavidad oral y 58.3% en cavidad nasal y senos paranasales. El 66.7% fue estadio IE, el 25% II E y el 8.3% IV. El 66.7% presentó un IPI bajo. Tratamiento: 41.7% recibió quimioterapia como monoterapia y el otro 58.3% recibió quimioterapia más radioterapia. El esquema más utilizado fue R CHOP (83.3%) seguido de R COP (16.7%). La res-

puesta global: 83.3% (RC 75%, RP 8.3%), recurrencia en el 8.3% de los pacientes (a SNC). La mediana de seguimiento fue de 25 meses, con un promedio de supervivencia global de 45 meses (IC 95%, 35.69-56.04), SG a los 5 años del 78%.

**Conclusiones:** En esta cohorte de pacientes el LDCGBPCF correspondió al 1.8% de los todos los casos. Las características epidemiológicas de edad y sexo concuerdan con lo ya reportado. Fue más frecuente en cavidad nasal y senos paranasales (58.3%) que en cavidad oral (41.7%). Algunos autores mencionan que en ocasiones no es posible determinar el sitio primario por la

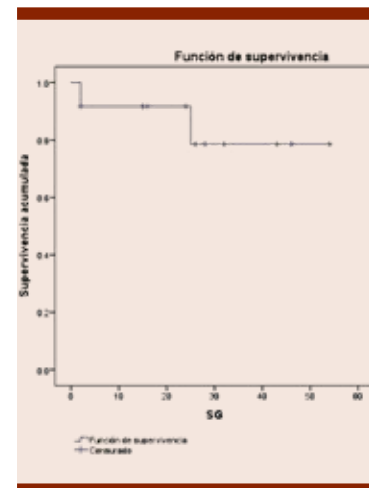


Figura 1.

Cuadro 1. Características basales

		N	%
Edad	Mediana	77	
	Rango	31-91	
Sexo	Femenino	4	33.3
	Masculino	8	66.7
ECOG	0	3	25
	1	6	50
	2	2	16.7
	3	1	8.3
Síntomas B	Presencia	3	25
	Ausencia	9	75
DHL	Normal	10	83.3
	Elevada	2	16.7
Infección por VIH	Negativo	12	100
Serología para hepatitis	Negativa	12	100
Tipo molecular	Centro germinal	6	50
	No centro germinal	6	50
Localización	Cavidad oral	5	41.7
	Cavidad nasal y senos paranasales	7	58.3
Estadio clínico	IE	8	66.7
	IIE	3	25
	IV	1	8.3
IPI	Bajo	8	66.7
	Intermedio bajo	3	25
	Alto	1	8.3

extensión local de la enfermedad. La SG es ligeramente mayor a la reportada por otros estudios (45 vs 38m). Estudios demuestran que el tipo molecular no centro germinal (50% en esta serie) de cavidad oral no tonsilar presenta un pronóstico favorable a diferencia de su presentación ganglionar.

### LIN0009 Impacto del manejo del linfoma no Hodgkin con afectación gastrointestinal: experiencia a 10 años en un centro médico de referencia nacional

Lorelí Mejía Fernández, Jorge Canto Losa, Rodrigo Figueroa Méndez, Rubén Cortés González, Heriberto Medina Franco

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán"

**Introducción:** El tracto gastrointestinal (TGI) es el sitio de afectación extranodal más común de los linfomas no-Hodgkin (LNH). Su tratamiento ha cambiado en los últimos años: de un manejo quirúrgico con adyuvancia a un manejo casi exclusivo con quimioterapia (QT).

**Objetivos:** El objetivo de este estudio fue analizar de forma retrospectiva el impacto de los diferentes manejos en la supervivencia global (SG) y supervivencia libre de enfermedad (SLE) de los LNH estadios I a IV que presentaron afectación gastrointestinal (aTGI).

**Materiales y Métodos:** Se utilizaron pruebas de Chi-cuadrada para variables categóricas, método de Kaplan-Meier y log-rank para obtener las SG y SLE. De 2008 a 2017 se reclutaron 73 pacientes con diagnóstico de LNH que tuvieron aTGI.

**Resultados:** El sitio de aTGI más común fue el estómago (45.2%), seguido del intestino delgado (39.7%). El 54.8% tenía  $\geq$  dos sitios con afectación extranodal. El estadio clínico IV fue el más común

(38.4%), seguido del III (27.4%) y los estadios I y II, en menor frecuencia (16.4% cada uno). La estirpe histológica más común fue el LNH de células B grandes (LNHCBG) con un 67.1%, seguido del linfoma linfoplasmoblástico y de Burkitt, cada uno con un 8.2%. El tipo de manejo que recibieron los pacientes impactó en la supervivencia global. Los pacientes que recibieron QT+Radioterapia (RT) tuvieron una

mejor SG ( $p < 0.001$ ), seguidos de aquellos con QT sola y después los que recibieron algún tipo de cirugía en combinación con QT y/o RT (**Figura 1**). De los pacientes que recibieron cirugía, tuvieron una mejor SG aquellos que recibieron el manejo quirúrgico previo al inicio del tratamiento con QT, con una media de supervivencia de 92.7 meses comparados con aquellos operados durante la QT o después

Tabla 1. Supervivencia global, a 1 año y a 5 años de acuerdo con el manejo brindado.

Tipo de Tratamiento	Frecuencia (n)	Porcentaje (%)	Media de SG (meses)	Media de SLE (meses)	Supervivencia a 1 año % (n)	Supervivencia a 5 años % (n)
QT sola	28	38,4	85,832	5,296	60 (15)	35.7(5)
Cx sola	2	2,7	,953	,077	0(0)	0(0)
QT + Cx	24	32,9	67,977	5,926	66.7(14)	38.5(5)
QT + RT	8	11,0	111,988	6,584	87.5(7)	66.7(4)
Cx + QT + RT	6	8,2	91,116	2,803	83.3(5)	33.3(1)
Ningún tratamiento	5	6,8	21,309	1,776	20(1)	20(1)
Total/Global	73	100,0	81,741	5,009	62.7 (42)	37.2(16)

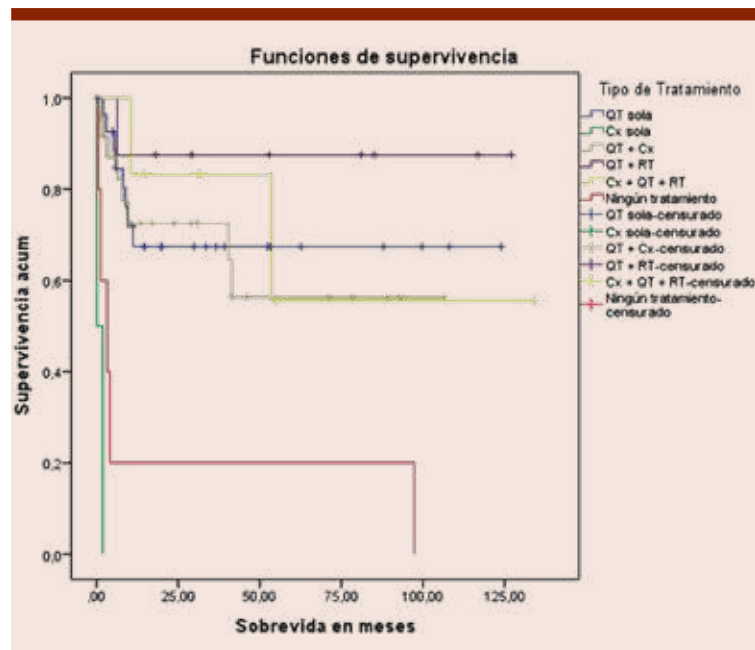


Figura 1. Curva de Kaplan-Meier por tipo de tratamiento.

de haberla terminado (53.3 y 46.9 meses, respectivamente). El tipo de manejo dependía del estadio clínico ( $p=0.036$ ); en los estadios clínicos I, II y III la QT+Cx fue el tratamiento más común a diferencia del estadio IV donde fue la QT sola. No hubo correlación del IPI con el tipo de manejo ( $p=0.192$ ); sin embargo, aquellos que recibieron RT tuvieron IPI de alto riesgo.

**Conclusiones:** Las nuevas tendencias de tratamiento han impactado significativamente en la sobrevida de LNH con aTGI. La introducción de la RT ha favorecido la supervivencia y vale la pena la creación de un consenso internacional que norme sus indicaciones en conjunto con la QT.

#### LIN0011 Diagnóstico preciso de neoplasias linfoproliferativas en México, una necesidad urgente

Manuel Solano Genesta,<sup>1</sup> Adrián Alejandro Ceballos López,<sup>2</sup> Óscar de Jesús Pérez Ramírez,<sup>3</sup> Alvaro Cabrera García,<sup>4</sup> Luis Arteaga Ortiz,<sup>5</sup> Ramón Alejandro Martínez Hernández,<sup>6</sup> David Gómez Almaguer,<sup>7</sup> Miguel Angel Herrera Rojas,<sup>8</sup> Carmen Lome Maldonado,<sup>9</sup> Yuridia Alvarado Bernal,<sup>10</sup> Alejandra Zárate Osorno,<sup>11</sup> Enrique Rico Curiel,<sup>12</sup> Carlos Zuloaga Fernández Valle,<sup>1</sup> Alejandro González Ojeda<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Hospital San Javier; <sup>2</sup> Clínica de Mérida; <sup>3</sup> Hospital Central Dr. Ignacio Morones Prieto; <sup>4</sup> Hospital Regional de Alta Especialidad de Ixtapaluca; <sup>5</sup> Hospital H; <sup>6</sup> Clínica del Valle; <sup>7</sup> Hospital Universitario de Monterrey; <sup>8</sup> Hospital San Luis Potosí; <sup>9</sup> Instituto Nacional de Cancerología; <sup>10</sup> Doctors Hospital; <sup>11</sup> Hospital Español; <sup>12</sup> Hospital Ángeles

**Introducción:** El diagnóstico y la clasificación de las neoplasias hematológicas ha presentado cambios constantes desde el año 2000 en que surge la primer revisión por

parte de la Organización Mundial de la Salud (OMS) desde su aparición, esta ha presentado 2 actualizaciones en el año 2008 y 2016 esto ocasiona que la interpretación histológica de los ganglios linfáticos y las neoplasias de origen linfoide por patólogos que no cuentan con un entrenamiento específico en hematopatología sea sumamente compleja. Derivado de la complejidad diagnóstica y la diversidad clínica que presentan los pacientes con neoplasias linfoides requieren de un manejo multidisciplinario en el ambiente clínico y los errores diagnósticos desde el punto de vista histopatológico generan una tasa relativamente alta de mala praxis médica, asociado a estos errores. Esto ha generado la necesidad de evaluar la certeza en el diagnóstico de neoplasias linfoides en diversos lugares a nivel mundial con resultados muy variables que reportan desde 5.8% al 79% de errores diagnósticos que justifican un cambio en el manejo de los pacientes.

**Objetivos:** Evaluar el diagnóstico de neoplasias linfoproliferativas de los patólogos locales en distintos centros en México.

**Materiales y Métodos:** Realizamos un estudio prospectivo no intervencional desde enero 2017 a octubre 2017. Incluimos biopsias de pacientes catalogadas como Linfoma, que no hubiesen recibido quimioterapia o esteroides previos a la biopsia en 7 centros de México. Se recabó el reporte inicial, así como el tratamiento proyectado. El tejido fue revisado por un hematopatólogo, el reporte de la revisión fue enviado a los médicos para saber si debían realizar un cambio en el manejo médico. Los resultados se clasificaron en 3: acuerdo diagnóstico, discrepancia menor y discrepancia mayor.

**Resultados:** Obtuvimos 105 biopsias para análisis completo. Mediana edad 53 años (16-94).

Acuerdo diagnóstico observado en 23 biopsias (21.9%). Discrepancia menor 32 biopsias (30.5%) y Discrepancias mayores 50 biopsias (47.6%). Las discrepancias mayores fueron subdivididas de acuerdo a el tipo de error observado en 3 grupos a) ambigüedad o falta de diagnóstico completo 27/51 b) cambio de lesión maligna a benigna 11/51 y c) cambio de tipo de neoplasia 12/51. LNHDCBG la variante más frecuente con 32 casos con acuerdos diagnósticos 8, discrepancias menores 15 y discrepancias mayores 11, observamos 5 casos de LNHDCBG doble o triple Hit.

**Conclusiones:** Las biopsias de pacientes con linfoma deben revisarse por hematopatólogos previo al inicio de tratamiento, debido a la heterogeneidad de este grupo de neoplasias y los distintos tratamientos.

#### LIN0012 Análisis de la expresión de biomarcadores metastásicos en células tumorales circulantes de pacientes con linfoma difuso de células grandes B

Rafael Cerón Maldonado,<sup>1</sup> Adolfo Martínez Tovar,<sup>1</sup> Christian Omar Ramos Peñafiel,<sup>2</sup> Laila Gutiérrez Kobeh,<sup>3</sup> María Isabel Soto Cruz,<sup>4</sup> Iveth Mendoza Salas,<sup>1</sup> Anel Irais García Laguna,<sup>1</sup> Adrián De la Cruz Rosas,<sup>1</sup> Enrique Miranda Peralta,<sup>1</sup> Juan Collazo Jaloma,<sup>5</sup> Efreem Horacio Montaña Figueroa,<sup>6</sup> Emma Mendoza García,<sup>5</sup> Irma Olarte Carrillo<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Laboratorio de Biología Molecular. Servicio de Hematología. Hospital General de México Dr. Eduardo Liceaga; <sup>2</sup> Unidad de Hospitalización. Servicio de Hematología. Hospital General de México; <sup>3</sup> Facultad de Medicina. UNAM; <sup>4</sup> Facultad de Estudios Superiores. Zaragoza; <sup>5</sup> Laboratorio de Hematología Especial. Servicio de Hematología. Hospital General de México; <sup>6</sup> Clínica de Linfomas. Servicio de Hematología.

Hospital General de México

**Introducción:** En el linfoma difuso de células grandes B (LDCGB), 60% de los casos son diagnosticados en estadio III o IV, cuando sitios nodales y extranodales han sido infiltrados por células cancerosas (metástasis), peor criterio pronóstico en pacientes con cáncer. La expresión aberrante de genes implicados en proliferación (Myc) y resistencia a la apoptosis (BCL2 y BCL6), han sido estudiados en LDCGB en ganglio linfático, sin embargo, los relacionados con inmortalidad replicativa, angiogénesis y degradación de matriz extracelular, que participan en la liberación de células tumorales circulantes (CTC), podrían ser integrados a los ya mencionados. En el caso del LDCGB, el PET evidencia la diseminación de CTC, mostrando los sitios anatómicos invadidos. Debido a los escasos trabajos de CTC en LDCGB, surge la necesidad de realizar este estudio.

**Objetivos:** Determinar niveles de expresión de biomarcadores metastásicos (BCL6, BCL10, CK19, KI67, TWIST1, hTERT, VEGFR1, VEGFR2, MAGE-A3) que indique la presencia de CTC en pacientes con LDCGB al diagnóstico y en seguimiento y realizar un análisis de correlación con parámetros clínico-patológicos de los pacientes.

**Materiales y Métodos:** Se determinó la frecuencia y los niveles de expresión de biomarcadores metastásicos en sangre periférica de 30 pacientes con LDCGB a tres tiempos, al diagnóstico (T0), al tercer (T1) y al sexto (T2) ciclo del tratamiento con R-CHOP. Aislado células mononucleares para extracción de RNA, síntesis de cDNA y la posterior cuantificación de los biomarcadores mediante RT-qPCR, usando el método de 2- $\Delta\Delta C_T$ .

**Resultados:** A T0, 87% (26/30) de los pacientes sobre-expresaron biomarcadores metastásico, siendo

5 el máximo de biomarcadores co-expresados (BCL6, KI67, CK19, hTERT, VEGFR1), y KI67 el más frecuente [47% (14/30)], en T1 43% (17/30) de los pacientes tuvieron sobre-expresaron, 17% (5/30) co-expresaron 2 biomarcadores, y KI67 con 23% (7/30) fue el más frecuente. Por último, a T2 KI67 con 13% (4/30), fue el de mayor prevalencia; sin embargo, BCL6 tuvo mayor impacto en la refractariedad al tratamiento.

**Conclusiones:** Se determinó la presencia de CTC mediante los niveles de expresión de biomarcadores metastásicos (BCL6, BCL10, CK19, KI67, TWIST1, hTERT, VEGFR1 y MAGE-A3) en pacientes con LDCGB tanto al diagnóstico como en seguimiento, lo cual puede constituir un aspecto a considerar como parte de la evaluación del esquema de tratamiento, en el monitoreo clínico y en la predicción de recaídas. Este trabajo fue apoyado por la Dirección de Investigación del Hospital General de México con los números de registro DI/08/204/04/017, DIC/16/103/3/035.

#### LIN0013 Expresión de BCL-6 en células tumorales circulantes de pacientes con linfoma difuso de células grandes B

Rafael Cerón Maldonado,<sup>1</sup> Adolfo Martínez Tovar,<sup>1</sup> Christian Omar Ramos Peñafiel,<sup>2</sup> Laila Gutiérrez Kobeh,<sup>3</sup> María Isabel Soto Cruz,<sup>4</sup> Iveth Mendoza Salas,<sup>1</sup> Anel Irais García Laguna,<sup>1</sup> Adrián De la Cruz Rosas,<sup>1</sup> Enrique Miranda Peralta,<sup>1</sup> Juan Collazo Jaloma,<sup>5</sup> Efreon Horacio Montañón Figueroa,<sup>6</sup> Emma Mendoza García,<sup>5</sup> Irma Olarte Carrillo<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Laboratorio de Biología Molecular. Servicio de Hematología. Hospital General de México Dr. Eduardo Liceaga; <sup>2</sup> Unidad de Hospitalización. Servicio de Hematología. Hospital General de México; <sup>3</sup> Facultad de Medicina. UNAM; <sup>4</sup> Facultad de

Estudios Superiores. Zaragoza; <sup>5</sup> Laboratorio de Hematología Especial. Servicio de Hematología. Hospital General de México; <sup>6</sup> Clínica de Linfomas. Servicio de Hematología. Hospital General de México

**Introducción:** La metástasis es el peor criterio pronóstico en pacientes con cáncer. La activación aberrante de genes implicados en proliferación, angiogénesis, degradación de matriz extracelular y resistencia a la muerte celular, dan como resultado la liberación de Células Tumorales Circulantes (CTC), a partir del tumor primario, a otros sitios anatómicos. En el caso del linfoma difuso de células grandes B (LDCGB), la diseminación de CTC es común, por tanto, más de la mitad de los casos son diagnosticados cuando hay más de un ganglio linfático, o incluso sitios extranodales, infiltrados por las células cancerosas, evidenciados en el PET. En LDCGB son abundantes los trabajos que describen a BCL-6 como factor pronóstico de recaída o refractariedad, sin embargo, son escasos los trabajos que describan su impacto en circulación.

**Objetivos:** Determinar los niveles de expresión de BCL6 en sangre periférica de pacientes con LDCGB y evaluar si existe asociación con los parámetros clínico-patológicos de los pacientes.

**Materiales y Métodos:** Se determinó la frecuencia y los niveles de expresión del gen anti-apoptótico BCL-6, en pacientes con LDCGB de novo y en seguimiento, aislando células mononucleares de sangre periférica para extracción de RNA, síntesis de cDNA y la posterior cuantificación relativa de los biomarcadores mediante RT-qPCR, usando el método de 2- $\Delta\Delta C_T$ . La prueba de normalidad de Anderson-Darling, t de student y la prueba de Chi-cuadrada se realizaron en el programa IBM Statics SPSS 23



**Resultados:** Se determinó, con base en el análisis de 60 individuos sanos, que existen niveles de expresión elevada del gen BCL-6, al diagnóstico (T0), al tercer (T1) y al sexto (T2) ciclo de quimioterapia R-CHOP, existiendo diferencia significativa entre los niveles de expresión de los individuos sanos y pacientes ( $p < 0.05$ ). En cuanto a la correlación con los parámetros clínico-patológicos, se encontró asociación entre niveles de expresión elevada de BCL6 a T1 y T2 y la refractariedad al tratamiento ( $p < 0.05$ ).

**Conclusiones:** Se determinó que existen niveles de expresión elevada del biomarcador anti-apoptótico BCL6 en los pacientes con LDCGB de novo y en seguimiento; lo cual puede constituir un aspecto a considerar como parte de la determinación de la presencia de oncogenes posterior o durante el tratamiento, y en la predicción de refractariedad al mismo. Este trabajo fue apoyado por la Dirección de Investigación del Hospital General de México con los números de registro DIC/08/204/04/017, DI/16/103/3/035.

#### **LIN0014 Metformina en combinación con R-CHOP en pacientes con linfoma difuso de células grandes B: resultados preliminares de un estudio de fase I/II**

*Andrés Gómez De León, Paola Santana Hernández, Perla Colunga Pedraza, Guillermo Sotomayor Duque, Óscar Márquez Pinedo, César Pezina Cantu, Diana García Camarillo, David Gómez Almaguer, César Homero Gutiérrez Aguirre*  
Universidad Autónoma de Nuevo León

**Introducción:** El esquema R-CHOP es el tratamiento estándar para pacientes con linfoma difuso de células grandes B (LNH-DCGB) logrando respuestas completas

(RC) en el 70% de los casos. Estudios previos han demostrado que la metformina tiene actividad antineoplásica asociada a su rol en el metabolismo energético y como modulador de vías de señalización asociadas a proliferación celular.

**Objetivos:** Evaluar la tolerancia y efectividad de metformina combinada con R-CHOP en el tratamiento de inducción de pacientes con LNH-DCGB.

**Materiales y Métodos:** Se trata de un estudio abierto de fase I/II. Se incluyeron de forma consecutiva, todos los pacientes con diagnóstico reciente de LNH-DCGB nodal de ambos sexos, ECOG 0-2, independientemente del diagnóstico de diabetes mellitus, desde Agosto 2016. Tratamiento: 6 ciclos de R-CHOP combinado con metformina con incremento paulatino hasta una dosis máxima de 2550 mg/día hasta la valoración de la respuesta. El protocolo fue autorizado por el comité de ética de nuestra Institución y fue registrado en Clinicaltrials.gov (NCT03200015).

**Resultados:** Se han incluido 13 pacientes, 7 mujeres y 6 hombres con una edad mediana de 61 años (25-77), ninguno con diabetes mellitus. La mediana de seguimiento es de 8.4 meses. El 61.5% se diagnosticaron con enfermedad avanzada. La mitad de los pacientes presentó algún evento adverso no grave relacionado a metformina, principalmente diarrea y dolor abdominal. El 38.4% de los pacientes alcanzaron la dosis máxima. La mediana de dosis tolerada fue 1,700 mg (850-2,550) con menor tolerancia en mujeres ( $p < 0.05$ ) y fue suspendida en dos pacientes (15%). Al momento, 8 pacientes son evaluables para respuesta: 5 (68%) alcanzaron RC, 2 alcanzaron RP y 1 paciente fue refractaria al tratamiento. Dos pacientes fallecieron por complicaciones asociadas a progresión.

**Conclusiones:** La dosis máxima tolerada de metformina en pacientes con linfoma DCGB en combinación con quimioterapia parece ser inferior a la recomendada para tratar diabetes mellitus tipo 2. La tasa de respuesta es similar a lo observado sin uso de metformina, por lo que se requiere de mayor número de pacientes y más tiempo de seguimiento para evaluar su efectividad.

#### **LIN0015 Asociación de la expresión de osteopontina con factores pronóstico y supervivencia en pacientes con linfoma difuso de células grandes B**

*Gilberto Israel Barranco Lampón,<sup>1,2</sup> Erika Betzabé Ruiz García,<sup>1</sup> Edith Araceli Fernández Figueroa,<sup>1,3</sup> María Silvia Rivas Vera,<sup>1</sup> Carmen Lome Maldonado,<sup>1</sup> Roxana Quezada López,<sup>1</sup> Evelin Cortés,<sup>1</sup> José Luis Aguilar Ponce<sup>1</sup>*

<sup>1</sup> Instituto Nacional de Cancerología; <sup>2</sup> Hospital General de México; <sup>3</sup> Instituto Nacional de Medicina Genómica

**Introducción:** El linfoma difuso de células grandes B (LDCGB) es el linfoma más frecuente, se comporta como una enfermedad agresiva cuyo pronóstico depende de factores clínicos y biológicos. La osteopontina (OPN) es una proteína no colágena de la matriz extracelular con actividad de citoquina que se produce por diferentes tipos celulares y está envuelta en múltiples procesos biológicos, tanto fisiológicos como patológicos. El aumento en la producción de osteopontina (OPN) en diferentes tipos de cáncer se ha asociado con agresividad tumoral y mal pronóstico.

**Objetivos:** Nuestro objetivo fue explorar la asociación entre la expresión de OPN con los factores pronóstico (edad, estado funcional, estadio clínico, elevación de deshidrogenasa láctica, enfermedad extranodal y

origen celular) y su impacto en la supervivencia global (SG).

**Materiales y Métodos:** Se construyó un microarreglo tisular con 80 muestras de pacientes con LDCGB tratados en el Instituto Nacional de Cancerología de México entre noviembre del 2014 y febrero del 2016 para evaluar la expresión de OPN por inmunohistoquímica y se evaluó su asociación con los factores pronóstico mencionados así como su impacto en la SG. La expresión de OPN fue evaluada por 3 diferentes patólogos. Los factores de riesgo de cada paciente se codificaron como variables cualitativas dicotómicas y dependiendo de la expresión o no de OPN se probó su independencia utilizando la prueba de Xi 2. Se realizó un análisis de supervivencia univariado con el método de Kaplan-Meier y se comparó la diferencia de supervivencia entre pacientes con expresión o no de OPN por medio de la prueba de log-rank. Por último se realizó un análisis univariado y multivariado mediante regresión de Cox para evaluar el impacto de los factores pronóstico y de la expresión de OPN en la supervivencia.

**Resultados:** La expresión de OPN fue diferente en pacientes con LDCGB no centro germinal ( $p=0.04$ ). La SG media fue menor en aquellos casos con expresión de OPN (19.762; CI 95% 14.269-25.255), en comparación con aquellos que no la expresaban (24.961; CI 95% 22.098-27.823) sin que ésta diferencia fuera significativa ( $p=0.123$ ). El análisis multivariado de Cox no identificó ningún factor independiente asociado a la disminución en la SG.

**Conclusiones:** La expresión de OPN podría asociarse con el LDCGB no centro germinal, se necesitan más pruebas para afirmar que puede utilizarse como un predictor de SG en pacientes con LDCGB.

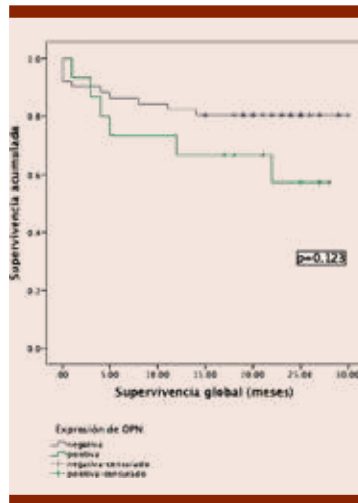


Figura 1.

**LIN0017 Linfoma no Hodgkin de la zona gris: características demográficas y tratamiento**

Efreen Horacio Montaña Figueroa, Cristian Omar Ramos Peñafiel Hospital General de México, Dr. Eduardo Liceaga

**Introducción:** Entre los linfomas no Hodgkin de la zona gris (LNHZG) se encuentran aquellos que se caracterizan por una morfología límite entre linfoma de Hodgkin clásico y linfoma no Hodgkin agresivo. Este término fue usado por primera vez en 1998 para designar un grupo de linfomas que compartían morfología límite entre dos patologías. Aunque la frecuencia es baja (-2%) el diagnóstico es un

reto tanto para el anatomopatólogo debido al traslape en la celularidad y en la inmunohistoquímica como para el hematólogo debido a la variedad de esquemas de quimioterapia propuestos. Se ha considerado como una variedad muy agresiva por la alta tasa de recaídas. Escasos reportes existen en México sobre la incidencia y seguimiento médico de éste grupo de pacientes.

**Objetivos:** Compartir la experiencia en el tratamiento de los LNHZG en un centro hospitalario.

**Materiales y Métodos:** Información recabada de expedientes clínicos de pacientes diagnosticados con LNHZG en Hematología del Hospital General de México en el periodo enero del 2015 a junio del 2017.

**Resultados:** De 277 pacientes nuevos con LNH atendidos en mencionado periodo, el 2.2% correspondió a LNHZG, las características clínicas/demográficas de los seis pacientes incluidos se muestran en el Cuadro 1.

**Conclusiones:** A más de 20 (10 a 26) meses de seguimiento los pacientes se encuentran en remisión. Los seis pacientes completaron tratamiento quimio- y de Radioterapia. Dos pacientes se sometieron a TMO, uno por recaída quien falleció por complicaciones infecciosas postTMO, y otro por refractariedad de la enfermedad con remisión posterior. La presentación mediastinal con un alto índice de proliferación celular

#	Edad Sexo	Localización	Variabilidad	IHQ	IPI-R/Bulky	Quimioterapia	Consolidación	Actual
1	20/H	Mediastinal	LHc/DCG	BCL6+ CD20+ CD30+, Ki67 80%	Inter Si	ABVD-R	RadioT +TMO	Falleció
2	27/H	Mediastinal	LHc/DCG	BCL6+ CD20+ CD30+, Ki67 85%	Buena Si	CHOP-R	RadioT	Vivo
3	35/H	Mediastinal	LHc/DCG	BCL6+ CD20+ CD30+, Ki67 70%	Inter Si	CHOP-R	RadioT	Vivo
4	44/H	Ganglionar supraclavicular	LHc/DCG	BCL6- CD20+ CD30+, Ki67 60%	Pobre Si	GEMOX-R	RadioT	Vivo
5	46/H	Extranodal	LHc/DCG	BCL6+ CD20+ CD30+, Ki67 80%	Inter No	EPOCH-R	No	Vivo
6	62/H	Mediastinal	LHc/DCG	BCL6+ CD20+ CD30+, Ki67 80%	Pobre Si	CHOP-R	RadioT +TMO	Vivo

(Ki 67) es lo habitual. El paciente 4 inicialmente tratado como LH refractario. La PET CT al final del tratamiento se reportó sin zonas de hipermetabolismo.

**Discusión:** Los esquemas de tratamiento que incluyen Rituximab en pacientes con LNHZG son una opción terapéutica que proporciona una supervivencia libre de enfermedad prolongada a pesar de considerarse un LNH agresivo. La experiencia del anatomopatólogo en conjunto con una IHQ completa, aseguran el reconocimiento diagnóstico de éste tipo de LNH.

**LIN0018 Presentación de un caso de linfoma óseo primario en el Hospital Regional de Alta Especialidad de Oaxaca**

*Josué Isel Ruiz Contreras, Gabriel Barragán Ibañez, Sergio García Méndez*

Hospital Regional de Alta Especialidad de Oaxaca

**Introducción:** Los linfomas óseos primarios representan el 5% de los linfomas extra nodales y menos del 1% de todos los linfomas no Hodgkin. La mayoría de casos se tratan de linfomas difusos de células B grandes y habitualmente se presentan con dolor óseo, tumoración ósea o ambas.

**Objetivos:** Presentar un caso clínico de linfoma óseo no Hodgkin

**Materiales y Métodos:** *Caso clínico:* Mujer de 56 años, tres meses previos al ingreso hospitalario presentó fractura patológica de humero izquierdo, crecimiento de tumoración parietal izquierda de 5 x 10cm aproximadamente, además de pérdida ponderal del 10%. En la estancia hospitalaria se documentó tumoración en humero con destrucción y pérdida de la arquitectura ósea proximal, las características demográficas y estudios de laboratorio se encuentran anexados en el **Cuadro 1.** Se documentó linfoma

no Hodgkin de células B grandes en biopsia ósea y de ganglio. La paciente ha recibido dos ciclos de tratamiento con esquema CHOP y actualmente se encuentra sin datos de actividad de la enfermedad.

**Resultados: Discusión:** La presencia de linfoma con involucro óseo como parte de una enfermedad diseminada es común, la información disponible sobre el diagnóstico y tratamiento de linfomas óseos primarios es escasa; en la última clasificación de la OMS para neoplasias linfoproliferativas, no se establece un criterio claro para establecer el diagnóstico de esta patología; sin embargo, el Grupo Internacional para el Estudio de Linfomas Extranodales, sugiere que el diagnóstico de linfoma óseo primario se debe considerar en los casos en los que la lesión inicial se haya presentado en hueso y no existan datos de actividad diseminada, además, en caso de encontrar múltiples con o sin involucro nodal regional, denominándose linfoma óseo multifocal. En cuanto al tratamiento, el Rare Cancer Network sugiere que

el inicio de quimioterapia basada en antraciclina (CHOP) y uso de radioterapia cuando este indicado produce una tasa de remisión del 90% de estos linfomas y se alcanza con una supervivencia a 5 años del 84% de los pacientes.

**Conclusiones:** El linfoma óseo primario local o multifocal es de buen pronóstico, el tratamiento es con esquema convencional a base de CHOP y en casos selectos radioterapia.

**LIN0019 Efecto pronóstico del índice GELTAMO-IPI en función del subtipo celular del linfoma difuso de células grandes B definido por el algoritmo de Hans**  
*Gilberto Israel Barranco Lampón,<sup>1,2</sup> Carlos Montalbán,<sup>2</sup> Antonio Díaz López,<sup>2</sup> Mónica Baile,<sup>3</sup> José M Sánchez,<sup>4</sup> Juan M Sancho,<sup>5</sup> Olga García,<sup>5</sup> Silvana Novelli,<sup>6</sup> Anna Monter-Rovira,<sup>6</sup> Antonio Salar Salar,<sup>7</sup> Mariana Bastos,<sup>8</sup> Antonio Gutiérrez,<sup>9</sup> Leyre Bento,<sup>9</sup> Raúl Córdoba,<sup>10</sup> Teresa Arquero,<sup>10</sup> Sonia González de Villambrosia,<sup>11</sup> Raquel De Oña,<sup>2</sup> Armando López*

**Cuadro 1.**

Variable	Medición
Edad	56 años
Sexo	Femenino
Comorbilidades	Ninguna
Leucocitos al ingreso	6.800
Hemoglobina al ingreso	15.5
Deshidrogenasa láctica al ingreso	1.075
Calcio al ingreso	9.42
Electroforesis de proteínas	Sin pico monoclonal
Inmunohistoquímica de biopsia de ganglio	CD20+, CD3-, CD10-, BCL2+, BCL6+, MUM1 +, KI67 50% (Linfoma no Hodgkin de células grandes B)
Biopsia de hueso externa	Reporte externo de Linfoma no Hodgkin de células B grandes, la biopsia fue externa a nuestro hospital, no se tiene inmunohistoquímica

Guillermo,<sup>12</sup> María J Rodríguez Salazar,<sup>13</sup> Juan F Domínguez,<sup>14</sup> Rubén Fernández,<sup>15</sup> José A Queizán,<sup>16</sup> José Rodríguez,<sup>1</sup> Víctor Abaira,<sup>17</sup> Juan F García<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Hospital General de México; <sup>2</sup> MD Anderson Cancer Center Madrid; <sup>3</sup> Hospital Universitario e Instituto de Investigación Biomédica de Salamanca; <sup>4</sup> Hospital Universitario 12 de Octubre; <sup>5</sup> Hospital Germans Trías I Pujol, ICO, Badalona; <sup>6</sup> Hospital de la Santa Creu I Sant Pau, Barcelona; <sup>7</sup> Hospital del Mar, Barcelona; <sup>8</sup> Hospital Gregorio Marañón; <sup>9</sup> Hospital Universitario Son Espases, Palma de Mallorca; <sup>10</sup> Fundación Jiménez Díaz, Madrid; <sup>11</sup> Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander; <sup>12</sup> Hospital Clinic, Barcelona; <sup>13</sup> Hospital Universitario de Canarias, Santa Cruz de Tenerife; <sup>14</sup> Hospital Virgen del Rocío, Sevilla; <sup>15</sup> Hospital de Cabueñes, Gijón; <sup>16</sup> Hospital General de Segovia; <sup>17</sup> Hospital Universitario Ramón y Cajal. Fundación IRYCIS, Madrid

**Introducción:** En el linfoma difuso de células grandes B (DLBCL) tratado con inmunoterapia, el índice de pronóstico internacional GELTAMO (GELTAMO-IPI) estratifica cuatro grupos de riesgo: bajo (LR), bajo/intermedio (LIR) alto/intermedio (HIR) y alto G (HR); identifica un conjunto real de pacientes de alto riesgo y es independiente de la presentación primaria (ganglionar o extranodal) y la intensidad del tratamiento.

**Objetivos:** El presente estudio explora el efecto pronóstico del GELTAMO-IPI en los subtipos DLBCL, clasificados como Centro Germinal B (GCB) y el No Centro Germinal B (no GCB), definido por el algoritmo Hans basado en inmunohistoquímica.

**Materiales y Métodos:** El estudio se basó en la serie original GELTAMO-IPI que comprendía 1848 pacientes

con DLBCL de novo de la red GELTAMO tratados con inmunoterapia, R-CHOP o tratamientos más intensivos. El diagnóstico histológico de DLBCL e IHC con los datos de clasificación de la célula de origen (COO) se realizó por un patólogo local en las biopsias iniciales. La COO se determinó mediante el algoritmo Hans que utiliza la expresión de CD10, BCL6 y MUM-1. Se construyó un modelo multivariable de regresión logística de Cox que incluía los grupos de riesgo GELTAMO-IPI, subtipos de COO y su producto para evaluar la posible interacción entre ambas variables.

**Resultados:** De la serie original GELTAMO-IPI, 839 pacientes tenían datos para clasificar los subtipos COO: 380 eran GCB y 459 no GCB. No hubo diferencias en la supervivencia global a 5 años (5y-OS) entre los dos subtipos. Los datos para calcular el riesgo GELTAMO-

IPI y COO estaban disponibles en 780 pacientes, 353 GCB y 427 no GCB. En el modelo de Cox hubo interacción entre los grupos de riesgo GELTAMO-IPI y los subtipos COO ( $p = 0.005$ ), lo que indica que GELTAMO-IPI tiene un efecto diferente en los dos subtipos. En ambos subtipos COO se estratificaron tres grupos de riesgo: en el subtipo GCB, LR, LIR y el HIR + HR combinado, tuvieron 5y-OS de 100%, 75% y 52%, respectivamente. En el subtipo Non-GCB, LR, los grupos combinados LIR + HIR y HR tenían 97%, 82% y 35% 5y-OS, respectivamente.

**Conclusiones:** En conclusión, en esta serie, los subtipos de DLBCL, tal como se definen mediante el algoritmo Hans, no fueron predictores de mortalidad, pero modificaron el efecto predictivo de GELTAMO-IPI. En el subtipo Non-GCB, GELTAMO-IPI identifica un grupo de pacientes con un riesgo alto real y sólo un 35% de 5y-OS.

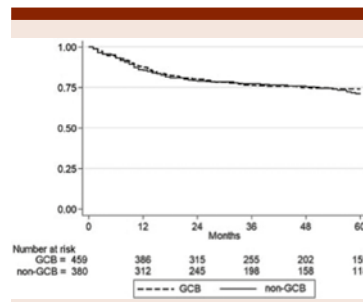


Figura 1.

**LIN0020 Encefalitis de Bickerstaff en paciente con linfoma difuso de células grandes B en el Instituto Nacional de Cancerología**

Karen Daniela Pérez Gómez,<sup>1</sup> Ana Florencia Ramírez Ibarquén,<sup>1</sup> Karla Eugenia Bermúdez Ferro,<sup>1</sup> Claudia Cristina Barrera Carmona,<sup>1</sup> Mario Adrián Rojas Nuñez,<sup>2</sup> Adriana Victoria Palacios Campos,<sup>1</sup> Eunice Rojas<sup>1</sup>

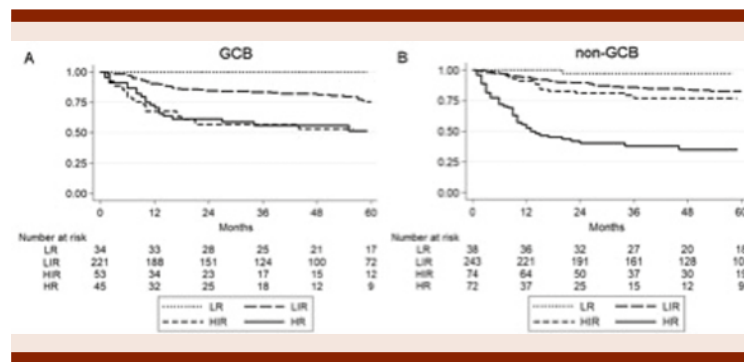


Figura 2.



<sup>1</sup> Instituto Nacional de Cancerología; <sup>2</sup> Centro Médico Nacional 20 de Noviembre ISSSTE

**Introducción:** La encefalitis Bickers-taff es un síndrome compuesto por alteración del estado de conciencia, oftalmoplejía, signos piramidales y ataxia. Se clasifica dentro del espectro de la enfermedad de Guillain-Barré, pues comparte algunas de sus manifestaciones y tiene mimetismo molecular con la variante clásica de esta entidad, conocida como el síndrome de Miller-Fisher. La rara asociación entre el desarrollo de Guillain-Barré y sus variantes con linfomas no Hodgkin está siendo cada vez más reconocido en la literatura y se estima que ocurre en menos del 0.3% de los pacientes con linfomas no Hodgkin sobretodo asociada a quimioterapia con R-CHOP.

**Objetivos:** Presentar un raro síndrome neurológico en un paciente con linfoma difuso de células grandes B.

**Materiales y Métodos: Resultados:** Se trata de masculino de 66 años de edad con diagnóstico de linfoma difuso de células grandes B a primario testicular IV, IPI intermedio bajo en tratamiento con R-CHOP (6 ciclos) + Radioterapia local así como profilaxis intratecal, logrando respuesta completa. Acude por cefalea de localización posterior de intensidad 10/10 de 7 días de evolución acompañada de fotofobia labilidad emocional y dolor retroocular bilateral, se inicia protocolo diagnóstico de probable infiltración meníngea. Se realiza punción lumbar con citoquímica, citológico y citometría de flujo negativo para infiltración pero con disociación albumino citológica. Por resonancia magnética se evidencia engrosamiento difuso parchado meníngeo nivel del tentorio y en región frontal. A la exploración neurológica limitación para todos los movimientos oculares y pupilas simétricas mi-

driáticas y ptosis palpebral bilateral. Hipoestesia en guante y calcetín bilateral, Presenta apelestesia global y acinestesia. Dismetría bilateral con disdiadococinesia preservada bilateral. Movimientos anormales ataxia en las 4 extremidades así como hiporreflexia, con fenómeno Romberg positivo incluso desde la sedestación. Se realizaron pruebas neurofisiológica con datos sugestivos de degeneración axonal y anticuerpos IgG anti-GQ1b los cuales resultaron positivos, se inició tratamiento con plasmaféresis por cinco ciclos y esteroide con mejoría. Actualmente el paciente persiste en respuesta completa, sin secuelas neurológicas.

**Conclusiones:** El caso ilustrado reúne múltiples características de las descritas por Bickerstaff, como lo son la oftalmoplejía, la arreflexia y la alteración del estado de conciencia. Se ha especulado sobre si esta entidad representa un verdadero proceso paraneoplásico o es más bien un reflejo de la desregulación inmune, la literatura menciona que pacientes con trastornos oncológicos presentan una evolución desfavorable sin embargo nuestro paciente presento mejoría con el tratamiento instaurado.

#### **LIN0021 GVD como esquema de salvamento en pacientes con linfoma de Hodgkin que no lograron respuesta completa inicial y pacientes que presentaron recaída**

*Yubia María López Salvio, Arturo Vega Ruiz, Oscar Miguel Garcés Ruiz*

Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional de Occidente, IMSS

**Introducción:** El pilar de tratamiento del linfoma de Hodgkin ha sido la quimioterapia, reportándose tasas de curación mayor al 70-80% con esquema ABVD como

primer línea de tratamiento. Se estima que de los estadios clínicos tempranos 20% recaerá y hasta 40% de los estadios tardíos. Para estos pacientes el estándar de tratamiento se basa en quimioterapia y posteriormente autotrasplante de progenitores hematopoyéticos. Se estima que hasta 87% responda a una segunda línea de tratamiento. Ante la efectividad de la terapia de Doxorubicina liposomal, Gemcitabina y Vinorelbina, y la menor toxicidad tanto en adultos como en niños, el esquema GVD se ha puesto en punta como terapia de rescate de acuerdo a diversos estudios aleatorizados.

**Objetivos:** Determinar el porcentaje de respuesta completa y parcial a primera y segunda línea de tratamiento en pacientes con diagnósticos de Linfoma de Hodgkin

**Materiales y Métodos:** estudio retrospectivo de 85 pacientes diagnosticados entre el año 2008 y 2017 en el servicio de Hematología de Centro Médico de Occidente del IMSS. La mediana de edad es de 36 años (14-75 años) y la de seguimiento es de 36 meses (3-105 meses).

**Resultados:** De los 85 pacientes 42 hombres (49%) y 43 mujeres (51%). 40 (47%) estaban en estadios clínicos tempranos y 45 (53%) en estadios tardíos. La variedad histológica más frecuente fue esclerosis nodular en 48 pacientes (56%). La mayoría de los pacientes presentó sintomatología B y Enfermedad voluminosa (74% y 58% respectivamente). De los estadios tempranos 80% mostró riesgo favorable de acuerdo a la clasificación EORTC y de los estadios tardíos la mayoría (57%) obtuvo 6 puntos en la clasificación Hassencler. El 100% recibió esquema ABVD como primer línea de tratamiento, 63 pacientes (74%) logró respuesta completa, (55% estadios tempranos y 45% estados tardíos) 16 pacien-



tes recayeron, en estos pacientes el esquema de segunda línea más utilizado fue el GVD en 77% y de estos pacientes 15 (57%) lograron segunda respuesta completa. Actualmente 74% está en respuesta completa (73% estadio temprano y 27% tardío) 19% respuesta parcial (30% estadio temprano y 70% tardío) y 4% progresión de enfermedad (100% estadio temprano)

**Conclusiones:** La mayoría mostró adecuada respuesta a ABVD como primera línea de tratamiento y respuesta favorable a GVD tanto en recaídas como en quienes no lograron respuesta completa inicialmente. Los pacientes con enfermedad avanzada y factores adversos tuvieron menor probabilidad de remisión y mayor posibilidad de recaída.

#### **LIN0022 Neoplasias hematológicas en el Hospital Universitario Dr. José Eleuterio González en los últimos 2 años: resultados de un registro prospectivo**

*Diana Edith García Camarillo, Andrés Gómez de León, César Octaviano Pezina Cantú, Oscar Octavio Márquez Pinedo, Paola Santana Hernández, José Miguel Yáñez Reyes, Brandon Emmanuel Vázquez Castillo, Alain Palomares Leal, Olga Graciela Cantú Rodríguez, David Gómez Almaguer*  
 Hospital Universitario Dr. José Eleuterio González

**Introducción:** Se considera de suma importancia conocer la epidemiología local de las neoplasias hematológicas. Los estudios basados en registros pueden impactar positivamente en el tratamiento de los pacientes, entrenamiento médico, diseño de ensayos clínicos e inclusive en políticas de salud pública.

**Objetivos:** Desde 2016 se tuvo como objetivo documentar las ca-

cterísticas de todos los pacientes con neoplasias hematológicas en nuestro centro.

**Materiales y Métodos:** Se realizó un estudio observacional y prospectivo en el que se incluyeron pacientes diagnosticados con cualquier neoplasia hematológica en nuestro centro en 2016 y 2017. Se describieron las características generales de los pacientes.

**Resultados:** En el año 2016 y 2017 se diagnosticaron un total de 323 pacientes con neoplasias hematológicas, el diagnóstico más común fue linfoma no Hodgkin (LNH) con 124 pacientes, seguido de LLA (n=45), neoplasias mieloproliferativas (n=35), neoplasias de células plasmáticas (n=34), linfoma de Hodgkin (n=31) leucemia mieloide aguda (LMA) (n=29), leucemia linfocítica crónica (n=12), síndrome mielodisplásico (n=9) y leucemia de células peludas (n=4). Se documentó la variedad de LNH, encontrando que de los 124 totales, el 52% correspondió a la variedad difuso de células grandes B, mientras que el segundo más común fue linfoma del manto 9%, en contraste con el folicular (8%). Se observaron 4% de casos de linfoma plasmabástico asociado a VIH, y en 8% de los linfomas no se estableció su variedad. En cuanto a neoplasias de células plasmáticas el 91% correspondió a mieloma múltiple, el 5% a plasmocitoma y el 2% a gamapatía monoclonal de significado incierto. En cuanto a neoplasias mieloproliferativas el 51% correspondió a leucemia mieloide crónica, el 20% a trombocitosis esencial, 14% a policitemia vera, 5% leucemia mielomonocítica crónica y 8% no especificada. El 27% de casos de LMA correspondió a leucemia promielocítica.

**Conclusiones:** La neoplasia más frecuente fue LNH difuso de células grandes. El linfoma folicular fue menos común en contraste

con linfoma del manto en nuestra población. En nuestro centro es más frecuente la leucemia linfoide que mieloide. Estas diferencias relevantes fueron consistentes en 2016 y 2017. Deben ser consideradas para diseñar estudios de investigación en el futuro.

#### **LIN0023 Asociación de la expresión de marcadores de células T en el linfoma de Hodgkin y respuesta al tratamiento**

*Bosco Martin McNally Guillén, Oyuky Gissell Aguirre Reyes, Martha Liliana Moreno Martínez, María del Carmen Amanda Lome Maldonado, María Silvia Rivas Vera, Ana Florencia Ramírez Ibarguen*  
 Instituto Nacional de Cancerología

**Introducción:** A pesar de que el linfoma de Hodgkin clásico (LHC) es altamente curable, las falla terapéuticas ocurren hasta en el 30%. En 1990 se logró comprobar que el origen de las células de Reed-Stemberg es de células B. Sin embargo, la expresión aberrante de antígenos asociados a células T (TCA) y marcadores citotóxicos en las células HRS en un subconjunto de casos sigue siendo enigmático.

**Objetivos:** Evaluar las características clínicas y la respuesta a tratamiento de los pacientes con diagnóstico de LHC con expresión aberrante de células T.

**Materiales y Métodos:** Se realizó una selección de los casos de LHC diagnosticados en nuestra institución que expresaran marcadores T entre 2015 y 2017. Se realizó la revisión de expedientes y la respuesta al tratamiento.

**Resultados:** Se encontraron 11 pacientes con expresión de CD3 y otros marcadores T. La mayoría 54% de género femenino, con una mediana de edad de 27 años, con predominio de variedad esclerosis nodular (73%) y 3 (27%) de tipo

**Cuadro 1.** Datos clínicos, patológicos y respuesta al tratamiento

Características	Número	Porcentajes
Sexo		
• Masculino	5	46
• Femenino	6	54
Edad		
• Media	27.7	
• Rango	(20-35)	
ECOG>2	0	
Estado clínico avanzado	11	100
Síntomas B	10	91
Enfermedad voluminosa	8	73
Sitios extraganglionares	2	18
Leucocitos >15,000/ $\mu$	2	18
Hb < 10.5gr/dl	6	54
Albumina < 4 gr/dl	8	73
Histología		
• Esclerosis nodular	8	73
• Celularidad mixta	3	27
Tratamiento		
Tipo de quimioterapia		
• ABVD	9	82
• BEACOPP	2	18
Modalidad de tratamiento		
• Quimioterapia	5	46
• Quimioterapia y radioterapia	6	54
Tipo de respuesta al final del tratamiento		
• Respuesta completa	6	54
• Respuesta parcial	2	18
• Progresión	3	26

**Cuadro 2.** Inmunofenotipo de marcadores T

Inmunofenotipo	Número (11)
CD15	7/11
CD2	8/9
CD3	11/11
CD7	2/6
CD4	7/7
CD6	0/6
EBV	2/11
CD20	4/11
Índice Histiocítico > 25%	6/11

celularidad. Todos los pacientes fueron de estadios clínicos avanzados, 50% con IPS mayor de 3 puntos.

Nueve recibieron tratamiento con ABVD y 3 con BEACOPP. La mediana de seguimiento fue de 10.3 meses. El 55% (6) de los pacientes logró respuesta completa y el 45% (5) presentó falla a tratamiento de primera línea, 2 con RP y 3 progresión. Todos los pacientes con falla terapéutica fueron llevados a una segunda línea, 2 de los cuales continuaron siendo refractarios a quimioterapia y actualmente se encuentran con brentuximab; 1 paciente con respuesta a la segunda línea en protocolo de TauCPH, 1 paciente con recaída postratamiento y un último paciente en tratamiento de segunda línea sin evaluación de respuesta. Al

momento de este análisis todos los pacientes estaban vivos.

**Conclusiones:** Los pacientes con LHC y expresión aberrante de marcadores T tuvieron etapas avanzadas, la mitad de ellos con factores de mal pronóstico. La respuesta observada a la primera línea de solo 55%, menor a lo reportado previamente en nuestra cohorte de paciente con enfermedad avanzada de 78% y en la literatura internacional de 84%. (3,4) Dentro de nuestra institución no contamos con rearrreglos de TCR por lo cual no podemos descartar el origen T de las células neoplásicas, sin embargo, parece ser que la expresión de marcadores T está asociada a respuesta inadecuada al tratamiento.

**LIN0025 Epidemiología En LNH Hospital Juárez de México**

*Andrea Iracema Milán Salvatierra, Jorge Cruz Rico, Mónica María Tejeda Romero, Faustino Leyto Cruz Hospital Juárez de México*

**Introducción:** Los LNH son un grupo heterogéneo de neoplasias con más de 34 variantes histológicas, durante los últimos años se ha observado un progreso impresionante en la comprensión de la patogénesis y biología de los LNH, apareciendo nuevos y eficaces tratamientos. La OMS mediante el programa de GLOBOCAN reporta 385741 nuevos casos a nivel mundial el 2012. México no cuenta con estadísticas recientes o reportes confiables sobre la incidencia a nivel nacional, con un nivel de evidencia E (datos regionales), por lo que se consideró relevante realizar este estudio epidemiológico. El LDCCB y el LF son las variedades más frecuentes, representan juntos más del 50% de los LNH, sabiendo que para ambas patologías la supervivencia global ha mejorado, en especial después de la introducción del anticuerpo monoclonal anti CD20

al tratamiento, lo que hace necesario correlacionar los resultados en nuestro medio con la literatura internacional.

**Objetivos:** Estudiar la incidencia de LNH y sus variantes. Según el área geográfica, características clínicas y biológicas en los pacientes con LNH del HJM diagnosticados en el periodo 01.01.12 a 31.12.16. Determinar aquellas que tienen valor pronóstico sobre la mortalidad

**Materiales y Métodos:** Estudio retrospectivo observacional y descriptivo. Análisis descriptivo de frecuencias y variables demográficas y clínicas SPPS versión 24. Para las variables cuantitativas se analizaron por media y desviación estándar. Para las variables cualitativas dicotómicas se hizo una tabla de correlación de  $\chi^2$  y matrices de correlación.

**Resultados:** Se estudiaron 306 pacientes. Relación hombre/mujer de 1:1.02. Edad media 56 años. Área geográfica: Estado de México (49,7%), seguidos de la ciudad de México 27,5%, Querétaro 9,8% y Puebla 8,2%. Patrón histológico: estirpe B (89,5%) Y estirpe T -NK (10.5%). Mayor incidencia hacia los LDCGB (67,35), seguidos del LF (11.4%). Localización primaria de predominio ganglionar (59,48%). Factores pronósticos, las variables con importancia pronostica en el análisis multivariado concuerdan con la literatura. Quimioterapia más utilizada f RCHOP. Mantenimiento: Rituximab en el 31,7% en LF y 56,7% en LDCGB. Radioterapia: 50% pacientes con bulky. Evolución: Remisión 52,2%, mortalidad 39,5% abandono (17%)

**Conclusiones:** Es importante reconocer que, en México no existe un estudio reciente que hable sobre la incidencia a nivel nacional de LNH, por lo que los reportes institucionales son importantes con los cuales se deben generar un registro nacional. El EC IV es el más frecuente

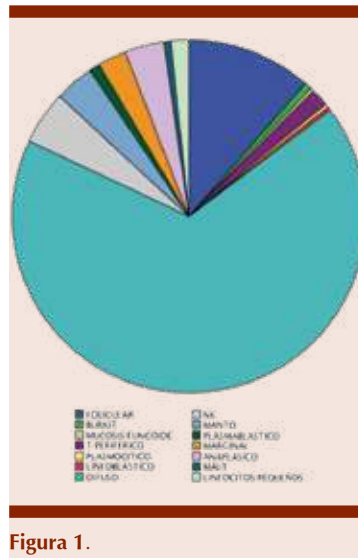


Figura 1.

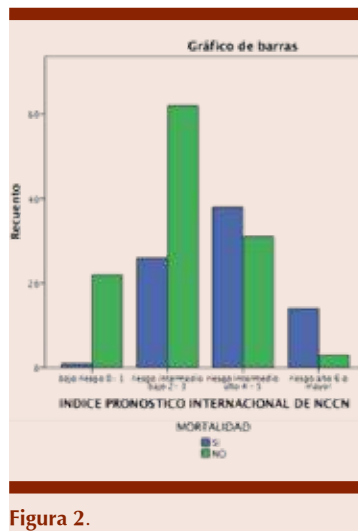


Figura 2.

en nuestro medio, lo que habla de una deficiente educación en salud, por lo que debemos crear guías de práctica clínica nacional.

**LIN0026 Frecuencia y variedad de enfermedades hematológicas malignas en un hospital público mexicano de tercer nivel**

Francisco Javier Gutiérrez Ramírez,<sup>1</sup> Rafael Alejandro Puente Alvarado,<sup>1</sup> Irlanda Campos Pérez,<sup>1</sup> Andrea Sandoval Castellanos,<sup>1</sup> María de

la Luz Machuca Rincón,<sup>2</sup> Ulises Guadalupe Martínez Lerma,<sup>2</sup> Lorena Alejandra Cervantes Pérez,<sup>2</sup> Bogar Pineda Terreros,<sup>2</sup> Ana Lucía Ron Magaña,<sup>2</sup> Norma Hilda Chamorro Morales,<sup>2</sup> Laura Olivia Villalobos De la Mora,<sup>2</sup> César Martínez Ayón,<sup>2</sup> Erick González Guzmán,<sup>1</sup> Esperanza Barrera Chairez<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Universidad de Guadalajara; <sup>2</sup> Hospital Civil Fray Antonio Alcalde

**Introducción:** Las enfermedades hematológicas malignas constituyen una amplia categoría de neoplasias que surgen de las células de la médula ósea y del tejido linfoide. Este trabajo presenta el reporte de la experiencia en enfermedades hematológicas malignas del Hospital Civil de Guadalajara Fray Antonio Alcalde en un año.

**Objetivos:** Documentar la frecuencia y variedad de las enfermedad hematológicas malignas en un hospital mexicano de tercer nivel y comparar la casuística con la reportada en la literatura a nivel mundial.

**Materiales y Métodos:** Se trata de un estudio retrospectivo y descriptivo. Se analizaron y revisaron los casos de todos los pacientes con diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda (LLA), leucemia mieloide aguda (LMA), leucemia mieloide crónica (LMC), leucemia linfocítica crónica (LLC), linfoma de Hodgkin (LH), linfoma no Hodgkin (LNH) y mieloma múltiple (MM) que ingresaron al servicio de Hematología del Hospital Civil de Guadalajara Fray Antonio Alcalde en el periodo del 01 de enero de 2017 al 31 de diciembre de 2017.

**Resultados:** Se analizaron 113 pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión, de los cuales 53 fueron del sexo femenino (46.9%) y 60 del sexo masculino (53.1%), con una media de edad de 50.1 años para ambos grupos. El padecimiento más frecuente fue el LNH con el 43.4% de los casos,

seguido de la LAL con el 13.3%, LAM (12.4%), MM (11.5%), LMC (8.8%), LLC (6.2%) y LH con 4.4%.

**Conclusiones:** En nuestro estudio, el LNH representa la principal malignidad hematológica, seguido de leucemias agudas, MM, leucemias crónicas y LH. La incidencia de las enfermedades hematológicas malignas en el servicio de Hematología del Hospital Civil Fray Antonio Alcalde, concuerda con las cifras reportadas a nivel mundial y refleja la similitud de la práctica local con la global.

#### LIN0027 Reto diagnóstico en linfoma periférico cutáneo T

Ana Magaly Álvarez Sekely, Silvia Rivas Vera, Ana Janeth Salazar Vargas

Instituto Nacional de Cancerología

**Introducción:** El linfoma periférico cutáneo T pertenece al grupo de linfomas no Hodgkin T el cual tiene un curso agresivo y es de pobre pronóstico, la incidencia es <1 caso por 100 000 personas, el tipo más común es el no clasificable (25.9%). Se trata de masculino de 74 años con lesión tipo roncha 3 años previos a ingreso en región escapular derecha con reporte de cáncer epidermoide sin tratamiento,

2 meses previos a su ingreso presenta diseminación de las lesiones hacia tronco y extremidades por lo cual es referido a nuestro instituto, al ingreso se encuentra con dermatosis diseminada que afecta el 90% de la piel (respetando mucosas) eritema placas hiperqueratósicas en tronco y extremidades, úlceras en miembros inferiores sin secreción purulenta, exulceración en dorso pie derecho de 8x8cm, debido a que no contaba con material de biopsia previa se realiza nueva biopsia de piel con reporte de dermatitis por contacto, por resultado se realiza nueva biopsia con mismo resultado. Se realiza tomografía axial computarizada donde se observan múltiples conglomerados ganglionares de predominio axilar con extensión retropectoral y es referido al servicio de Hematología para abordaje de probable proceso linfoproliferativo. Al interrogatorio dirigido el paciente comenta que se había realizado "limpia" donde se utilizó amoníaco y alcohol. Durante estancia hospitalaria el paciente presenta deterioro clínico, lesión renal y choque séptico por lo cual requirió internamiento en Terapia Intensiva y aseo quirúrgico. Al no tener diagnóstico y no poder realizar biopsia de conglomerado

por condición de gravedad de paciente se interroga nuevamente a paciente y familiares sobre uso de sustancias sobre lesiones y comentan que el paciente solo se había realizado "limpia" donde se utilizó amoníaco y alcohol. Los familiares proporcionan biopsia realizada tres años previos a "limpia" donde se concluye linfoma no Hodgkin de estirpe T con afectación cutánea desde 2014 y que muestra persistencia de dicha proliferación en las biopsias posteriores en las que además se asocia un daño secundario a quemadura por exposición a cáusticos de acuerdo con la historia clínica, sin embargo, el paciente no fue candidato a quimioterapia por choque séptico. El paciente presenta evolución tórpida con colitis pseudomembranosa, perforación intestinal y fallece.

**Objetivos:** Diagnóstico diferencial del linfoma T cutáneo así como la sobreposición por eritrodermia secundaria a uso de cáusticos.

**Materiales y Métodos:** Revisión de expediente de paciente.

**Resultados:** Diagnóstico de Linfoma T cutáneo.

**Conclusiones:** Se deberá hacer énfasis en la exploración clínica e interrogatorio así como diagnóstico diferencial en este padecimiento.

## MEDICINA TRANSFUSIONAL

### PRESENTACIÓN EN CARTEL

#### MTR0001 Reacciones adversas perinfusionales con el uso de rituximab en un hospital de tercer nivel

Fernando De la Garza Salazar,<sup>1</sup> Carmen Magdalena Gamboa Alonso,<sup>1</sup> Gloria Mayela Aguirre García,<sup>1</sup>

Augusto Andrés Gamboa Alonso<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Universidad de Monterrey; <sup>2</sup> Universidad Autónoma de Nuevo León

**Introducción:** Rituximab es un anticuerpo monoclonal anti-CD20 utilizado en el tratamiento de

múltiples enfermedades hemato-oncológicas. Existe escasa información sobre los efectos adversos presentados con su administración. Algunas de las reacciones perinfusionales reportadas son cefalea, fiebre, náusea, astenia, mareo, entre otros. Es

importante conocer la frecuencia y el tipo de reacciones adversas secundarias al uso de Rituximab para establecer la seguridad del medicamento y la implementación de terapia de premedicación.

**Objetivos:** Documentar la incidencia de efectos adversos perinfusionales con el uso de rituximab.

**Materiales y Métodos:** Se analizaron de manera retrospectiva los expedientes de 80 pacientes mayores de 18 años que recibieron Rituximab entre el 2015 y 2016 en un hospital del noreste del país. Análisis estadístico con SPSS versión 20.

**Resultados:** Se incluyeron 80 pacientes con una mediana de edad de 53 años (20-86). El peso promedio fue de 70.4 kg (40-130), y talla de 1.65 m (1.47-1.8). Todos los pacientes recibieron algún tipo de premedicación resumidos en el **Cuadro 1**. De los 80 pacientes incluidos, 30 (37.5%) presentaron reacciones perinfusionales reportadas en el **Cuadro 2**. Los efectos adversos se evaluaron según la escala de NCI (National Cancer Institute) en donde 29 se clasificaron en grado 1-2 (leve a moderado) sin necesidad de suspender la administración del medicamento, y sólo uno se consideró severo. No hubo diferencia estadísticamente significativa en la incidencia de efectos adversos entre el grupo que recibió el medicamento bajo el protocolo de velocidad de infusión ( $n=39$  vs  $41$ ,  $p=0.93$ ). Ninguno de los fármacos utilizados como premedicación se asoció a menor incidencia de efectos adversos (metilprednisolona  $p=0.55$ , dexametasona  $p=0.905$ , hidrocortisona  $p=0.382$ , clorfenamina  $p=0.33$  y paracetamol  $p=0.06$ ).

**Conclusiones:** En nuestro estudio documentamos los mismos efectos adversos relacionados al uso de rituximab reportados en la literatura

**Cuadro 1.** Medicamentos administrados de manera profiláctica

Medicamento	n(%)
Paracetamol	57 (71.3)
Clorfenamina	68 (85)
Esteroides	69 (86.2)
Dexametasona	2 (5.2)
Hidrocortisona	21 (25.8)
Metilprednisolona	46 (57.5)

**Cuadro 2.** Reacciones adversas perinfusionales reportadas durante la administración de Rituximab

Reacción adversa	n (%)
Alteración de TA	
< 90/80 mmHg	2 (2.51)
>140/80 mmHg	7 (8.78)
Fiebre > 38°C Cefalea	3 (3.38)
Cefalea	9 (11.3)
Náusea y vómito	5 (6.3)
Disnea/Choqueanafiláctico	1 (12.3)

• TA: Tensión arterial, mmHg; milímetros de mercurio

mundial confirmando su bioseguridad. A pesar de que la velocidad de infusión ha sido reportada como una medida para prevenir efectos adversos, en nuestro estudio no se replicaron los resultados. El paracetamol correlacionó con una tendencia a la disminución en la incidencia de los efectos colaterales aunque sin alcanzar significancia estadística.

**MTR0002 Correlación entre eficiencia relativa (ER) medida en unidades del separador amicus y cantidad de plaquetas del disponente como predictor de la cantidad de cosechas plaquetarias obtenidas por aféresis**

Sergio Romero Tecua,<sup>1</sup> Silvia Eliosa Zenteno,<sup>1</sup> Nimbe Arenas Tolentino,<sup>3</sup> Gerardo Ramírez Cruz,<sup>3</sup> Luis Daniel Abreo<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Hospital Regional Pemex Poza Rica; <sup>2</sup> IMSS; <sup>3</sup> Universidad Veracruzana campus Poza Rica -Tuxpan Ver.

**Introducción:** Plaquetaféresis: procedimiento por el cual se colecciona selectivamente plaquetas del disponente por separadores automatizados. Una cosecha debe contener mínimo  $3 \times 10^{11}$  plaquetas (rango  $2.5$  a  $3.9 \times 10^{11}$ ), doble cosecha mínimo  $5.0 \times 10^{11}$  ( $4$  a  $6 \times 10^{11}$ ) triple cosecha mínimo  $8.0 \times 10^{11}$  ( $7.5$  a  $10 \times 10^{11}$ ) se utiliza fórmula: cosecha = volumen del producto (ml) x cuenta del producto [(plaquetas/ $\mu$ L x factor de conversión (1000)]. Estudios previos han demostrado correlación entre ER del separador y cuenta plaquetaria del disponente. La ER n unidades equivale: aféresis de  $4 \times 10^9$  plaquetas/minuto. La cantidad de plaquetas, índice de masa corporal, edad influyen en el rendimiento de plaquetas. Con el conteo pre y post- de plaquetas del disponente, volumen de sangre procesada y rendimiento de plaquetas podemos calcular la eficacia de la extracción y rendimiento para corroborar la cosecha obtenida. Estos datos se correlacionan con la cantidad de plaquetas del disponente para predecir la cantidad de cosechas.

**Objetivos:** Determinar la correlación entre ER (en unidades) y la cantidad de plaquetas del disponente como predictor de cosechas plaquetarias obtenidas. Verificar si las cosechas obtenidas corresponden a la cantidad mínima de plaquetas.

**Materiales y Métodos:** diseño observacional, retrospectivo, transversal y de correlación. Se analizaron los registros y control de calidad en físico y electrónico de disponentes a quienes se realizó plaquetaféresis con equipo Baxtermicus-unipunción se calculó de acuerdo a manual amicus: colecta



obtenida, ER, eficacia de extracción, rendimiento de plaquetas para corroborar cosecha. Se revisaron variables antropométricas y de citometría hemática del donante y parámetros del separador. Para el análisis estadístico se utilizó la prueba de correlación de Pearson y estadística descriptiva con apoyo del SPSSv23.

**Resultados:** Se analizaron 186 plaquetaferesis. 90.86% (169) hombres y 9.13% (17) mujeres. Se corroboró una cosecha en 82.5% (90). Doble cosecha corroborada 75.3% (58) hombres y 7.8% (6) mujeres. Se calculó correlación entre ER y cantidad de plaquetas por medio de Pearson se obtuvo una significancia estadística de <0.017. ER media: 1.8 y plaquetas 305,156. Edad promedio 31.8 años, peso 83.5 kg, talla 170 cm, sc. 1.94m2 un tiempo promedio de procedimiento 93.6 min.

**Conclusiones:** Se corroboró cosecha en 82.79% (154). Existe evidencia estadística para las variables ER y cantidad de plaquetas significativamente relacionada (<0.017). La ER media 1.8 y 305,156 plaquetas del donante aseguran doble cosecha.

**MTR0003 Sobrecarga circulatoria asociada a transfusión en paciente sin cardiopatía ni nefropatía previa, a propósito de un caso**

Karla Eugenia Bermúdez Ferro, Emmanuel Fernández, Adriana Victoria Palacios

Instituto Nacional de Cancerología

**Introducción:** Las reacciones transfusionales varían en un rango de severidad desde mínimas hasta potencialmente fatales. La sobrecarga circulatoria asociada a transfusión, es esencialmente edema agudo pulmonar debido a exceso de volumen infundido en un corto periodo de tiempo, no mediado por factores inmunológicos. Se presenta

principalmente en pacientes cardiopatas o con enfermedad renal. Puede ocurrir con cualquier producto transfundido, y los factores de riesgo incluyen estatura baja, IMC < 17, los extremos de la edad e hipoalbuminemia; además de las comorbilidades ya mencionadas.

**Objetivos:** Conseguir un diagnóstico oportuno en base al conocimiento de la enfermedad con la intención de evitar un desenlace desfavorable en los pacientes transfundidos.

**Materiales y Métodos:** Se trata de masculino de 42 años con diagnóstico reciente de leucemia mieloide aguda, sin tratamiento hasta el momento del evento. Se refirió sin comorbilidades, ni antecedentes de importancia. Por trombocitopenia severa de 17,000, se decide transfundir 1 AFP en bolo (aproximadamente 200cc), la cual inicia a las 18:15horas. Durante la transfusión mantiene signos vitales normales y asintomáticos. Posterior a 30 min de término de transfusión presenta disnea, tos con expectoración, hipertensión hasta de 168/97mmHg, sin algún dato agregado de reacción alérgica. Desarrolló fiebre de 39.1°C a



Figura 2.

las 20:30hrs, por lo que se inició tratamiento médico con hidrocortisona 100mg IV dosis única y posteriormente furosemida 20mg dosis única y oxigenoterapia. Se toma radiografía de tórax con datos sobrecarga hídrica. Hasta el momento, el paciente contaba con balance hídrico positivo. Se realizó ecocardiograma transtorácico en el cual se evidencia FEVI 51% sin zonas disquinéticas, y una función renal preservada con creatinina de 1.21.

**Resultados:** Con mejoría clínica posterior a la infusión de diurético, al día siguiente con negativización

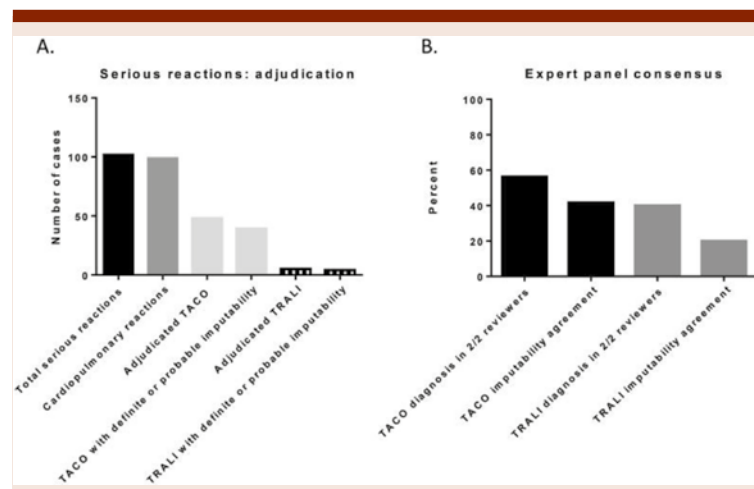


Figura 1.

del balance y resolución del cuadro clínico.

**Conclusiones:** Dentro del espectro de reacciones transfusionales, la sobrecarga hídrica asociada a

transfusión es una entidad que generalmente esperaríamos en fusiones de volúmenes elevados, en pacientes con predisposiciones a no tolerarlos como el paciente renal o

cardiópata. Sin embargo, este caso atípico, nos muestra que debe ser monitorizado aún en un paciente que no se consideraría de alto riesgo, y nuestro escrutinio más estrecho.

## SÍNDROMES MIELODISPLÁSICOS Y NEOPLASIAS MIELOPROLIFERATIVAS

### PRESENTACIÓN ORAL

#### SMN0008 Determinación de subpoblaciones de linfocitos Breg y Treg en pacientes con anemia aplásica (AA)

Alejandra Espinosa Bonilla,<sup>1</sup> Elba Reyes Maldonado,<sup>1</sup> Moisés Xololt Castillo,<sup>2</sup> Erika Rosales Cruz,<sup>1</sup> Alexa Pérez Pérez,<sup>1</sup> Rodrigo Hernández Córdova<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Instituto Politécnico Nacional, Escuela Nacional de Ciencias Biológicas; <sup>2</sup> Hospital de Especialidades Antonio Fraga Mouret CMN La Raza

**Introducción:** La anemia aplásica adquirida es un síndrome clínico de falla medular que se caracteriza por la destrucción de células madre hematopoyéticas (CMH) mediada por linfocitos T citotóxicos sustituyéndolas por tejido adiposo. El tratamiento de AA se

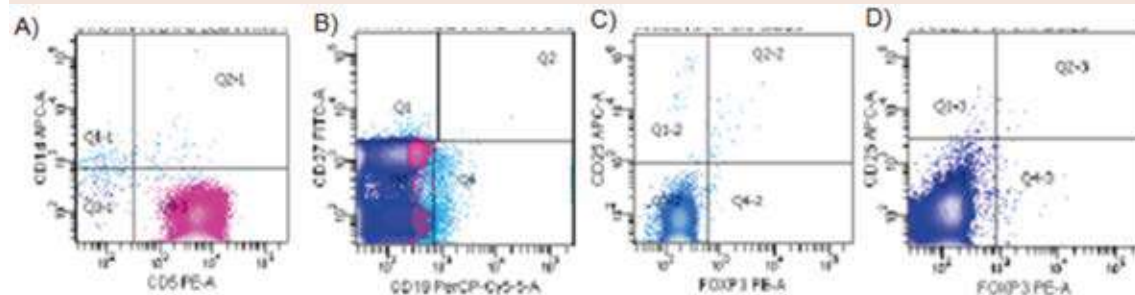
basa en trasplante de médula ósea o inmunosupresor dependiendo si tiene donador HLA compatible. Se observó que en pacientes con AA hay expresión de marcadores de inmadurez en linfocitos B (CD19+), y disminución de la expresión de marcadores de maduración (CD22+). Se han descrito subpoblaciones de células Breg, describiéndolas con función regulatoria y producción de IL-10, ayudando a contrarrestar el proceso inflamatorio y autoinmune. Proponemos que las células Breg están implicadas en el proceso de recuperación de AA en conjunto con las Treg y balance adecuado de Th1/Th2/Th17.

**Objetivos:** Determinar la cantidad de linfocitos Breg, GrB-B, B de memoria y TregCD4\*(CD4+/CD25+/FoxP3+) y TregCD8+ (CD8+/

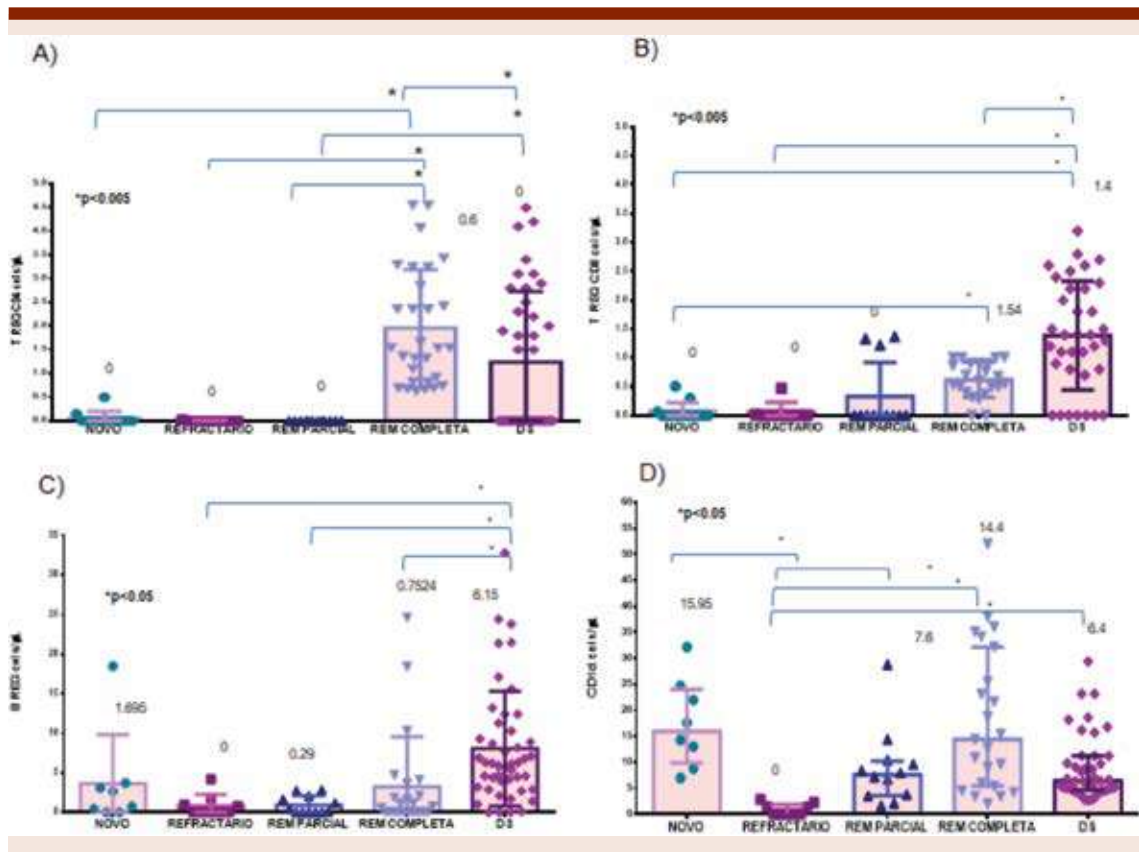
CD25+/FoxP3+) en pacientes con AA en diferentes grupos clínicos de estudio: (AA de novo, refractarios, en remisión parcial y completa) y en un grupo de donadores sanos como control.

**Materiales y Métodos:** Se realizó un estudio transversal comparativo en pacientes con AA. Se obtuvo una muestra de sangre periférica(SP) en tubos con EDTA a pacientes de los distintos grupos de estudio, así como un grupo control, realizando biometría hemática y determinación de linfocitos B, Breg (B10, GrB-B y Breg) y TregCD4+, TregCD8+, utilizando anticuerpos monoclonales específicos en un citómetro de flujo BD FACS Aria I.

**Resultados:** Se analizaron 59 pacientes, 14 de novo, 9 refractarios, 13 en remisión parcial, 23 en re-



**Figura 1.** Gráfico de puntos para determinar células Breg y Treg en pacientes con AA. **A.** Breg en pacientes con AA. **B.** Linfocitos B de memoria. **C.** Treg CD4+. **D.** Treg CD8+.



**Figura 2.** Células Breg y Treg en pacientes con AA. **A.** Treg CD4+. **B.** Treg CD8+. **C.** Breg (CD19+/CD5+/CD1d). **D.** Expresión de CD1d+ en pacientes con AA.

misión completa) y 40 donadores sanos, encontrando un aumento significativo ( $p < 0.05$ ) de TregCD4+ y TregCD8+ en pacientes en remisión completa comparados con el resto de los grupos de estudio. El análisis de las células B (CD19+CD20+CD22+) mostró una disminución significativa ( $p < 0.05$ ) en todos los grupos de pacientes

comparados con el grupo control. Los linfocitos Breg, Gr-B y B de memoria se encontraron disminuidos ( $p < 0.05$ ) en los grupos de pacientes con AA comparados con DS, sin embargo, el marcador CD1d+ se encontró aumentado ( $p < 0.05$ ) en pacientes en remisión completa comparado con los demás grupos de estudio.

**Conclusiones:** Las células Treg están incrementadas en los grupos de remisión completa ayudando en la recuperación del paciente con AA. Las células Breg disminuyen en los pacientes con AA. Cd1d, marcador ocupado para la determinación de linfocitos Breg es el único que incrementó en pacientes en remisión completa.

## PRESENTACIÓN EN CARTEL

### SMN0001 Frecuencia de las mutaciones de los genes JAK2, CALR y MPL en pacientes con trombocitemia esencial y policitemia vera

Adrián De la Cruz Rosas,<sup>1</sup> Irma Olarte Carrillo,<sup>1</sup> Christian Omar Ramos Peñafiel,<sup>2</sup> Rafael Cerón Maldonado,<sup>1</sup> Anel Iraís García Laguna,<sup>1</sup> Iveth Mendoza Salas,<sup>1</sup> Juan Collazo Jaloma,<sup>3</sup> Juan Julio Kassack Ipiña,<sup>4</sup> Emma Mendoza García,<sup>3</sup> Adolfo Martínez Tovar<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Laboratorio de Biología Molecular. Servicio de Hematología. Hospital General de México Dr. Eduardo Liceaga; <sup>2</sup> Servicio de Hematología. Hospital General de México; <sup>3</sup> Laboratorio de Hematología Especial. Servicio de Hematología. Hospital General de México; <sup>4</sup> Unidad de Hospitalización. Servicio de Hematología. Hospital General de México

**Introducción:** La trombocitemia esencial (TE) y la policitemia vera (PV) pertenecen al grupo de las neoplasias mieloproliferativas, las cuales comparten la característica de la activación constante de vías de señalización involucradas en el proceso hematopoyético. Diversas mutaciones han sido asociadas a este desajuste en la actividad hematopoyética, sin embargo, existen mutaciones iniciadoras en los genes JAK2 (V617F), CALR (mutaciones de tipo 1 y 2) y MPL (W515L/K), que han sido asociadas a un aumento en el riesgo de aparición y de transformación a leucemia aguda. En México, la detección de estas mutaciones queda restringida sólo al gen JAK2, por lo que no se cuenta con información sobre las frecuencias de estas alteraciones en población mexicana.

**Objetivos:** Detectar la frecuencia de las mutaciones de tipo 1 y 2 en el gen CALR; V617F en JAK2; y W515L en el gen MPL en pacientes con Trombocitemia Esencial y Policitemia Vera del Hospital General de México, mediante ensayos de detección de mutaciones por PCR en tiempo real.

**Materiales y Métodos:** Se realizó la detección de las mutaciones de los genes JAK2, CALR y MPL a través de ensayos de detección de mutaciones mediante el uso de sondas de hidrólisis (TaqMan<sup>®</sup>) específicas. El análisis fue realizado en DNA extraído de leucocitos aislados de sangre periférica de 26 pacientes diagnosticados en el servicio de Hematología del Hospital General de México.

**Resultados:** Se encontró la mutación V617F de JAK2 en el 35% (9/26) de los pacientes analizados. Lo anterior correspondió a un 40% (2/5) de los pacientes con P.V. y a un 33% (7/21) de los pacientes con T.E. Del gen CALR se encontraron mutaciones en 3 pacientes con T.E., de los cuales dos fueron de tipo 1 y uno de tipo 2. Esto correspondió al 16% (3/19) de los pacientes con T.E. y a un 12% (3/26) del total de pacientes. Ningún paciente fue positivo para la mutación W515L del gen MPL. No se encontró la presencia de más de una mutación en ningún paciente.

**Conclusiones:** La detección de estas mutaciones iniciadoras tiene un gran impacto en el diagnóstico, el pronóstico e incluso en el tratamiento de las neoplasias mieloproliferativas. Mediante una metodología de alta especificidad y sensibilidad, fue posible realizar la detección de dichas mutaciones y la obtención de la frecuencia

de estas alteraciones en una población mexicana. Este trabajo fue apoyado por la Dirección de Investigación del Hospital General de México con los números de registro DI/08/204/04/017, DI/16/103/3/035.

### SMN0002 Epidemiología de la policitemia vera en México y factores asociados a mortalidad y trombosis: resultados de una cohorte procedente de un centro de referencia de la ciudad de México

Antonio Olivas Martínez, Olga Verónica Barrales Benítez, Daniel Montante Montes De Oca, Diana Elodia Aguilar León, Elena Juventina Tuna Aguilar

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán

**Introducción:** La policitemia vera (PV) es una enfermedad infrecuente pero con gran impacto clínico debido a sus complicaciones. En México, la serie más grande es de 8 casos y solo reporta el estudio molecular al diagnóstico.

**Objetivos:** Conocer la epidemiología de la PV de los pacientes atendidos en el INCMNSZ en el periodo comprendido de enero de 2000 a diciembre de 2017, y establecer factores asociados a los principales desenlaces.

**Materiales y Métodos:** Estudio observacional, descriptivo, retrospectivo y longitudinal. Se revisaron los expedientes con diagnóstico de PV de enero de 2000 a diciembre de 2017, del archivo clínico y de la clínica de neoplasias mieloproliferativas de acuerdo a los criterios diagnósticos de la OMS 2016. Se recabaron variables clínicas, bioquímicas, moleculares e

histopatológicas, al diagnóstico y en el seguimiento. Los desenlaces primarios fueron trombosis, sangrado, progresión a mielofibrosis (MF), transformación a leucemia mieloide aguda (LMA) y muerte. Se utilizó método de Kaplan-Meier para cálculo de supervivencia y prueba de log-rank y regresión de Cox para búsqueda de factores de riesgo.

**Resultados:** Se incluyeron 55 pacientes con PV, con mediana de seguimiento de 39 meses, y 52.7% de mujeres. Al diagnóstico, la mediana de edad fue 59 años (rango 17 – 80 años), 94.3% presentaron la mutación JAK2 V617F; 3.8% alguna mutación del exón 12, 50.0% algún grado de mielofibrosis; 34.5% trombosis y 72.7% fueron de riesgo alto (38.2% por edad, 27.3% por trombosis y 7.3% por ambos criterios). El 85.5% recibió tratamiento con hidroxiurea (HU), de los cuales 34.1% alcanzaron respuesta completa y 40.9% respuesta parcial; con 42.4% de respuesta sostenida. En el seguimiento, 18.2% presentaron trombosis; 9.1% sangrado, 7.3% transformación a MF 3.6% transformación a LMA, y 20.0% fallecieron. La mediana de supervivencia fue 147 meses, IC 95% (116.7, 177.3), con supervivencia a 5 y 10 años de 85.1% y 70.8%, respectivamente. La leucocitosis mayor a 15,000 cel/ $\mu$ L fue factor de riesgo para mortalidad [RR 4.73, IC 95% (1.24, 17.99)] (Figura 1), mientras que la respuesta a tratamiento con HU fue factor protector para mortalidad [RR 0.18, IC 95% (0.32, 0.97)] y trombosis [RR 0.15, IC 95% (0.03, 0.85)] (Figura 2).

**Conclusiones:** La epidemiología de la PV en México es similar a lo reportado en otros estudios, salvo un mayor porcentaje de trombosis al diagnóstico. En nuestra población, la respuesta a tratamiento con HU es un factor protector para mortalidad y trombosis, por lo que debe buscarse de manera rigurosa en el seguimiento.

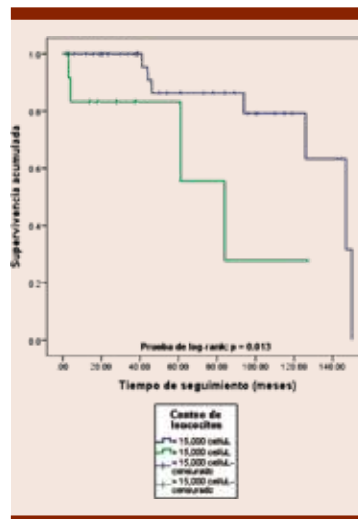


Figura 1. Supervivencia global de acuerdo a conteo de leucocitos al diagnóstico.

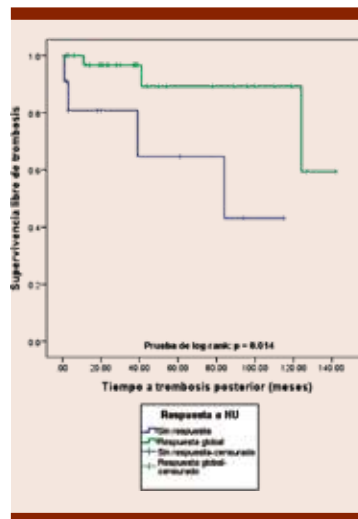


Figura 2. Supervivencia libre de trombosis posterior de acuerdo a respuesta a tratamiento con hidroxiurea.

**SMN0003 Hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN): suspensión de ecuzumab y sus consecuencias**

Jorge Contreras Cisneros, Antonio Olivas Martínez, Joseph Xavier López Karpovitch

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán

**Introducción:** La HPN es un desorden clonal que se manifiesta principalmente por anemia hemolítica o bien falla medular y trombosis en menor frecuencia. Hasta hace un decenio, las opciones de tratamiento eran sólo apoyo: apoyo transfusional e hiperhidratación. El ecuzumab es un anticuerpo monoclonal humanizado dirigido contra la proteína C5 del complemento, el cual bloquea la formación del complejo de ataque a la membrana (C5-9), evitando la hemólisis intravascular y es el tratamiento de primera línea en HPN hemolítica o clásica. El control de la hemólisis por ecuzumab disminuye la transfusión de concentrados eritrocitarios y evita la sobrecarga de hierro y las complicaciones asociadas a la presencia de hemoglobina libre circulante. Por su precio, el ecuzumab no es asequible a la mayoría de los enfermos con HPN en México.

**Objetivos:** Describir los cambios hematológicos asociados a la suspensión de ecuzumab en pacientes con HPN clásica y el comportamiento clínico y bioquímico de ellos tras el reinicio de ecuzumab

**Materiales y Métodos:** Estudio retrospectivo que incluyó a cuatro pacientes con HPN clásica, uno de ellos con síndrome de Budd-Chiari, que reciben ecuzumab en un programa compasivo financiado por una compañía farmacéutica. Por protocolo, a los enfermos se les practica citometría hemática, cuenta de reticulocitos y deshidrogenasa láctica (DHL) en suero inmediatamente antes de la infusión intravenosa de ecuzumab. Durante la administración de ecuzumab se vigilan los signos vitales y las reacciones adversas que presenten los pacientes.

**Resultados:** Todos los pacientes presentaron respuesta al tratamiento, juzgado por independencia



a la transfusión de concentrados eritrocitarios, mejoría en las cifras de hemoglobina y alcanzar una relación entre la cifra de DHL en el enfermo y el valor superior normal  $<2.5$ . En los pacientes 1 y 3 se observó un marcado descenso de hemoglobina posterior a la suspensión de eculizumab y solo el paciente 1 requirió transfusión de concentrado eritrocitario. La baja de hemoglobina en los pacientes 1 y 3 se acompañó de incremento significativo de la DHL, mientras que en los pacientes 2 y 4 el incremento de DHL estuvo ausente o fue mínimo. No se apreciaron cambios significativos en las cifras de neutrófilos y plaquetas.

**Conclusiones:** La suspensión de eculizumab en pacientes con HPN se asocia con hemólisis intravascular y dependencia transfusional en algunos enfermos después de la tercera semana del cese. La hemólisis cesa dos semanas después de reiniciar la administración de eculizumab. Estos resultados con-

firman la utilidad de eculizumab en la terapia de la HPN clásica.

### SMN0005 Leucemia mielomonocítica juvenil: reporte de caso

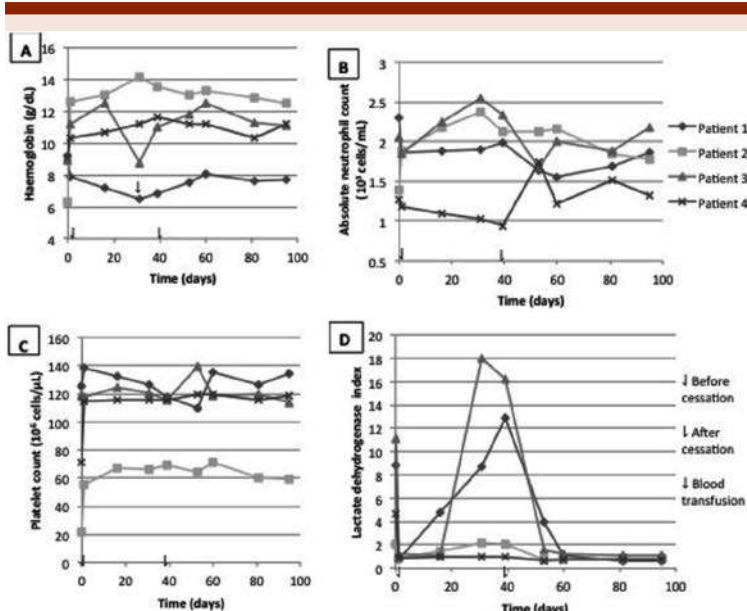
Anahí Loera González, José Luis Toro Castro, Nereyda Salvadora Salinas Pérez, Karen Amayrani Mezquita Sánchez, Angélica Alejandra Venegas Maldonado, Janet Margarita Soto Padilla  
Hospital de Pediatría UMAE Centro Médico Nacional de Occidente

**Introducción:** La leucemia mielomonocítica juvenil es una neoplasia maligna mielóide rara que se produce en niños pequeños. Se considera un trastorno de los progenitores mieloides, caracterizada por sobreproducción de células monocíticas que infiltran órganos principalmente; hígado, bazo, pulmón y tracto gastrointestinal. Tiene una incidencia de 1.2 a 1.8 casos por millón de niños, es el 2-3% de neoplasias malignas en la infancia, con una

edad media de presentación 2 años, de predominio sexo masculino y se asocia a distintos síndromes. La presentación clínica se caracteriza por fiebre, síntomas respiratorios, rash, esplenomegalia. En los exámenes de laboratorio se puede encontrar leucocitosis monocitosis, trombocitopenia y blastos del 2 al 20%. No se requiere Aspirado de médula ósea para diagnóstico. Dentro de las bases genéticas es importante el cariotipo el cual se encuentra normal en el 65%, monosomía 7 en el 25%, así como se asocia a neurofibromatosis tipo 1 y síndrome de Noonan. Se encuentra dentro de la clasificación de síndrome mieloproliferativo y síndrome mielodisplásicos.

**Objetivos:** Describir el caso clínico de un paciente de leucemia mielomonocítica juvenil.

**Materiales y Métodos:** Se trata de un paciente masculino de 1 año 4 meses de edad, originario de Santiago, Nayarit. Con los siguientes antecedentes hereditarios, madre de 19 años de edad, casada, católica, escolaridad preparatoria incompleta, niega toxicomanías, sana. Padre de 22 años de edad, escolaridad secundaria completa, obrero en empresa, niega toxicomanías, aparentemente sano. Resto interrogado y negado. Producto de G1 de madre 18 años, control prenatal adecuado, consumió multivitamínicos, parto eutócico, peso al nacer 3500gr, respiró y lloró. Requiere oxígeno por 8 días. Inicia su padecimiento 1 mes previo a su ingreso con palidez, astenia, incremento de perímetro abdominal y dificultad respiratoria. A su ingreso a urgencias se observa con palidez de tegumentos, dificultad respiratoria por patrón restrictivo a expensas de esplenomegalia de 12 cm. Exámenes de laboratorio con la presencia de hemoglobina 7.5, leucocitos 8,470 y monocitos de 7710. Se realiza Frotis de Sangre



**Figura 1.** Comportamiento de (A) hemoglobina, (B) neutrófilos absolutos, (C) plaquetas y (D) lactato deshidrogenasa, antes, durante y después del cese al tratamiento.

periférica y Aspirado de médula ósea menos del 20% de blastos. Se solicita hemoglobina fetal con reporte de 6.54%.

**Resultados:** Se inicia tratamiento con mercaptopurina y citarabina. Actualmente en su 3er ciclo. En espera de envío a trasplante de células hematopoyéticas.

**Conclusiones:** La leucemia mielomonocítica juvenil es una enfermedad rara, sin embargo es subdiagnosticada en nuestro país, por los escasos recursos, así como es imprescindible determinar las diferentes mutaciones asociadas para determinar tratamiento y pronóstico.

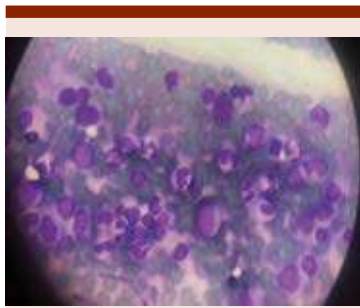


Figura 1.

**SMN0006 Evaluación de la carga alélica de JAK2 V617F después del tratamiento con ruxolitinib**

Ana Cristina Gómez Galaviz, Sandra Iveth Mendoza Ibarra, María del Rosario Salazar Riojas<sup>3</sup>, David Gómez Almaguer, Luis Javier Marfil Rivera

Servicio de Hematología, Hospital Universitario Dr. José Eleuterio González

**Introducción:** La mutación JAK2 V617F está presente en más del 95% de PV, y entre el 50-60% de TE y MFI. El nivel de JAK2V617F es menor en trombocitosis esencial, intermedio en policitemia vera y mielofibrosis idiopática. A mayor carga alélica en TE y PV, mayor es la

frecuencia de trombosis y evolución a mielofibrosis. Por el contrario, en MF bajos niveles de carga alélica (inferiores al 25%) se asocian a peor pronóstico. La utilidad de la medición de la carga alélica en la estratificación de los pacientes en grupos de riesgo y el manejo terapéutico no ha sido aún definida. La carga alélica puede disminuir e incluso puede haber remisiones moleculares completas durante el tratamiento con ruxolitinib. El rol de la determinación de la carga alélica en el monitoreo de la respuesta molecular no es aún claro. El inhibidor de JAK2, ruxolitinib se encuentra actualmente aprobado para el tratamiento de pacientes con mielofibrosis y con policitemia vera resistentes o refractarios a la hidroxiurea.

**Objetivos:** Evaluar el comportamiento de la carga alélica en pacientes con síndrome mieloproliferativo crónico después del tratamiento con ruxolitinib.

**Materiales y Métodos:** Entre noviembre de 2013 y septiembre 2017, se realizó un estudio retros-

pectivo, observacional en el cual se realizaron 12 estudios mutacionales (carga alélica) JAK2 V617F pertenecientes a 3 pacientes, de los cuales dos de ellos diagnosticados con trombocitosis esencial y uno con mielofibrosis idiopática en el Servicio de Hematología del Hospital Universitario Dr. José Eleuterio González. La qRT-PCR en tiempo real cuantitativa se utilizó para determinar el porcentaje de alelos mutados en sangre periférica.

**Resultados:** Paciente 1 inicia con 36.902% de CA, comienza con el tratamiento y descendiente el porcentaje, la CA se monitorizo cada tercer mes, se suspende el tratamiento, al tercer mes se realiza una nueva cuantificación la cual mostró una ascendencia nuevamente. Paciente 2 inicia con 31.95% de CA, comienza con el tratamiento, y observamos que no tiene resultado alguno sobre el porcentaje inicial de su carga alélica, la cual va en aumento. Paciente 3 inicia con 58.47% de CA, comienza con el tratamiento y se observa la disminución del porcentaje.

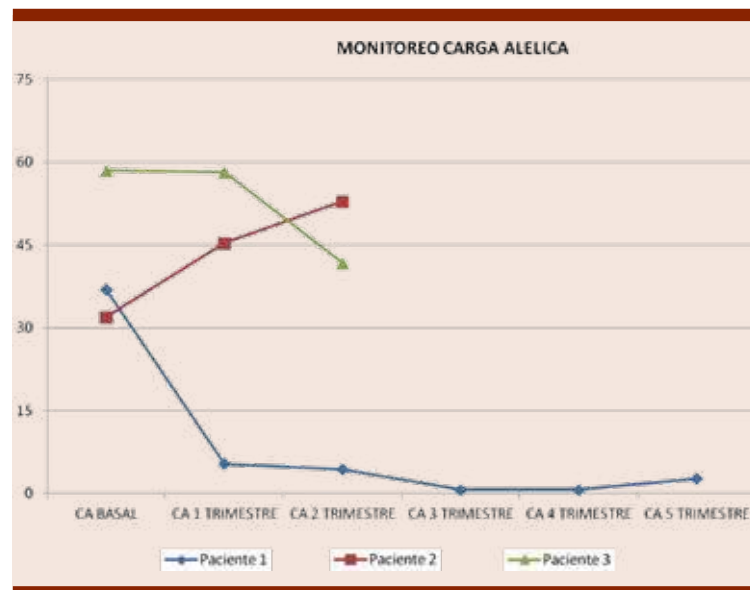


Figura 1.

**Conclusiones:** Una CA JAK2 V617F superior al 50% identifica a los pacientes con un mayor riesgo trombótico, tanto en TE como en PV. El estudio de la carga alélica en los pacientes con SMC, podría tener una implicación en el tratamiento y en la definición de remisión y quizá, suspensión del tratamiento.

**SMN0007 Síndrome hipereosinofílico idiopático: análisis clínico y epidemiológico en el Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional de Occidente**

Leidy Johanna Herrera Rodríguez,<sup>1</sup> María Elena Ventura Valenzuela,<sup>2</sup> César Borjas Gutiérrez,<sup>1</sup> Miguel José García Ramírez,<sup>3</sup> Óscar Miguel Garcés Ruiz<sup>1</sup>

<sup>1</sup> UMAE HE Centro Médico Nacional de Occidente, <sup>2</sup> Antiguo Hospital Civil de Guadalajara Fray Antonio Alcalde; <sup>3</sup> Fundación Universitaria Navarra

**Introducción:** La hipereosinofilia (HE) se define como una cuenta persistente de eosinófilos en sangre

periférica de al menos  $1.5 \times 10^9/L$ , y se observa en una amplia variedad de alteraciones que pueden ser reactivas o bien clonales. En 2012 fue publicada la nomenclatura de los distintos subtipos de HE, e incluye: la HE primaria (neoplásica), HE secundaria (reactiva), HE hereditaria (familiar), e HE de significado indeterminado. El rasgo clínico distintivo en ellos es el daño a órgano blanco que resulta de la infiltración tisular por los eosinófilos así como por liberación de su contenido.

**Objetivos:** Analizar las características clínicas y epidemiológicas de pacientes con síndrome hipereosinofílico en el Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional de Occidente.

**Materiales y Métodos:** De enero de 2015 a diciembre de 2017 se estudiaron los pacientes con síndrome hipereosinofílico. Se registró edad, sexo, cuenta de eosinófilos, manifestaciones clínicas, estudios de imagen, se determinó el compromiso a diferentes órganos, y se evaluó la respuesta terapéutica.

**Resultados:** Se estudiaron 5 pacientes, cuatro mujeres y un hombre con rango de edad entre los 40 a 69 años. La cuenta leucocitaria inicial promedio fue de 35000 con 60% de eosinófilos en sangre periférica. La piel fue el órgano afectado en 100% de casos. La insuficiencia cardiaca se presentó en tres pacientes y en ellos además se documentó patología respiratoria por lo menos 6 meses previos al diagnóstico. Una paciente además, desarrolló EVC isquémico. Dos pacientes presentaron pancreatitis y gastroenteritis eosinofílica. El tratamiento consistió en glucocorticoide en los 5 pacientes además de hidroxycarbamida hasta lograr leucoreducción y posteriormente se inició con mesilato de imatinib a dosis de 200 mg vía oral cada 24 h. La respuesta al tratamiento es buena, todos los pacientes tienen cifra de eosinófilos menor de 500, dos pacientes se encuentran en vigilancia y tres pacientes continúan estables con el imatinib.

**Conclusiones:** La afección cardíaca manifestada por endocarditis parietal crónica es frecuente y es la principal causa de muerte. En nuestra casuística la encontramos en 60% de los casos, situación que es consistente con lo informado en la literatura. El EVC isquémico se

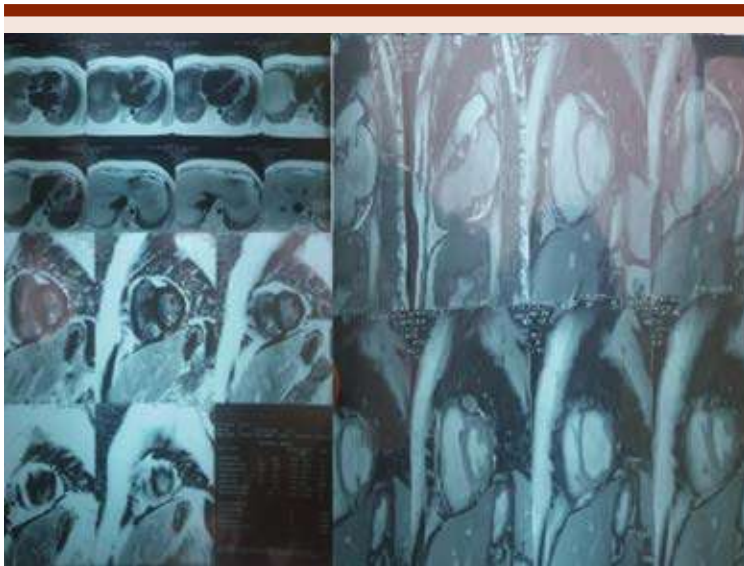


Figura 1.



Figura 2.

ha considerado como factor de mal pronóstico, pero nuestra paciente ha recuperado íntegramente su estado neurológico simultáneamente al descenso de los eosinófilos. Nuestra serie de casos es pequeña pero comparte similitud con lo informado en la literatura, la cual se limita a reporte de casos.

**SMN0009 Tratamiento con talidomida-prednisona para disminuir requerimientos transfusionales en mielofibrosis primaria una alternativa vigente. Experiencia en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán**

*Elena Juventina Tuna Aguilar, Antonio Olivas Martínez, Gladys Patricia Ágreda Vásquez, María Guadalupe Jiménez Santana, Isabel Galván López, Patricia Couary Aguilera, Daniel Montante Montes de Oca*  
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán

**Introducción:** La mielofibrosis primaria (MF) es una neoplasia mieloproliferativa crónica (NMPc) clásica BCR-ABL1 (-). El 30% de los pacientes está asintomático al diagnóstico; cuando existen síntomas la mayoría son secundarios a anemia, esplenomegalia o síntomas constitucionales. La MF es incurable sin embargo existen medicamentos novedosos como ruxolitinib, un inhibidor de JAK2 que puede mejorar los síntomas constitucionales y la esplenomegalia, sin embargo aún no existe evidencia clara como modificador de la enfermedad, además de su alto costo que lo hace prácticamente inaccesible en los países subdesarrollados. El esquema talidomida-prednisona (T-P) a bajas dosis (talidomida 50 mg/día-prednisona 0.5 mg/kg/día) ha presentado un 29% de respuestas en pacientes con anemia sintomática con disminución de los requerimientos transfusionales por lo que es una

alternativa en el grupo de pacientes cuya manifestación más importante es la anemia.

**Objetivos:** Conocer la respuesta de los pacientes con MF tratados con esquema T-P en el INCMNSZ.

**Materiales y Métodos:** Revisión retrospectiva de pacientes con MF tratados con talidomida 50mg/prednisona 7.5mg como para control de la anemia durante el período 2002-2017 en el INCMNSZ. Criterios de respuesta de acuerdo al Grupo Internacional de estudio y tratamiento de las NMPc (IWG-MRT).

**Resultados:** De un total de 28 pacientes con MFP, 9 (32%) recibieron T-P. Mediana de edad al diagnóstico: 64 años (41-79), 77% mujeres, 55% con síntomas B (el más frecuente la diaforesis, 55%), la fatiga se presentó en 100%. No se documentó trombosis. En 67% se diagnosticó MF primaria y 3/9 fue secundario a trombocitemia esencial. En 88%, la fibrosis fue grado III-IV. La mutación JAK2 fue positiva en 1/9 pacientes, en 5/9 pacientes negativa y 3/9 sin reporte en el expediente. La mediana de hemoglobina (Hb) al diagnóstico fue de 7.5g/dL (5.0-9.8). En 90% el

DIPSS-Plus fue Alto- Intermedio-2. El 68% de los pacientes requerían  $\geq 2$  concentrados eritrocitarios por mes. Respondieron 56% (5/9). La mediana de Hb a los tres meses post-T-D fue de 7.7 g/dL (5.4-11.3). El 77.8% de los pacientes permanecen vivos (7/9), las causas de muerte fueron progresión (1/9) y arritmia cardíaca (1/9).

**Conclusiones:** La MFP es una entidad poco frecuente pero agresiva, con deterioro de la calidad de vida debido a la alta dependencia transfusional, y pocas opciones terapéuticas además de falta de acceso en los países subdesarrollados a las terapias innovadoras. Este estudio muestra respuesta en 56% de los pacientes tratados con T-D lo que impacta en su calidad de vida al disminuir los requerimientos transfusionales.

**SMN0010 Histiocitosis de células de Langerhans en pacientes pediátricos. Experiencia en un centro universitario**

*Daniel Gómez González, Julia Esther Colunga Pedraza, Yahaira Valentine Jimenez Antolínez, Emma Lizeth Estrada Rivera, José Eduardo*

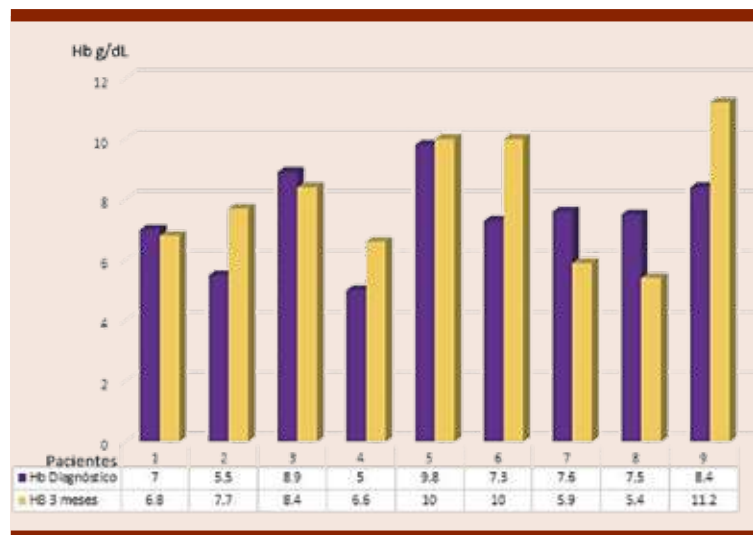


Figura 1.



Mares Gil, Óscar González Llano, Ileana Yazmín Velasco Ruiz, María del Consuelo Mancías Guerra  
 Servicio de Hematología Pediátrica, Hospital Universitario Dr. José E González, Universidad Autónoma de Nuevo León

**Introducción:** La histiocitosis de células de Langerhans (HCL) está caracterizada por la proliferación y acumulación de células dendríticas, ocurre principalmente en niños y puede ser fatal si ocurre afectación orgánica. El manejo con vinblastina (V) prednisona (P) es el estándar de tratamiento para enfermedad multisistémica o de un sistema con órgano de riesgo.

**Objetivos:** Describir la experiencia de nuestro centro en el tratamiento de HCL.

**Materiales y Métodos:** Estudio retrospectivo y descriptivo que se realizó de enero del 2007 a enero del 2018. Los datos se obtuvieron de expedientes clínicos de pacientes del Servicio de Hematología Pediátrica con diagnóstico de HCL según los criterios de la Sociedad del Histiocito (SH) que requirieron tratamiento sistémico según su categoría de riesgo.

**Resultados:** Se incluyeron 9 pacientes, con una mediana de edad de 1 año (0.3-4.5), todos varones. Se diagnosticaron 5 pacientes con HCL con afectación de un sistema con involucro de sitio especial (55.5%) y 4 con HCL multisistémica (44.5%), de este grupo todos tuvieron afección a órgano de riesgo. Como tratamiento inicial, 8 pacientes (88.8%) recibieron V y P y 1 paciente (11.2%) recibió V Y P + metotrexate (MTX). Después de doce semanas de tratamiento se obtuvo una RC en cuatro pacientes (44.5%). De los pacientes que no alcanzaron RC, dos (22.2%) alcanzaron una respuesta parcial (RP), dos (22.2%) tuvieron enfermedad estable (EE) y uno (11.1%) con progresión de enfermedad (PE). Un paciente que había obtenido RC presentó una recaída temprana, éste y los cinco pacientes con RP, EE y PE requirieron esquemas de rescate por involucro de órgano de riesgo o sitio especial. El esquema de rescate más utilizado fue vincristina (VCR)+ citarabina (Ara-C)+ P en 5 pacientes, en 4 como primera línea de rescate y 1 paciente como segunda línea, de ellos tres obtuvieron RC. Todos se encuentran vivos con una

Organos afectados al diagnóstico	n	(%)
Hueso	6	(66.6)
Ganglios	3	(33.3)
Piel	2	(22.2)
Hígado	2	(22.2)
Bazo	2	(22.2)
Medula ósea	2	(22.2)
Pulmón	1	(11.1)

mediana de seguimiento de 21.8 meses (10-109).

**Conclusiones:** Cuatro de nueve pacientes alcanzaron RC, uno de ellos recayó tempranamente. El paciente que recayó y cinco pacientes con RP, EE y PE requirieron tratamiento de rescate. Cinco de los seis enfermos recibieron un esquema con Ara C + Vcr y P, logrando RC el 60% de ellos. Consideramos que este esquema de rescate es una alternativa eficaz y accesible para la mayoría de los centros, actualmente se encuentra en estudio por la Sociedad del Histiocito como manejo de primera línea en grupos de riesgo.

### SMN0011 Eosinofilia: causas y abordaje

Yadira Janet González Paredes,  
 Judy Alexandra Rojas Ruiz, Dulce

Tabla 1. Características de la población con diagnóstico de HCL. MS: multisistémica, US: unisistémica, VB: vinblastina, PD: prednisona, MTX: metotrexate, AraC: citarabina, RP: respuesta parcial, RC: respuesta completa, EE: enfermedad estable, PE: progresión de la enfermedad.

Paciente	Edad	Diagnostico	OR	Sitio especial	Inducción	Respuesta	Reinducción	Respuesta	1er Rescate	Respuesta	2da Línea	Respuesta	Edo. actual
1	6m	MS	Si	Maxilar inferior	VB+PD	RP	Si	EE	VCR+AraC+PD	RP			Refractario
2	11m	MS	Si		VB+PD	RP	Si	EE	VB+PD+MTX	EE	VCR+AraC+PD	RC	Vigilancia
3	3a 10m	US	No	Maxilar inferior	VB+PD	RP	Si	RP	VCR+AraC+PD	RC			Pendiente valorar respuesta
4	3a 6m	US		Esfenoides	VB+PD	RP	Si	PE	VCR+AraC+PD	RC			Vigilancia
5	3m	US		Maxilar superior	VB+PD	RP	Si	RC	VB+PD	RC			Mantenimiento
6	1a 3m	MS			VB+PD+MTX	RP	Si	RP	VCR+AraC+PD	RC			Vigilancia
7	4a 5m	US		Hueso Parietal	VB+PD	RC	No						Vigilancia
8	1a	US		Orbita	VB+PD	RP	Si	RC					Vigilancia
9	7m	MS			VB+PD	RP	Si	RC					Vigilancia



María Aguilar Olvera, Carolina Flor Cruz García, Luz Hermila González Figueroa, Tania Araceli Salazar Romero, Lourdes González Pedroza, Rogelio Alejandro Paredes Aguilera Instituto Nacional de Pediatría

**Introducción:** La eosinofilia, aumento del número de eosinófilos totales (valor normal 350-700/ $\mu$ l), es un hallazgo frecuente en Pediatría. La mayoría de los autores coinciden en considerarla por encima de 500 eosinófilos/ $\mu$ l. Se denomina eosinofilia leve cuando los valores están entre 500 y 1500 eosinófilos totales/ $\mu$ l, moderada entre 1500 y 5000, y grave por encima de 5000. Según el mecanismo fisiopatológico, podemos clasificarla en eosinofilia primaria, secundaria e idiopática. La primaria se debe a una expansión clonal de eosinófilos, como ocurre en las neoplasias hematológicas; la forma secundaria, la más frecuente, es la elevación de eosinófilos por trastornos alérgicos, parásitos o fármacos. La eosinofilia idiopática es aquella en la que no se logra encontrar una causa primaria o secundaria tras una evaluación exhaustiva

**Objetivos:** Conocer las principales causas de eosinofilia, evolución clínica y tratamiento

**Materiales y Métodos:** Estudio descriptivo y retrospectivo de pacientes con diagnóstico de eosinofilia tratados en el servicio de Hematología en el Instituto Nacional de Pediatría en el periodo 2005 al 2017

**Resultados:** Se incluyeron un total de 17 pacientes, 7 mujeres y 10 hombres, edad promedio del diagnóstico 8.6 años, cifra promedio de eosinófilos 15,334 (rango 1500-175,500). Se realiza abordaje diagnóstico encontrando 9 pacientes con causas infecciosas, 2 alérgicas, 5 síndrome hipereosinofílico y 1 con leucemia eosinofílica crónica. El tratamiento se dio en base a la causa. Actualmente 4 pa-

cientes finados, 2 en tratamiento y 11 con resolución del cuadro

**Conclusiones:** La principal causa de eosinofilia es la secundaria siendo la principal los parásitos, posteriormente la atopia, los trastornos eosinofílicos gastrointestinales y el uso de ciertos fármacos y en menor frecuencia las neoplásicas como lo observado en nuestros pacientes. En dos pacientes se demostró mutación del FIP1L1/PDGFR $\alpha$ /CHIC2 (Microdelección 4q12). La mayoría de las eosinofalias se resuelven al tratar las causas que las producen. La importancia del estudio de un paciente con eosinofilia radica en que debe realizarse de forma ordenada, empleando pruebas sencillas en una primera fase que permitirán un diagnóstico etiológico o al menos sugerir las pruebas necesarias para realizarlo.

#### SMN0012 Comparación de métodos para monitoreo de carga alélica de JAK2V617F en pacientes con síndrome mieloproliferativo en un laboratorio de referencia al noreste de México

Ana Cristina Gómez Galaviz, Sandra Iveth Mendoza Ibarra, María del Rosario Salazar Riojas, David Gómez Almaguer, Luis Javier Marfil Rivera

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

**Introducción:** La mutación JAK2V617F está presente en síndromes mieloproliferativos (SMP) como policitemia vera (PV), trombocitosis esencial (TE) y mielofibrosis (MF). La carga alélica (CA) de JAK2V617F influye en las manifestaciones clínicas de la enfermedad. Una CA de JAK2V617F superior al 50% identifica pacientes con mayor riesgo trombótico, tanto en TE como en PV. Por el contrario, una CA baja se

correlaciona con una supervivencia más corta y libre de leucemia en MF. Como resultado, la determinación de la carga de la mutación se ha convertido en un diagnóstico estándar en la mayoría de los laboratorios moleculares, aunque los criterios de la OMS no especifican método o un valor de corte para el diagnóstico de un SMP. Para realizar el diagnóstico y monitoreo de los SMP, es necesario evaluar éstos métodos que permitan cuantificar la CA. En los últimos años se ha extendido el uso de técnicas moleculares como secuenciación y PCR cuantitativa en tiempo-real específica de alelo (q-PCR) siendo ésta última la que ha tenido mayores valores de especificidad y sensibilidad.

**Objetivos:** El objetivo de este estudio fue comparar métodos moleculares para analizar la CA de JAK2V617F en pacientes con SMP.

**Materiales y Métodos:** Se incluyeron 3 pacientes del Hospital Universitario Dr. José Eleuterio González con diagnóstico de SMP, los cuales fueron monitoreados para CA por q-PCR y PCR-secuenciación. Para cuantificar la CA por q-PCR se obtuvo ADN a partir de sangre periférica y se utilizó el kit RGQ (Qiagen, Hilden, Germany) según instrucciones del fabricante. Para realizar el análisis de PCR-secuenciación se obtuvo plasma y se midió la CA según fabricante (Roche, EEUU). La CA de JAK2V617F se obtuvo usando la siguiente fórmula:  $JAK2V617F (\%) = \frac{\text{copias mutadas}}{\text{copias mutadas} + \text{copias wt}} \times 100$ .

**Resultados:** En el paciente 1 se observa por el método de PCR-secuenciación, valores no detectados a diferencia de la PCR-Tiempo real. En los pacientes 2 y 3 los valores son similares entre los dos métodos.

**Conclusiones:** Se realizó el seguimiento de CA de JAK2V617F de 3 pacientes con SMP bajo tratamiento con ruxolitinib con dos métodos moleculares: qPCR-tiempo real y

Paciente	Diagnóstico	Fecha	%CA qPCR-Tiempo real	%CA IVB/Secuenciación
1	Trombocitosis esencial	NOV-13	36.99	NT
		FEB-14	5.35	NT
		AGO-14	4.37	NT
		SEP-16	6.65	ND
		ABR-17*	0.61	ND
2	Trombocitosis esencial	SEP-17	2.26	20.09
		SEP-16	31.95	52.97
		ABR-17	45.33	46.21
3	Mielofibrosis	NOV-17	52.69	50.13
		FEB-17	58.47	56.89
		MAR-17	58.17	NT
		JUL-17	41.70	57.71

PCR-secuenciación. La %CA qPCR-tiempo real mostró ser más sensible.

### SMN0013 Reclasificación de la trombocitemia esencial de acuerdo a los criterios OMS 2016: impacto pronóstico en población mexicana

Antonio Olivas Martínez, Olga Verónica Barrales Benítez, Daniel Montante Montes de Oca, Diana Elodia Aguilar León, Jesús Delgado De la Mora, Ricardo Terrazas Marín, Elena Juventina Tuna Aguilar Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán

**Introducción:** La trombocitemia esencial (TE) es una neoplasia mieloproliferativa crónica (NMPC) que se caracteriza principalmente por trombocitosis. En el año 2016, la Organización Mundial de la Salud (OMS) modificó los criterios diagnósticos de las NMPC, dándole mayor importancia al resultado de la biopsia de hueso. Con los nuevos criterios, algunos casos de TE ahora corresponden a mielofibrosis primaria (MFP), una entidad de pronóstico diferente.

**Objetivos:** Clasificar los casos de trombocitemia esencial de un centro de referencia de la Ciudad de México, de acuerdo a los nuevos criterios diagnósticos de la OMS, y comparar los principales desenlaces respecto a esta reclasificación.

**Materiales y Métodos:** Se conformó una cohorte retrospectiva utilizando los expedientes de pacientes con diagnóstico de trombocitemia esencial en el periodo enero de 2000 a diciembre de 2016, procedentes del archivo clínico y de la clínica de NMPC. Cada caso se reclasificó de acuerdo a los criterios de la OMS del 2016. Mediante prueba de log-rank se comparó trombosis, sangrado, transformación a leucemia mieloide aguda (LMA) y supervivencia global entre los grupos de TE y MFP (incluyendo prefibrótica y evidente en un mismo grupo).

**Resultados:** Se incluyeron 90 pacientes, que al reclasificarse, 35 (38.9%) permanecieron como TE, 29 (32.2%) correspondieron a MFP, 8 (8.9%) a policitemia vera (PV) y 18 (20.0%) no se pudieron reclasificar (NR). De las MFP, 16 (55.2%) fueron prefibróticas, 8 (27.6%) evidentes, y 5 (5.6%) no contaban con tinción de reticulina. La mutación JAK2 V617F estuvo presente en 34.8% de las TE, 61.9% de las MFP, 87.5% de las PV y 33.3% de los NR. No se encontró diferencia estadística significativa entre las variables al diagnóstico ni en el seguimiento entre los grupos de TE y MFP. A 15 años, los porcentajes de trombosis, sangrado, transformación a LMA y mortalidad fueron 41.0%, 7.4%, 0% y 54.5% para TE, y 55.3%,

30.5%, 27.3% y 27.3% para MFP, respectivamente (Figuras 1 y 2).

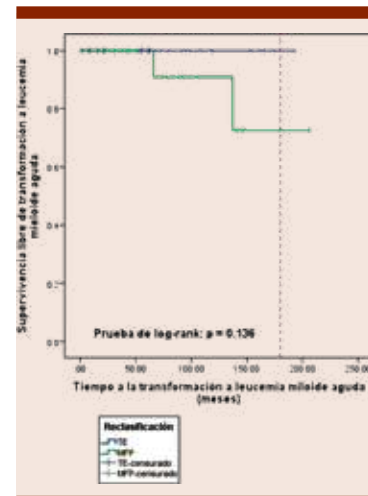


Figura 1. Transformación a leucemia mieloide aguda en los grupos de TE y MFP.

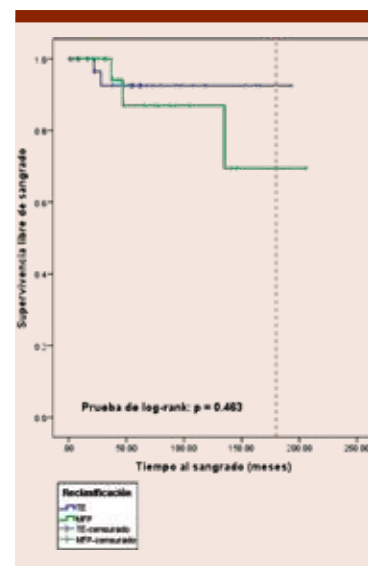


Figura 2. Sangrado durante el seguimiento en los grupos de TE y MFP.

**Conclusiones:** Los nuevos criterios de la OMS 2016 consideran como MFP prefibrótica o evidente muchos casos anteriormente clasificados como TE; si bien el tratamiento es el mismo, el im-

pacto pronóstico es diferente. En nuestra cohorte, el grupo de MFP tuvo en mayor trombosis, sangrado y transformación a LMA que el

de TE; sin embargo, estos hallazgos no alcanzaron significancia estadística. Queda por discernir si estos nuevos casos de MFP con

trombocitosis son realmente primarios o una fase evolutiva más avanzada de una TE que no se diagnosticó previamente.

## TRASPLANTE DE CÉLULAS PROGENITORAS HEMATOPOYÉTICAS

### PRESENTACIÓN ORAL

#### TCP0010 Trasplante haploidéntico con ciclofosfamida post-trasplante como profilaxis para enfermedad de injerto contra hospedero, en pacientes pediátricos con enfermedades hematológicas malignas. Reporte de una serie de casos

Gerardo López Hernández, Alberto Olaya Vargas, Martín Pérez García, Nideshda Ramírez Uribe, Ángeles Del Campo Martínez  
Unidad de Trasplante de Médula Ósea, Instituto Nacional de Pediatría

**Introducción:** El trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH) es utilizado en pacientes pediátricos con leucemia aguda, posterior a una recaída a médula ósea, o en primera remisión, pero con enfermedad de riesgo alto. En el 75% de los casos, no se cuenta con un donador emparentado compatible y no siempre es posible contar con un donador no emparentado compatible o unidad de sangre de cordón umbilical. Por lo tanto, emplear donadores alternativos haploidénticos de progenitores hematopoyéticos (PH) cada vez es más frecuente.

**Objetivos:** El propósito de este reporte, es el dar a conocer los resultados de TPH con ciclofosfamida post-trasplante (CyPT), en población pediátrica, que carece

de un donador HLA compatible emparentado.

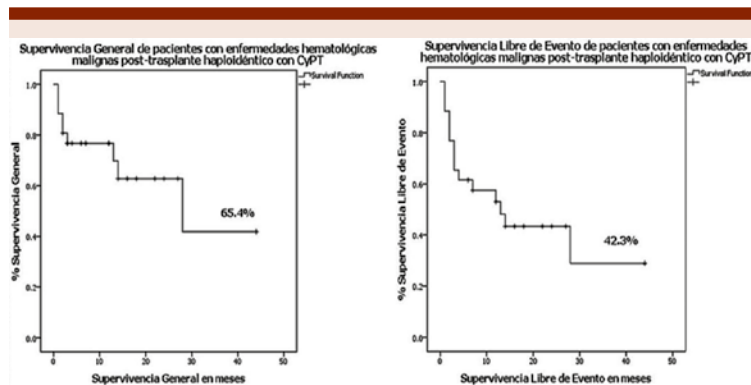
**Materiales y Métodos:** Se revisó retrospectivamente 27 pacientes <18 años, con diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda (LLA) 18 pacientes y leucemia mieloblástica aguda (LMA) 9 pacientes, a quienes se les realizó un trasplante haploidéntico con la administración de ciclofosfamida post-trasplante (CyPT). El detalle de la serie de casos se describe en el **Cuadro 1**. El esquema de

acondicionamiento pre-trasplante y la profilaxis contra enfermedad de injerto vs hospedero, es el descrito por el grupo en Johns Hopkins.

**Resultados:** El 51.6% de los pacientes presentaron injerto sostenido. La supervivencia general fue del 65.4% y la supervivencia libre de evento fue del 42.3% a 40 meses, estas se presentan en la **Figura 1**. La falla de injerto fue mayor en los casos de médula ósea (MO) como fuente de PH, mientras que

**Cuadro 1.** Pacientes, donadores, características de la cosecha de PH

<b>No de pacientes periodo 2013-2016</b>	27
<b>Genero (masculino/femenino)</b>	18/9
<b>Edad (mediana) rango</b>	8 años (1-18 años)
<b>Diagnóstico</b>	
Leucemia linfoblástica aguda	18
Leucemia mieloblástica aguda	9
<b>Estado de la enfermedad</b>	
CR1	8
CR2	16
CR3	2
CR4	1
<b>Donador</b>	
Madre	17
Padre	8
Hermano o hermana	2
<b>Fuente de PH</b>	
Sangre periférica	20
Médula ósea	7
<b>Dosis celular CD34+/Kg</b>	5x10E6/Kg (1.27-22.6)



**Figura 1.** Supervivencia general y supervivencia libre de evento.

la recaída post-trasplante y EICH aguda grado III-IV, se presentó con mayor frecuencia en el grupo de sangre periférica (SP). Cuatro de 14 pacientes (28.5%), que mantuvieron injerto, presentaron MRT. La falla de injerto fue mayor en los casos de MO (85.7%) como fuente de CPH. Nueve de los 13 (70%) pacientes que presentaron injerto (LLA=5, LMA=4), de fuente SP, presentaron EICHa grado III-IV. Cuatro de catorce pacientes (28.5%) que mantuvieron injerto, presentaron muerte relacionada a trasplante, en todos los casos, la causa fue por diversos procesos infecciosos. Los resultados obtenidos resultan semejantes a los previamente publicados en la bibliografía.

**Conclusiones:** El TPH haploidéntico con CyPT, es una opción terapéutica factible en pacientes pediátricos con enfermedades hematológicas malignas y requieran de un trasplante de PH y no cuenten con donador emparentado HLA compatible.

#### **TCP0018 Expresión del receptor NKG2D en pacientes con trasplante de células progenitoras hematopoyéticas**

Wendy Guadalupe Vázquez González,<sup>1</sup> Esteffy Rosales Hortiales,<sup>1</sup> María Margarita Contreras Serratos,<sup>2</sup> Martha Leticia González Bautista,<sup>2</sup> Marco Alejandro Jiménez Ochoa,<sup>2</sup>

Martha Esthela Pérez Rodríguez<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Unidad Médica de Investigación en Inmunología, UMAE Hospital de Pediatría, CMN Siglo XXI; <sup>2</sup> Unidad de Trasplante de Células Progenitoras Hematopoyéticas, Servicio de Hematología UMAE Hospital de Especialidades CMN Siglo XXI

**Introducción:** El trasplante de células progenitoras hematopoyéticas (TCPH) es un tratamiento de consolidación para pacientes con leucemia de alto riesgo. El TCPH es considerado como un tratamiento con opción curativa porque el sistema inmunológico proveniente del donador reconoce y elimina células de leucemia residual. Sin embargo, este sistema inmunológico también origina el desarrollo de enfermedad injerto contra hospedero (EICH). La EICH se debe a la respuesta inmunológica de linfocitos NK y T CD8+ contra el tejido del hospedero. NKG2D es un receptor con funciones esenciales para la activación de linfocitos NK y TCD8+. Hasta el momento, se desconoce si la expresión del receptor NKG2D, así como la activación de células NK y se asocia con el desarrollo de EICH, recaída y sobrevida posterior al TCPH.

**Objetivos:** Identificar si la expresión NKG2D determina la función citotóxica de células NK y esto se asocia con el desarrollo de EICH,

recaída, así como sobrevida posterior al TCPH.

**Materiales y Métodos:** Se colectaron muestras de sangre de 15 donadores, así como 15 pacientes con TCPH a 70, 140 días postrasplante y al momento de recaída o desarrollo de EICH. Se determinó la capacidad citotóxica de células NK, así como la expresión del receptor NKG2D en células NK CD56brightCD16dim y CD56dimCD16bright mediante citometría de flujo.

**Resultados:** A 70 días postrasplante la expresión del receptor NKG2D en células CD56brightCD16dim es mayor en los pacientes que en los donadores (MFI 683 y MFI 1032, respectivamente), mientras que en CD56dimCD16bright la expresión de NKG2D es muy similar entre pacientes y donadores. Sin embargo, a 140 días postrasplante la expresión de NKG2D tanto en CD56brightCD16dim como en CD56dimCD16bright es similar entre pacientes y donadores. En pacientes con recaída postrasplante, la expresión de NKG2D es prácticamente nula (MFI 50). En pacientes con EICH, la expresión de NKG2D es mayor que en pacientes sin EICH ( $p=0.004$ ). Además, en pacientes con EICH la función citotóxica de células NK es mayor que en pacientes que no presentan EICH ( $p=0.001$ ).

**Conclusiones:** La expresión de NKG2D en células NK CD56brightCD16dim aumenta dentro de periodos cortos postrasplante probablemente como consecuencia del microambiente proinflamatorio provocado por la administración de los esquemas de acondicionamiento. En pacientes con EICH, la sobreexpresión del receptor NKG2D correlaciona con mayor capacidad citotóxica de células NK. Sin embargo, una disminución exacerbada en la expresión de NKG2D pudiera estar asociada a la recaída postrasplante.



## PRESENTACIÓN EN CARTEL

**TCP0001 Experiencia del Programa de Trasplantes de Células Progenitoras Hematopoyéticas del INCMNSZ con la afiliación al Seguro Popular**

Mónica Magdalena Rivera Franco, Eucario León Rodríguez Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán

**Introducción:** El trasplante de células progenitoras hematopoyéticas (TCPH) fue incluido en el catálogo del Seguro Popular (SP) a partir del 2011 y nuestro Instituto se afilió en el 2015. Previo a esta afiliación, el costo del TCPH era cubierto por subsidio institucional de acuerdo a un nivel socioeconómico asignado a los pacientes y los medicamentos eran subsidiados por la asociación "Unidos...Asociación Pro Trasplante de Médula Ósea". De acuerdo a los costos reales publicados por nuestro grupo (Int J Hematol. 2017; 106(4): 573-580), \$234,592 y \$352,418 MXN para auto y alo TCPH, respectivamente, "Unidos" (J Glob Oncol. 2018; 4: 1-8) cubría 40% del total y del 60% restante, aproximadamente la tercera parte correspondía al pago realizado por los pacientes en base al subsidio institucional.

**Objetivos:** Describir la experiencia del Programa de TCPH en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán a partir de la afiliación al SP.

**Materiales y Métodos:** Análisis prospectivo de 57 pacientes consecutivos afiliados al Seguro Popular sometidos a TCPH en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán (INCMNSZ) de julio del 2015 a octubre del 2017.

**Resultados:** Veintitrés (40%) pacientes se sometieron a TCPH alogénico

y 34 pacientes (60%) se sometieron a TCPH autólogo (tándem en 8), con un total de 65 trasplantes realizados. La mediana de edad de todos los pacientes fue de 36 años y la mayoría eran hombres (n=32, 56%). La supervivencia libre de recaída a un año fue 79% y 52%, en TCPH autólogo y alogénico, respectivamente; y la supervivencia global a 1 año, fue 93% y 64%, en TCPH autólogo y alogénico, respectivamente. La mortalidad relacionada al TCPH (MRT) a los 30 días fue de 3% y 4% para autólogo y alogénico, respectivamente. La MRT a 1 año en alo TCPH fue 17%. Al comparar la MRT antes y después de la afiliación al SP, demostramos que no hubo diferencias.

**Conclusiones:** Pese a que el SP ha eliminado gastos sustanciales generados por el TCPH (procedimiento y hospitalización) que eran subsidiados anteriormente de forma parcial por nuestra Institución, aún presenta deficiencias que deben ser resueltas para poder conseguir una cobertura universal en salud: la cobertura de tratamiento post TCPH (inmunosupresión), búsqueda de donadores no relacionados y acceso a otros derechohabientes que experimentan largos tiempos de espera en otras Instituciones. Es importante que otros centros presenten su experiencia para poder comparar los resultados a nivel nacional.

**TCP0002 Experiencia de trasplante de progenitores hematopoyéticos en Hospital San Javier, ¿es necesario comenzar con autólogos?**

Manuel Solano Genesta,<sup>1</sup> Ana Jaqueline Bañuelos Ávila,<sup>1</sup> Enrique Rico Curiel,<sup>1</sup> Francisco Javier Rubio Macías,<sup>1</sup> Mauricio Dávila Caci-

que,<sup>1</sup> Mariana Piña Duarte,<sup>2</sup> Carlos José Zuloaga Fernández del Valle,<sup>1</sup> Alejandro González Ojeda,<sup>2</sup> Luis Alberto García González,<sup>1</sup> María Alejandra Gil Vargas,<sup>2</sup> Ana Olivia Cortés Flores<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Hospital San Javier; <sup>2</sup> Unidad de Investigación Biomédica, Centro Médico Nacional de Occidente

**Introducción:** El trasplante de progenitores hematopoyéticos es una realidad en nuestro país desde hace más de 2 décadas en diversos centros del país como ha sido reportado ampliamente en diversas publicaciones.

**Objetivos:** Se analizan la casuística de pacientes que han sido sometidos a trasplante de progenitores hematopoyéticos en el Hospital San Javier de la ciudad de Guadalajara. Desde el periodo de febrero de 2013 que se inició el programa de trasplantes.

**Materiales y Métodos:** Analizamos los pacientes con trasplante autólogo y alogénico sometidos a trasplante, evaluamos, edad, sexo, diagnóstico, tipo de trasplante, células cosechadas, días para el prendimiento de plaquetas y neutrófilos, se mencionan con rangos y mediana estos valores.

**Resultados:** Obtuvimos 16 pacientes trasplantados, 8 trasplantes autólogos y 8 trasplantes alogénicos (2 de estos haploideénticos), Los pacientes que fueron sometidos a trasplante autólogo presentaron los siguientes diagnósticos mieloma múltiple (5), linfoma Hodgkin (1), linfoma no Hodgkin (1) y amiloidosis primaria (1) y los pacientes con trasplante alogénico con leucemia mieloide aguda (5), anemia aplásica (1), linfoma no Hodgkin (1), mielofibrosis (1). Las cosechas fueron en un rango de 1-6.45 X 10<sup>6</sup> CD34 con mediana de 3.35 X 10<sup>6</sup> CD34, El

prendimiento de neutrófilos fue de 9-21 días con mediana de 11 días y el prendimiento de plaquetas 10-62 días con mediana de 12, importante mencionar que 1 paciente con trasplante alogénico presentó falla primaria a plaquetas. En relación al origen de las células la mediana de cosecha, prendimiento de neutrófilos y prendimiento de plaquetas en autólogo fueron: 2.5 (1-6) X106 CD34, 11 (9-18) días y 13 (10-25) días y alogénico 4.15 (1.5-6.45) X106CD34, 10 (10-21) días y 10.5 (10-62) días respectivamente. Es importante mencionar que el primer trasplante aquí reportado en febrero de 2013, fue de origen alogénico en una paciente con leucemia mieloide aguda, en recaída post-trasplante que se encuentra viva en remisión.

**Conclusiones:** Encontramos que en un centro joven (5 años) es posible replicar lo reportado en la literatura en relación a prendimiento de neutrófilos, plaquetas y cosechas aceptables. Es de gran importancia que el primer trasplante realizado en nuestro centro fue de origen alogénico. Por lo que si se cuenta con los recursos humanos y técnicos necesarios se debe ofrecer esta terapia a los pacientes que así lo requieran y sin esperar a completar un cierto número de trasplantes alogénicos.

#### TCP0004 Incidencia de cistitis hemorrágica en pacientes que reciben un trasplante haploidéntico con acondicionamiento ambulatorio

César Homero Gutierrez Aguirre, Alain Palomares Leal, Perla Rocío Colunga Pedraza, Andrés Gómez De León, José Carlos Jaime Pérez, Olga Graciela Cantú Rodríguez, Luz Del Carmen Tarín Arzaga, Óscar González Llano, Consuelo Mancias Guerra, David Gómez Almaguer  
 Universidad Autónoma de Nuevo León, Servicio de Hematología del Hospital Universitario Dr. José Eleuterio González, Monterrey, México

**Introducción:** El trasplante haploidéntico (Haplo-HSCT) es una alternativa terapéutica para pacientes que requieren de un alo-trasplante y carecen de donador HLA-idéntico. La cistitis hemorrágica (CH), complicación frecuente del Haplo-HSCT, tiene una incidencia del 10-70%, es un proceso inflamatorio de la vejiga caracterizado por hematuria, disuria, síntomas urinarios irritativos, y falla renal por hidronefrosis. Su etiología se ha atribuido al uso de agentes alquilantes (ciclofosfamida o busulfán), enfermedad injerto contra huésped y virus BK (VKB). El VKB se encuentra en el epitelio uretral de hasta el 94% de adultos sanos sin causar sintomatología, en inmunosuprimidos su replicación aumenta, causando CH. El tratamiento incluye hidratación, quinolonas y cidofovir, cistoclisia e incluso cistotomía.

**Objetivos:** El objetivo del presente estudio fue conocer la incidencia y evolución de CH en pacientes con Haplo-HSCT de nuestro centro.

**Materiales y Métodos:** Se analizaron retrospectivamente los expedientes clínicos de todos los pacientes que recibieron Haplo-HSCT ambulatorio de enero 2012 a noviembre 2017. Se clasificó la CH en: grado I: hematuria microscópica, grado II: hematuria macroscópica, grado III hematuria con coágulos y grado IV: hematuria con coágulos y obstrucción de vía urinaria.

**Resultados:** Se incluyeron 111 pacientes con Haplo-HSCT, 70 hombres y 41 mujeres con mediana de edad de 18 años (1-63). Se observó CH en 26(23.4%) pacientes, 16 hombres y 10 mujeres con medianas de edad, de células CD34+ infundidas, de recuperación mieloide y plaquetaria de 17.5 años (3-61), 7.7x106 células (3-20), de 16 días (11-25) y de 18 días (11-30) respectivamente. La CH se clasificó como grado II en 20, grado III en 2 y grado IV en 4 pacientes. La mediana de inicio fue 30 días (6 -149) post

trasplante, con mediana de duración de 23.5 días (4-80). En 9 pacientes se detectó VKB y en 2 citomegalovirus, ambos por PCR. Ochenta y cinco pacientes (54 hombres y 31 mujeres) no presentaron CH, este grupo tenía una mediana de edad, de células CD34+ infundidas, de recuperación mieloide y plaquetaria de 18 años (1-63), 9.4x106 células (1-20), de 17 días (8-35) y de 16 días (11-40) respectivamente. La mortalidad para pacientes con CH fue de 46% (12/26), dos debido a la CH, mientras que en los que no la presentaron fue de 33% (28/85) (p=0.5).

**Conclusiones:** La incidencia de CH fue 23%, menor a la publicada en la literatura. No se encontró correlación entre CH y sexo, edad, células CD34+ trasfundidas, recuperación hematológica, diagnóstico ni injerto contra huésped.

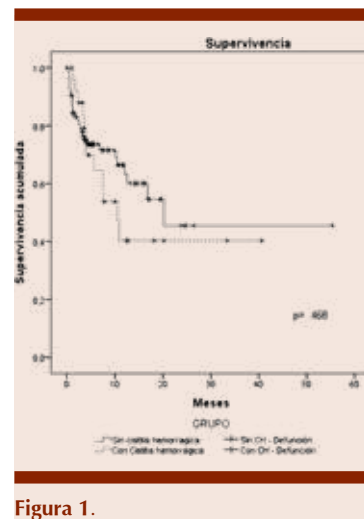


Figura 1.

#### TCP0005 Impacto del nivel socioeconómico en las complicaciones del trasplante hematopoyético

Emmanuel Bugarin Estrada, Perla Rocío Colunga Pedraza, Andrés Gómez De León, Guillermo Sotomayor Duque, Paola Santana Hernández, Luis Gerardo Cruz Gómez, David Gómez Almaguer

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

**Introducción:** El trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH) es una opción terapéutica para los pacientes con enfermedad hematólogica; sin embargo, los altos costos limitan su accesibilidad. Desde 2012, en nuestro centro se implementó un programa ambulatorio de TPH para reducir costos, favoreciendo la atención a pacientes de distintas procedencias y estratos sociales. El seguimiento postrasplante, incluyendo consultas, estudios y medicamentos conlleva un gasto

económico que ocasionalmente los pacientes no pueden solventar, pudiendo repercutir sobre su evolución clínica.

**Objetivos:** Determinar el impacto del nivel socioeconómico (NSE) en pacientes postrasplantados sobre la presencia de complicaciones relacionadas al TPH.

**Materiales y Métodos:** De agosto 2017 a enero 2018 se reclutaron pacientes adultos trasplantados en el Hospital Universitario José E. González durante los 10 años previos que continuaran activos en la consulta de seguimiento. Se les aplicó una encuesta antes de la consulta para determinar sus características demográficas, geográficas y NSE.

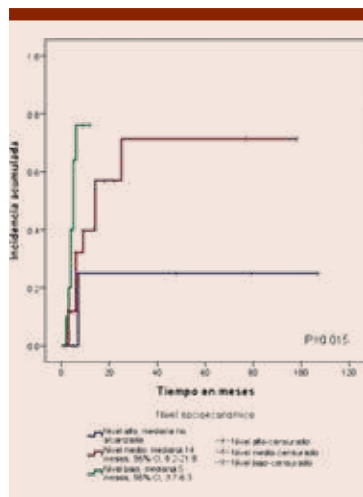
Se excluyeron aquellos pacientes menores de edad al momento de la encuesta, con más de un TPH, o hayan rechazado participar en el estudio. Se recolectaron los datos clínicos relacionados al trasplante y al seguimiento.

**Resultados:** Se incluyeron 50 pacientes, 28 mujeres (56%), con mediana de edad al trasplante de 38 años (16-66). La mayoría eran foráneos (72%), 12% vivía en localidades rurales y 64% contaba con seguro popular. Dieciséis pacientes recibieron trasplante autólogo (32%), 22 alogénico idéntico (44%) y 12 haploidéntico (24%); 90% inició de forma ambulatoria y 46% continuó así hasta el prendimiento.

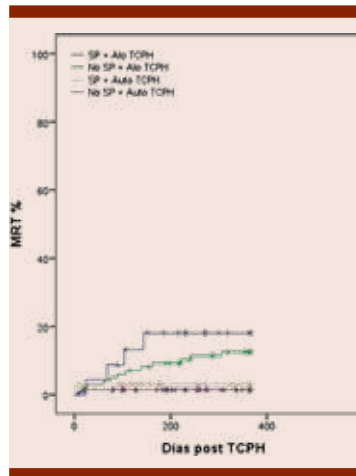
	TODOS		NSE Alto		NSE Medio		NSE Bajo		P
	N, mediana	%, (rango)	N, mediana	%, (rango)	N, mediana	%, (rango)	N, mediana	%, (rango)	
Mediana de edad del paciente al trasplante, años (rango)	38	(16-66)	41.5	(22-66)	34.5	(16-66)	42.5	(17-62)	0.585
Tipo de trasplante									0.186
Autólogo	16	32.0%	1	16.7%	12	40.0%	3	21.4%	
Alogénico idéntico	22	44.0%	5	83.3%	10	33.3%	7	50.0%	
Haploidéntico	12	24.0%	0	0.0%	8	26.7%	4	28.6%	
Sitio de origen del paciente									0.575
Foráneo (>20km)	36	72.0%	5	83.3%	20	66.7%	11	78.6%	
Local (<20km)	14	28.0%	1	16.7%	10	33.3%	3	21.4%	
Tipo de población									0.005
Urbana	44	88.0%	6	100.0%	29	96.7%	9	64.3%	
Rural	6	12.0%	0	0.0%	1	3.3%	5	35.7%	
Financiamiento del trasplante									0.001
Seguro Popular	30	60.0%	0	0.0%	16	53.3%	14	100.0%	
Recursos propios	15	30.0%	5	83.3%	10	33.3%	0	0.0%	
Convenio	5	10.0%	1	16.7%	4	13.3%	0	0.0%	
ECOG									0.127
0	12	24.0%	0	0.0%	6	23.1%	6	42.9%	
1	20	40.0%	3	100.0%	11	42.3%	6	42.9%	
2	10	20.0%	0	0.0%	9	34.6%	1	7.1%	
3	1	2.0%	0	0.0%	0	0.0%	1	7.1%	
Perdidos	7	14.0%	3		4		0		
Disease Risk Index									0.442
Benigno	6	12.0%	0	0.0%	4	13.3%	2	14.3%	
Bajo	4	8.0%	1	16.7%	1	3.3%	2	14.3%	
Intermedio	30	60.0%	4	66.7%	16	53.3%	10	71.4%	
Alto	9	18.0%	1	16.7%	8	26.7%	0	0.0%	
Muy alto	1	2.0%	0	0.0%	1	3.3%	0	0.0%	
Forma de acondicionamiento									0.216
Ambulatorio	45	90.0%	6	100.0%	28	93.3%	11	78.6%	
Hospitalizado	5	10.0%	0	0.0%	2	6.7%	3	21.4%	
Intensidad de acondicionamiento									0.228
No mieloablatoivo o RIC	17	34.0%	1	16.7%	13	43.3%	3	21.4%	
Mieloablatoivo	33	66.0%	5	83.3%	17	56.7%	11	78.6%	
Mediana de seguimiento, meses (rango)	13.5	(1-107)	28	(4-107)	13	(1-98)	14	(1-48)	0.773

Los diagnósticos más frecuentes fueron leucemias agudas, linfomas y mieloma múltiple (28, 24 y 20%, respectivamente). La mediana de seguimiento fue 13.5 meses (1-107). Los pacientes se clasificaron por NSE; seis tenían nivel alto (12%), 30 intermedio (60%) y 14 bajo (28%). Excluyendo el estado de citomegalovirus, no hubo diferencia estadísticamente significativa (DES) en las características clínicas pretrasplante. Los pacientes con NSE alto tuvieron menos incidencia de infecciones y hospitalizaciones al día 100 (33 y 50%, respectivamente), mayor mucositis (66.7%) y menor supervivencia libre de recaída a un año (55.6%), sin DES. La incidencia acumulada de EICH crónico a 2 años en pacientes con TPH alogénico fue mayor en el grupo de NSE bajo,  $p=0.015$ .

**Conclusiones:** Con excepción del EICH crónico, no hubo diferencia significativa en la aparición de otras complicaciones postrasplante o recaídas. La falta de recursos que garanticen el consumo adecuado de medicamentos profilácticos para EICH en pacientes con TPH alogénico puede explicar el riesgo elevado



**Figura 1.** Incidencia de EICH crónico en trasplante alogénico idéntico y haploidéntico.



**Figura 2.**

de esta enfermedad en pacientes con NSE bajo.

### TCP0006 Evaluación de la eficacia del programa de trasplante de progenitores hematopoyéticos en un hospital universitario del noreste de México

Lorena del Carmen Salazar Cavazos, José Carlos Jaime Pérez, Patrizia Elva Aguilar Calderón, José Luis Herrera Garza, Luis Javier Marfil Rivera, David Gómez Almaguer Hospital Universitario Dr. José Eleuterio González, Servicio de Hematología

**Introducción:** El trasplante de células madre hematopoyéticas (TCH) se emplea como tratamiento de enfermedades hematológicas severas en las que no hay agentes farmacológicos efectivos o estos han dejado de serlo. Las células madre hematopoyéticas utilizadas para el trasplante pueden provenir del receptor (trasplante autólogo), de un donante HLA idéntico (trasplante alogénico) o parcialmente relacionado (haploidéntico). El uso de esquemas de condicionamiento de intensidad reducida (RIC), por sus siglas en inglés) ha favorecido el au-

mento de los trasplantes en México. Los RIC logran resultados favorables en pacientes con neoplasias hematológicas en estadios avanzados y en pacientes con comorbilidades significativas.

**Objetivos:** El objetivo de este estudio es evaluar la eficacia del TCH, así como las complicaciones más frecuentes que ponen en riesgo la vida, las tasas de recuperación hematopoyética, y las tasas de supervivencia, recaída y rechazo.

**Materiales y Métodos:** Se analizaron retrospectivamente los registros clínicos y electrónicos de pacientes mayores de 16 años que recibieron un TCH durante agosto de 2013 a julio de 2017. Los pacientes recibieron un esquema de RIC, la fuente de células madre fue de sangre periférica, en un entorno ambulatorio. El método de Kaplan-Meier se empleó para estimar la supervivencia general (SG) y los factores de riesgo asociados a la misma se analizaron empleando el modelo de regresión de Cox.

**Resultados:** Un total de 217 pacientes fueron incluidos en el estudio. 78 (35,9%) recibieron un trasplante alogénico HLA idéntico, 56 (25,8%) uno haploidéntico y 83 (38,2%) un trasplante autólogo. La supervivencia global (SG) a 2 años fue de 61.0% para los alo-TCH, 44.8% para el grupo haplo-TCH y 78.0% en el auto-TCH ( $P < 0.001$ ). Las variables con tasa de riesgo (HR) estadísticamente significativa para la supervivencia en el grupo de trasplantes HLA idénticos fueron la fiebre y neutropenia (2.42), transfusiones (3.60) y las infecciones (4.10) post trasplante. En el grupo de trasplantes haploidénticos una dosis de células  $CD34+ < 5.0 \times 10^6$  se asoció a un incremento de riesgo de mortalidad y en el grupo de auto-trasplantes no se encontraron factores de riesgo estadísticamente significativos. El grupo de trasplante haploidéntico tuvo un



	Alogénico HLA idéntico (n=78)	Haploidéntico (n=58)	Autólogo (n=73)	p
Edad (rango)	41.5 (16-66)	29 (16-64)	45 (18-67)	<0.0001
Género				
Masculino	43 (55.1)	38 (67.9)	46 (55.4)	0.258
Femenino	35 (44.9)	18 (32.1)	37 (44.6)	0.258
CD34+cells (x 10 <sup>6</sup> /kg), mediana(range)	6 (0.80-11)	7(2.3-19)	3.7(0.38-24)	<0.0001
Recuperación				
Mieloide (mediana, días)	16 (10- 27)	15(11-56)	15 (9-34)	0.157
Plaquetario (mediana, días)	13.5(10-35)	16 (9-56)	13.5 (10-36)	0.003
Complicaciones (%)				
Fiebre y neutropenia	36 (46.2)	51 (91.1)	22 (26.5)	<0.0001
Infecuciones/shock séptico	39 (50)	36 (64.3)	24 (28.9)	<0.0001
Transfusiones	50 (64.1)	44 (78.6)	43 (51.8)	0.006
Mucositis (I-IV)	29 (37.1)	15 (26.8)	16 (19.3)	0.039
CMV PCR (+)	8 (10.3)	10 (17.9)	2 (2.4)	0.008
EICH agudo	22 (28.2)	21 (37.5)	0 (0.0)	0.256
EICH crónico	22 (28.2)	10 (17.9)	0 (0.0)	0.166
Recaída (%)	22 (28.2)	16 (28.6)	18 (21.7)	0.551
Falla de injerto (%)	7 (9.0)	4 (7.1)	0 (0.0)	0.025
Progresión (%)	0 (0.0)	1 (1.8)	5 (6.0)	0.058
No. de muertes	22 (28.2)	22 (39.3)	7 (8.4)	<0001

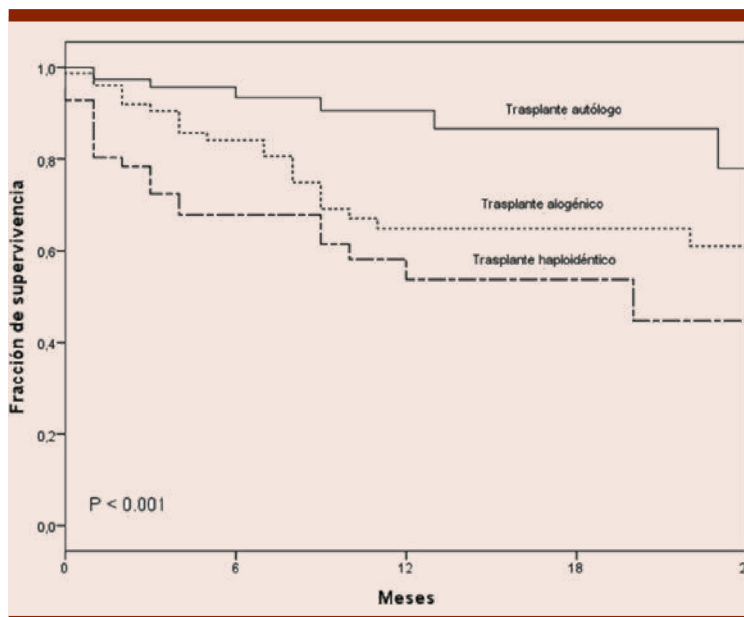


Figura 1.

período más largo de recuperación plaquetaria, episodios mayores de fiebre y neutropenia e infecciones y mayor necesidad de transfusiones de glóbulos rojos y plaquetas en el período posterior al trasplante.

**Conclusiones:** El TCH fue más eficaz en el grupo autólogo, con mayor tasa de SG a dos años y menos complicaciones asociadas al trasplante que los grupos alogénico y haploidéntico.

**TCP0007 Ineficacia de rituximab como terapia post-trasplante autólogo en la prevención de recaídas en pacientes con esclerosis múltiple**

Guillermo José Ruiz Argüelles,<sup>1</sup> Gisela B Gómez Cruz,<sup>1</sup> Juan Carlos Olivares Gazca,<sup>2</sup> Andrés León Peña,<sup>1</sup> Guillermo J Ruiz Delgado<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Centro de Hematología y Medicina Interna de Puebla; Benemérita Universidad Autónoma de Puebla; <sup>2</sup> Centro de Hematología y Medicina Interna de Puebla; Universidad Popular Autónoma del Estado de Puebla

**Introducción:** Con el fin de reprogramar el sistema inmunitario, los pacientes con esclerosis múltiple (EM) han sido sometidos a trasplante autólogo a través del “método mexicano”. Los resultados del programa han sido favorables en términos de factibilidad, eficacia y seguridad, sin embargo, el papel de otros agentes terapéuticos adyuvantes al trasplante autólogo en EM está por determinarse.

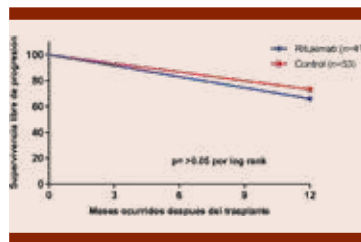
**Objetivos:** Demostrar que el uso de rituximab no es eficiente como terapia post-trasplante autólogo para la prevención de recaídas en pacientes con esclerosis múltiple.

**Materiales y Métodos:** Se analizó a un subgrupo de pacientes pertenecientes al programa de autotransplantes para pacientes con esclerosis múltiple utilizando el “método Mexicano” (ClinicalTrials.gov NCT02674217). Todos los

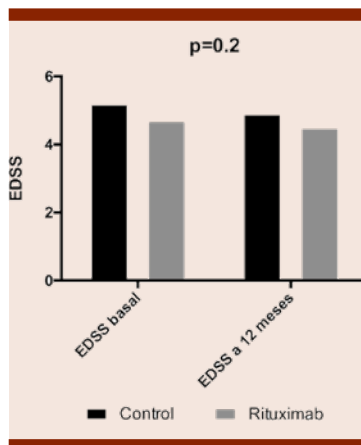
trasplantes se llevaron a cabo de forma ambulatoria, utilizando Cy y filgrastim (G-CSF) como régimen de movilización, la dosis total de CY fue de 200 mg/kg, y se administró en dos bloques separados, con nueve días de diferencia. Después de la recuperación de granulocitos, todos los individuos recibieron una infusión de rituximab (375 mg/m<sup>2</sup>). En el momento del alta, se recomendó a todos los pacientes continuar con un periodo de seguimiento con infusiones adicionales de rituximab (100 mg) cada dos meses durante 1 año.

**Resultados:** Se trasplantaron 93 pacientes con EM, el procedimiento se realizó de manera ambulatoria en todos los pacientes. No existieron diferencias significativas en los datos clínico-demográficos entre los dos grupos. El grupo de rituximab (n=41) consistió en 21 (51%) pacientes con EM recurrente-remite, 6 (15%) pacientes con EM primaria progresiva y 14 (34%) pacientes con EM secundaria progresiva. El grupo control se conformó de 19 (35%) pacientes con EM recurrente-remite, 13 pacientes (25%) con EM primaria progresiva, y 20 (37%) pacientes con EM secundaria progresiva. La supervivencia libre de progresión a 12 meses en el grupo de rituximab fue de 68%, mientras que en el grupo control fue de 73% (p=0.56) (**Figura 1**). El análisis de subgrupos entre los tres tipos de EM y los grupos de rituximab y control no demostró diferencias significativas. El cambio en el promedio de EDSS previo y 12 meses después del trasplante fue de  $4.7 \pm 1.7$  a  $4.5 \pm 0.3$  (p=0.2) en el grupo de rituximab, y  $5.2 \pm 1.5$  a  $4.9 \pm 2.1$  (p=0.2) en el grupo control (**Figura 2**).

**Conclusiones:** El uso de rituximab post-trasplante autólogo de médula ósea por 12 meses no fue eficiente para la reducción de recaídas y reducción en el puntaje de EDSS en pacientes con esclerosis múltiple.



**Figura 1.** Comparación de la supervivencia libre de enfermedad a 12 meses entre pacientes que fueron sometidos a tratamiento con rituximab y sin rituximab y 12 meses después del trasplante.



**Figura 2.** Comparación entre la reducción en el promedio de EDSS de ambos grupos (grupos (grupo control y grupo con rituximab) pre-trasplante y 12 meses después del trasplante.

### TCP0008 Reconstitución inmunológica en pacientes con anemia de Fanconi y el desarrollo de infecciones post-trasplante de médula ósea

Gerardo López Hernández,<sup>1</sup> Olaya Vargas Alberto,<sup>1</sup> Pérez García Martín,<sup>1</sup> Nidesha Ramírez Uribe,<sup>1</sup> Del Campo Martínez Ángeles,<sup>1</sup> Froylan Mendoza González,<sup>2</sup> Fabiola Mujica Guzmán,<sup>7</sup> Victoria Romero López<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Instituto Nacional de Pediatría;

<sup>2</sup> Laboratorio Clínico de Hemato-Oncología, Instituto Nacional de Pediatría

**Introducción:** La anemia de Fanconi es un padecimiento genético con herencia autosómica recesiva o ligada a X, caracterizada por citopenias o falla medular, lo que provoca anemia grave, neutropenia y trombocitopenia, con frecuentes y diversas intervenciones terapéuticas, las que incluye el trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH). Para un TPH exitoso, se requiere de una inmunidad reconstituida.

**Objetivos:** Se describe la distribución en sangre periférica de linfocitos T, B, NK y subtipos, en 6 pacientes con anemia de Fanconi en los días +90, +120, +150, +180, +210 y +360 post-TPH. En paralelo, reportamos la presencia de infecciones y enfermedad de injerto contra hospedero (EICH).

**Materiales y Métodos:** Seis pacientes con diagnóstico de anemia de Fanconi recibieron un TPH obtenidos de médula ósea, entre enero 2014 y diciembre 2016 en el Instituto Nacional de Pediatría en la Ciudad de México. A los pacientes se les realizó seguimiento semanal por PCR para citomegalovirus (CMV), virus de Epstein-Barr, adenovirus y virus BK (BKV), así como antígeno de galactomanano para *Aspergillus* y anticuerpos contra *Candida*. En la etapa post-TPH, se hizo cuantificación por citometría de flujo de subpoblaciones de Linfocitos T CD3+, linfocitos NK CD16+CD56+, linfocitos T-cooperadores CD3+CD4+, linfocitos T-citotóxicos CD3+CD8+, y Linfocitos B CD19+CD20+, a los días +60, +90, +120, +150, +180, +210 y +360 post-TPH. El diagnóstico y estadificación de la EICH, se hizo de acuerdo a los métodos habituales.

**Resultados:** Observamos diferentes cinéticas de recuperación para los distintos subtipos de linfocitos a partir del día +90. Las células CD16+CD56+, fueron las primeras en recuperar, entre los días +90 y

Tabla 2. Trasplante de Progenitores Hematopoyéticos en pacientes con AF

No	Regimen de acondicionamiento	Fuente CD34+	Donador	Compatibilidad HLA	CD34+/Kg	Profilaxis EICH
1	Flu 30 mg/m <sup>2</sup> (-7 a -2) + Cy 5 mg/Kg (-6 a -2) + r-GAT 5 mg/Kg (-6 a -2)	MO	Hermano	12/12	3.1x10 <sup>9</sup> /Kg	CsA + MTX
2	Flu 30 mg/m <sup>2</sup> (-7 a -2) + Cy 5 mg/Kg (-6 a -2) + r-GAT 5 mg/Kg (-6 to -2)	MO	Hermano	12/12	3.01 x10 <sup>9</sup> /Kg	CsA + MTX
3	Flu 30 mg/m <sup>2</sup> (-7 a -2) + Cy 5 mg/Kg (-6 to -2) + r-GAT 5 mg/Kg (-6 to -2)	MO	Hermana	12/12	2.68 x10 <sup>9</sup> /Kg	CsA + MTX
4	Flu 30 mg/m <sup>2</sup> (-7 a -2) + Cy 5 mg/Kg (-6 a -2)	MO	Hermana	12/12	2.97 x10 <sup>9</sup> /Kg	CsA + MTX
5	Flu 30 mg/m <sup>2</sup> (-7 a -2) + Cy 5 mg/Kg (-6 a -2) + r-GAT 5 mg/Kg (-6 to -2)	MO	Hermana	12/12	6.4 x10 <sup>9</sup> /Kg	CsA + MTX
6	Flu 30 mg/m <sup>2</sup> (-7 a -2) + Cy 5 mg/Kg (-6 a -2) + r-GAT 5 mg/Kg (-6 to -2)	MO	Hermana	12/12	4.6 x10 <sup>9</sup> /Kg	CsA + MTX

*EICH* enfermedad de injerto contra hospedero, *Bu* Busulfan, *Cy* ciclofosfamida, *uSCU* unidad de sangre de cordón umbilical, *CsA* ciclosporina, *SP* sangre periférica, *MO* médula ósea, *MTX* metotrexato, *FLU* fludarabina, *r-GAT* globulina anti-timocito de conejo, *Sanofi-Genzyme®*, *ICT* irradiación corporal total.

+120, seguido de linfocitos T-CD8+ entre los días +120 y +150, linfocitos B CD19+CD20+ entre +180 y +210, y finalmente, linfocitos T-CD4+ a partir del +210. Tres pacientes presentaron infección en la fase post-trasplante. Un paciente, presentó cargas virales positivas para adenovirus y CMV. El segundo paciente presentó antigenemia para *Aspergillus*. El tercer paciente presentó meningitis por *Listeria monocytogenes* y cistitis hemorrágica por BKV. Dos pacientes presentaron EICH grado I y solo uno progresó a EICH crónica leve y limitada.

**Conclusiones:** Los resultados obtenidos de la reconstitución inmunológica difieren a los reportados en la literatura en pacientes con AF, consideramos esto es debido a que en el esquema de acondicionamiento empleado la dosis de GAT, fue mayor a la reportada en la literatura. En nuestro grupo de pacientes, al lograr la reconstitución de células NK y linfocitos T-CD8+, fue posible disminuir la frecuencia de infecciones.

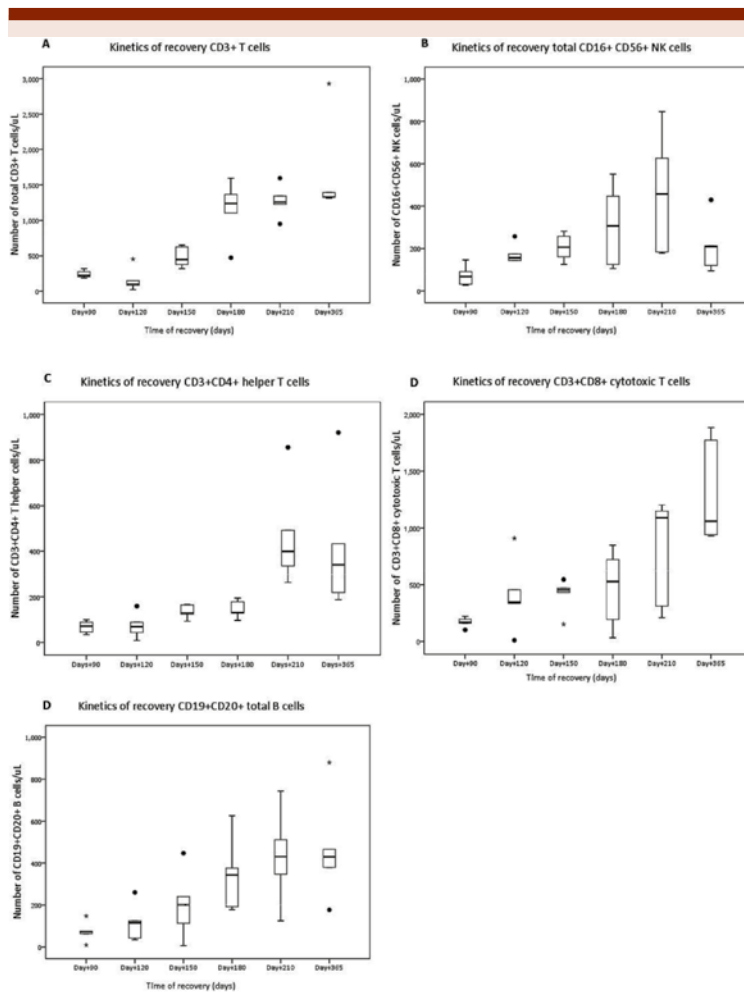


Figura 1.

**TCP0009 Trasplante de médula ósea de intensidad reducida en pacientes con anemia de Fanconi**  
 Gerardo López Hernández, Alberto Olaya Vargas, Martín Pérez García, Nidesha Ramírez Uribe, Ángeles Del Campo Martínez  
 Unidad de Trasplante de Médula Ósea, Instituto Nacional de Pediatría

**Introducción:** La anemia de Fanconi (AF) es el síndrome de falla medular hereditario más frecuente, y que se caracteriza por presentar malformaciones congénitas, falla medular progresiva durante la infancia y susceptibilidad celular aumentada a agentes de dañan el entrecruzamiento del ADN, provocando su deficiente reparación, e incrementando la susceptibilidad a desarrollar

cáncer. Es el síndrome de falla medular hereditario más común. El trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH), idealmente de un donador emparentado HLA compatible y obtenido de médula ósea, es actualmente el único tratamiento capaz de restaurar la hematopoyesis normal y mejorar la supervivencia de estos pacientes.

**Objetivos:** El presente reporte tiene como objetivo el dar a conocer el resultado de seis pacientes con anemia de Fanconi a quienes se les realizó un trasplante de médula ósea, empleando un esquema de acondicionamiento con fludarabina (FLu), dosis bajas de ciclofosfamida (Cy) e inmunoglobulina de conejo antitimocitos humanos (GAT), en el Instituto Nacional de Pediatría, en la Ciudad de México.

**Materiales y Métodos:** Seis pacientes con diagnóstico de AF recibieron un TPH obtenido de médula ósea, de donador emparentado compatible, entre enero 2014 y diciembre 2016. El esquema de acondicionamiento pre-trasplante consistió de Flu 30 mg/m<sup>2</sup>, los días -6, -5, -4, -3, -2, Cy 5 mg/kg -5, -4, -3, -2 e inmunoglobulina de conejo antitimocitos humanos 5 mg/kg, -5, -4,

-3, -2. La supervivencia general (SG) se calculó desde el momento del trasplante hasta la muerte por cualquier causa, y la supervivencia libre de evento (SLE) fue definida como el tiempo transcurrido entre la última fecha de seguimiento o el primer evento o muerte, lo que ocurriese primero. Se consideró como evento, a la falla primaria y falla secundaria de injerto. La probabilidad de SLE y de SG fue estimada empleando el método de Kaplan-Meier.

**Resultados:** Cinco de los seis pacientes trasplantados presentaron injerto. Un paciente falleció por complicaciones asociadas a sepsis. La mediana para el injerto mieloide y el no requerir de transfusiones de glóbulos rojos ni de plaquetas, fue de 13 días, 15 días y 19 días. A la fecha los pacientes se encuentran vivos y en buen estado.

**Conclusiones:** El TPH de médula ósea de donador compatible, con Flu en el esquema de acondicionamiento, dosis bajas de Cy y GAT, es una opción factible para el tratamiento de pacientes con AF, con una baja mortalidad peritrasplante asociada al acondicionamiento, una tasa alta de injerto y baja morbilidad.

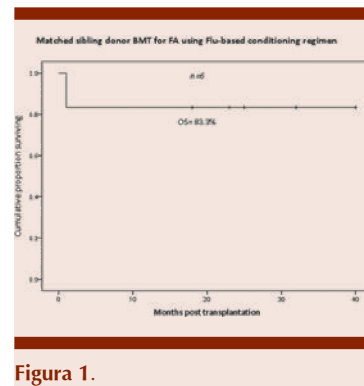


Figura 1.

### TCP0011 Niveles séricos de ciclosporina en el trasplante de células progenitoras hematopoyéticas relacionados con el diagnóstico de la enfermedad del injerto en contra del huésped aguda

Marco Alejandro Jiménez Ochoa,<sup>1</sup> María Margarita Contreras Serratos,<sup>1</sup> Martha Leticia González Bautista,<sup>1</sup> Susana Guerrero Rivera,<sup>1</sup> Martha Esthela Pérez Rodríguez<sup>2</sup>

<sup>1</sup> IMSS CMN SXXI Hospital de Especialidades; <sup>2</sup> IMSS CMN SXXI Hospital de Pediatría. Unidad de Investigación en Inmunología

**Introducción:** La enfermedad del injerto en contra hospederio (EICH),

Tabla 1. Características clínicas de 10 pacientes con Anemia de Fanconi, trasplantados en el Instituto Nacional de Pediatría

No	Masculino/ Femenino	Estado al momento del TCPH	Edad al diagnóstico (Años)	Edad al TCPH (Años)	Cariotipo	Prueba de fragilidad cromosómica. Células con Ruptura cromosómica espontánea/ Células con Ruptura inducida por DEB	Talla baja	Pigmentación en piel	Anormalidades en mano y brazos	Otras anomalías
1	F	AAS	3	4	46,XX	1.20/3.13	SI	SI	NO	NO
2	M	AAS	8	11	46,XY	0.12/1.4	SI	SI	Eminencia tenar hipoplásica; braquidactilia; pulgares hipoplásicos	NO
3	M	AAS	17	17	46,XY	0.20/2.20	SI	NO	NO	NO
4	M	AAS	11	15	46,XY	0.12/1.92	SI	SI	Eminencia tenar hipoplásica	NO
5	F	AAS	4	7	46,XX	0.12/3.00	SI	SI	Agnesia pulgares; clinodactilia 5to dedo bilateral	Ectopia renal izquierda
6	M	AAS	11	11	46,XX	0.14/2.40	NO	NO	NO	Hemivertebra T12

TCPH Trasplante de Células Progenitoras Hematopoyéticas, DEB Diepoxibutano, AAS Anemia Aplásica Grave



es una limitante del trasplante. La profilaxis incluye inhibidores de calcineurina con metotrexate. La ciclosporina cuenta con margen terapéutico estrecho, requiere control con niveles séricos. Se ha reportado entre los mexicanos mayor biodisponibilidad de la droga. No existen estudios que evalúen los niveles séricos y su asociación con la EICH en pacientes mexicanos

**Objetivos:** Determinar la relación del nivel sérico de ciclosporina en los primeros 30 días después del trasplante de células progenitoras hematopoyéticas (TCPH) con la frecuencia y gravedad de la EICHa.

**Materiales y Métodos:** Se realizó un estudio observacional, retrospectivo, analítico, en la UTCPH HE CMN SXXI. De enero de 2014 a noviembre de 2017. Se incluyeron los pacientes de 16-60 años sometidos a TCPH alogénico con profilaxis con Ciclosporina-Metotrexate. Se excluyeron los pacientes cuyos datos se encontraron incompletos en el expediente. Se registraron las variables epidemiológicas, los niveles de ciclosporina las primeras cuatro semanas medidos por quimioluminiscencia, así como frecuencia y gravedad de la EICH. Mediante Epi-Info utilizando fórmula de poblaciones finitas, con una incidencia de EICH de 40%, se calculó un tamaño de muestra de 52 pacientes. Se reportan resultados con medidas de tendencia central y dispersión, se analizaron mediante una regresión logística binomial por SPSS 23.

**Resultados:** Se incluyeron 61 pacientes, 35 hombres (67%), con un promedio de edad de 33 años (16-60). El diagnóstico más común fue LLA con 31 sujetos (51%). El acondicionamiento predominante fue BUCY2 con 62%, la dosis celular promedio de CD34 fue 6.3X10<sup>6</sup>. Dentro de los primeros 100 días 41% pacientes presentaron algún tipo de EICH agudo, 80% de varie-

dad cutánea, 36% hepáticos, 28% intestinales. Siendo la gravedad por IBMTR Grado 1 más frecuente. De las variables analizadas los niveles de ciclosporina en la 3da semana del TCPH menores a 200 ng/ml con un OR de 6.3 (1.2-31) y donadora mujer con receptor hombre OR de 7.9 (1.8-34) resultaron significativos en el desarrollo de EICH agudo cutáneo.

**Conclusiones:** Presentar niveles séricos de ciclosporina menores a 200 ng/ml en la 3era semana

postrasplante pudiera condicionar riesgo de presentar EICH agudo, fisiopatológicamente concuerda con la expansión linfocitaria. Debido al margen terapéutico estrecho del fármaco pocos pacientes se encontraron en rangos adecuados. Sería de utilidad conocer el genotipo de CYP3A4 para discriminar el tipo de metabolismo individualizado y ajustar la dosis. Se requieren más estudios en población nacional para generalizar los resultados.

**Tabla 1. Características epidemiológicas de los pacientes sometidos a TCPH**

Edad(años)			
		33 (16-60)	
Hombres			
		35 (67%)	
Receptor hombre/Donador Mujer			
		15	24.6%
Diagnóstico			
	LLA	31	50.8%
	LMA	18	29.5%
	LMC	4	6.6%
	Mielodisplasia	3	4.9%
	AA	2	3.3%
	HPN	1	1.6%
	Linaje Mixto	1	1.6%
	Mielofibrosis	1	1.6%
HLA Compatible			
	10/10'	57	93.4%
	MM1	4	6.5%
Acondicionamiento			
	BUCY2	38	62.3%
	TBI-CY	6	9.8%
	BU-FLU	6	9.8%
	BUCY2-E	5	8.2%
	CyGAT	2	3.3%
	BUCYFLU	3	3.7%
	MEL-FLU	1	1.6%
Dosis Celular			
		6.83X10 <sup>6</sup> (3-28)	
EICH agudo			
	Cutáneo	20	80%
	Hepático	9	36%
	Intestinal	7	28%
EICH Agudo Gravedad (IBMTR)			
	1	9	36%
	2	7	28%
	3	5	20%
	4	4	16%

**Tabla 2. Número de pacientes en rango terapéutico de ciclosporina**

	BAJO	EN RANGO	ALTO
	Menor de 200ng/ml	200-400 ng/ml	Mas de 400ng/ml
Semana 1	3	21	37
Semana 2	4	16	41
Semana 3	12	28	21
Semana 4	21	26	14

**TCP0012 El Programa de Trasplantes de Células Hematopoyéticas de la Clínica Ruiz: a 25 años de su creación**

Guillermo José Ruiz Argüelles,<sup>1</sup> Gisela B Gómez Cruz,<sup>1</sup> Juan Carlos Olivares Gazca,<sup>2</sup> Andrés León Peña,<sup>1</sup> Guillermo J Ruiz Delgado<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Centro de Hematología y Medicina Interna de Puebla; Benemérita Universidad Autónoma de Puebla; <sup>2</sup> Centro de Hematología y Medicina Interna de Puebla; Universidad Popular Autónoma del Estado de Puebla

**Introducción:** Desde sus inicios en mayo de 1993, el programa de trasplantes de células hematopoyéticas de la Clínica Ruiz se ha convertido en uno de los centros de trasplante más importantes a nivel nacional en términos asistenciales y de producción científica.

**Objetivos:** Compilar el total de trasplantes autólogos y alogénicos realizados de mayo de 1993 a enero de 2018. Analizar supervivencia a largo plazo de ambos tipos de trasplante. Enumerar las indicaciones para cada tipo de trasplante realizado en la Clínica Ruiz.

**Materiales y Métodos:** Se realizó una revisión retrospectiva de todos los expedientes de pacientes que han sido trasplantados en Clínica Ruiz, desde mayo de 1993 y hasta febrero de 2018. Se tomaron en cuenta dos grupos de estudio, tomando en cuenta el tipo de trasplante: autólogo o alogénico. Se registraron la indicación de trasplante, la fecha de diagnóstico, y de muerte o última consulta de seguimiento en el centro. La supervivencia total y la mediana de supervivencia se calcularon de acuerdo al método de Kaplan-Meier.

**Resultados:** El programa de trasplante de células hematopoyéticas de la Clínica Ruiz, ha realizado 811 trasplantes alogénicos y autólogos, desde mayo de 1993 hasta enero de 2018 (**Figura 1**). Desde el inicio del programa, se han llevado a cabo

218 trasplantes alogénicos, la gran mayoría de éstos debido a indicaciones hemato-oncológicas. Por parte de los trasplantes autólogos, se han realizado 593 trasplantes. La indicación principal en los trasplantes alogénicos correspondió a leucemia aguda (122 casos), mientras que la esclerosis múltiple (441 casos) fue la indicación no hemato-oncológica más frecuente de los trasplantes autólogos, seguida por el mieloma múltiple (66 casos) y la leucemia aguda (52 casos). La mediana de supervivencia de todos los trasplantes alogénicos fue de 51 meses. La supervivencia media de los trasplantes autólogos realizados por indicaciones hemato-oncológicas fue de 126 meses. El programa de trasplantes para pacientes con esclerosis múltiple presentó una supervivencia extremadamente alta.

**Conclusiones:** La Clínica Ruiz en Puebla se ha convertido en uno de los centros de trasplante de células hematopoyéticas más importante a nivel nacional, tanto por la amplitud de las indicaciones que se someten a trasplante, como por la supervivencia a largo plazo.

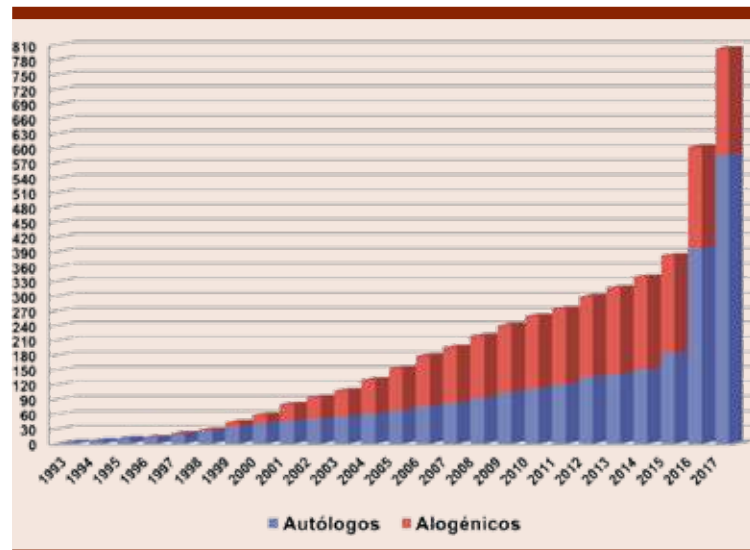
**TCP0013 Eficacia del “método mexicano” de autotrasplantes en pacientes con esclerosis múltiple: un informe de 518 casos**

Guillermo José Ruiz Argüelles,<sup>1</sup> Gisela B Gómez Cruz,<sup>1</sup> Juan Carlos Olivares Gazca,<sup>2</sup> Andrés León Peña,<sup>1</sup> Guillermo J Ruiz Delgado<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Centro de Hematología y Medicina Interna de Puebla; Benemérita Universidad Autónoma de Puebla; <sup>2</sup> Centro de Hematología y Medicina Interna de Puebla; Universidad Popular Autónoma del Estado de Puebla

**Introducción:** Con el fin de reprogramar el sistema inmunitario de pacientes con esclerosis múltiple (EM), el trasplante autólogo de células hematopoyéticas ha surgido como una terapia efectiva y segura para detener la progresión y prevenir recaídas. Previamente, hemos demostrado un método factible, efectivo y seguro para realizar autotrasplantes, utilizando un régimen no-mieloablativo y CTSP, en un contexto ambulatorio.

**Objetivos:** Demostrar que el “método mexicano” es una alternativa



**Figura 1.** Curva de distribución de frecuencias acumuladas de los 803 trasplantes hematopoyéticos realizados en la Clínica Ruiz Puebla, de 1993 a 2017.

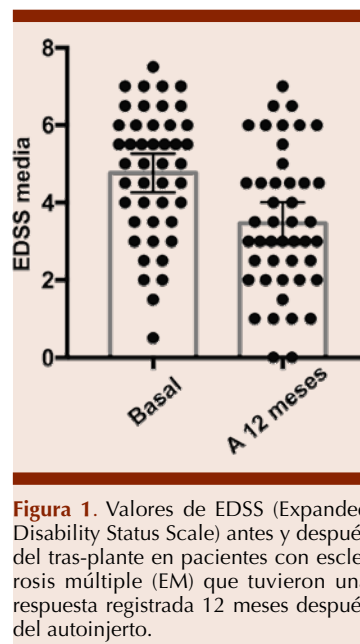
terapéutica eficiente, con bajo riesgo de mortalidad y alta tasa de mejoría clínica para pacientes con esclerosis múltiple.

**Materiales y Métodos:** Estudio intervencional, de un brazo de autotrasplantes en sujetos con EM (variantes remitente-recurrente, primaria-progresiva y secundaria progresiva) utilizando el “método mexicano” (ClinicalTrials.gov código NCT02674217) en dos centros de trasplante en México. El régimen de acondicionamiento consistió en uso de Cy y filgrastim. La Cy se administró en los días -11 y -10, posteriormente, tras 7 días de movilización con filgrastim, se administró Cy adicional en los días -2 y -1. La recolección de células CD34+ se realizó mediante aféresis, no fueron criopreservadas. Mesna (1,000 mg/m<sup>2</sup>) fue utilizado para prevenir cistitis hemorrágica y terapia profiláctica contra infecciones durante todo el trasplante. Posterior a la recuperación de granulocitos (>0.5 x 10<sup>9</sup>) todos los pacientes recibieron una infusión de rituximab (375 mg/m<sup>2</sup>). La progresión de la enfermedad fue evaluada cada 3 meses después del trasplante con la escala EDSS. El estudio fue aprobado por el Comité de Ética de Clínica Ruiz y todos los sujetos entregaron un consentimiento informado firmado.

**Resultados:** Desde 2015 y hasta enero de 2018, se han trasplantado 518 pacientes. La mediana de edad de la cohorte fue de 47 años. La mediana del tiempo de recuperación de granulocitos fue (>0.5 x 10<sup>9</sup>) 8 días (4-12). El procedimiento ambulatorio completo se logró en 491 sujetos (95%). 27 pacientes tuvieron ingresos hospitalarios debido a fiebre neutropénica, vómitos/náusea persistente, neumotórax iatrogénico, infección del tracto urinario, arritmia, y agudizaciones de EM. La mortalidad-asociada a trasplante fue de 0.19% (1/518). La

supervivencia libre de progresión fue de 71% a 12 meses. La mejoría de EDSS a 12 meses se observó en 73%, 84% y 61% de pacientes con RRMS, PPMS, y SPMS, respectivamente (Figura 1).

**Conclusiones:** El “método mexicano” para autotrasplantes en esclerosis múltiple es factible, seguro y eficaz para detener la progresión y prevenir las recaídas en pacientes con EM. Se necesita información adicional y actualizaciones de seguimiento para respaldar estos resultados.



**Figura 1.** Valores de EDSS (Expanded Disability Status Scale) antes y después del trasplante en pacientes con esclerosis múltiple (EM) que tuvieron una respuesta registrada 12 meses después del autoinjerto.

**TCP0014 La tasa de filtración glomerular está comprometida en pacientes con esclerosis múltiple, y puede deteriorarse más por el empleo de ciclofosfamida**

Guillermo J Ruiz Argüelles, Alejandro Ruiz Argüelles, JM Gastélum Cano, MA Méndez Huerta, AB Rodríguez Gallegos  
Laboratorios Clínicos de Puebla; Centro de Hematología y Medicina Interna de Puebla

**Introducción:** La tasa de filtración glomerular (TFG) está parcialmente

comprometida en pacientes con esclerosis múltiple (EM). Cuando se les administra quimioterapia como parte del condicionamiento para el trasplante autólogo de células hematopoyéticas estaminales, la TFG podría deteriorarse aún más.

**Objetivos:** Medir el efecto de la ciclofosfamida en la TFG de pacientes con EM sometidos a quimioterapia para realizarles un injerto de células hematopoyéticas pluripotenciales derivadas de sangre periférica.

**Materiales y Métodos:** La TFG se estimó usando la fórmula recomendada por el Chronic Kidney Disease-Epidemiology Collaborative Group (CKD-EPI) que emplea tanto la concentración plasmática de creatinina como la de cistatina C y que ha demostrado tener el mínimo sesgo en relación a métodos de referencia. La TFG se determinó en 28 pacientes con EM antes y después de la administración de ciclofosfamida como parte del régimen de acondicionamiento para el trasplante y en 20 sujetos sanos.

**Resultados:** Los valores basales de la TFG fueron significativamente menores en pacientes con EM que en los sujetos sanos (Media ± EEM: 105.60 ± 3.05 y 147.60 ± 3.44 ml/min/1.73m<sup>2</sup>, respectivamente, t = 9.050, P<0.0001) y además 4/28 pacientes con EM fueron clasificados como portadores de enfermedad renal crónica de acuerdo a los criterios CKD-EPI 2012 Creat-CysC antes de recibir alguna droga potencialmente nefrotóxica (<90 ml/Min/1.73m<sup>2</sup>). Dos semanas después de recibir cuatro dosis separadas de 50mg/kg de peso corporal cada una (dosis total acumulada 200 mg/kg peso corporal) se detectaron valores anormales de la TFG en 12/28 pacientes, es decir, 8 pacientes que inicialmente clasificados como normales, cambiaron su condición de enfermedad renal crónica de acuerdo al mismo criterio.

**Conclusiones:** La función renal debe ser vigilada estrechamente en pacientes con esclerosis múltiple sometidos a trasplante autólogo de células hematopoyéticas, mientras que la quimioterapia debe mantenerse al mínimo indispensable para evitar mayor deterioro de la TFG.

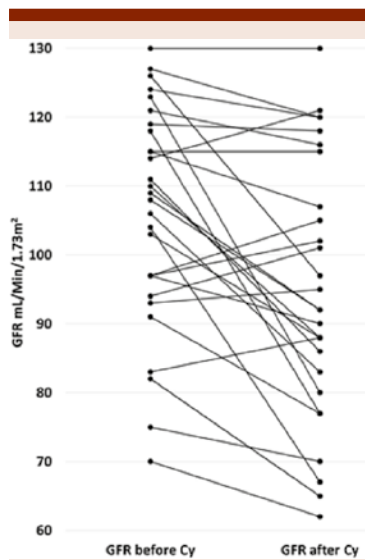


Figura 1.

**TCP0015 Pegfilgrastim versus filgrastim en trasplante autólogo de células progenitoras hematopoyéticas de sangre periférica**

José Guadalupe Ríos Contreras, Manuel Antonio Granja Morán, Liliána Rivera Fong, Brenda Lizeth Acosta Maldonado, Luis Manuel Valero Saldaña  
Instituto Nacional de Cancerología

**Introducción:** El uso de factores estimulantes de colonias (FEC-G) es un estándar en el manejo para favorecer la recuperación hematológica posterior a dosis altas de quimioterapia (DA-QT) y rescate con trasplante autólogo de células progenitoras hematopoyéticas (TAuCPH); se disminuye comorbi-

lidades asociadas a infección, días de estancia hospitalaria y aumenta supervivencia. Aun no hay un consenso para la elección del tipo de FEC-G, existe controversia en la equivalencia en eficacia y seguridad de las formas pegiladas versus no pegiladas.

**Objetivos:** Determinar eficacia (injerto de neutrófilos y plaquetas, requerimiento transfusional, días de estancia hospitalaria) y seguridad de pegfilgrastim versus filgrastim después de dosis altas de quimioterapia seguido de TAuCPH de sangre periférica.

**Materiales y Métodos:** Análisis retrospectivo, comparativo de pacientes que recibieron filgrastim 10mg/kg/día hasta recuperación de neutrófilos o pegfilgrastim 6mg en día +5 postTAuCPH. Recuperación hematológica definida como

el primero de 3 días consecutivos con neutrófilos >500/mm<sup>3</sup> y plaquetas >20,000/mm<sup>3</sup> por 7 días consecutivos sin requerimiento transfusional.

**Resultados:** Un total de 185 pacientes, dos cohortes similares en características basales en género, edad, líneas de quimioterapia previas a TAuCPH, estado de enfermedad al TAuCPH, esquema de movilización acorde a enfermedad, régimen de acondicionamiento y células CD34+ infundidas. Cuarenta y uno pacientes (22%) recibieron filgrastim y 144 (78%) pegfilgrastim. Mediana de duración de neutropenia < 500/mm<sup>3</sup> de 4 días (1-9) y 3 días (1-9) (p=0.021); neutropenia febril en 58% y 55.6% (p=0.438), media de duración de 5 días (2-10) y 4 días (1-10) (p=0.04); infecciones documentadas clínica

Tabla 1. Características basales de los pacientes

Característica	Todos (n=185)	Filgrastim (n=41)	Pegfilgrastim (n=144)	Valor de p
Edad (años)	47 (18-75)	45 (19-75)	47 (18-68)	0.54
Sexo masculino – no. (%)	112 (60.9)	24 (58.5)	88 (61.5)	0.43
Diagnostico – no. (%)				0.73
LH	31 (16.8)	8 (19.5)	23 (16.0)	
LNH	82 (44.3)	15 (36.6)	67 (46.5)	
MM	68 (36.8)	17 (41.5)	51 (35.4)	
TG	4 (2.2)	1 (2.4)	3 (2.1)	
# líneas de QT preTAuCPH				0.36
1	86 (46.5)	18 (43.9)	68 (47.2)	
2	81 (43.8)	21 (51.2)	60 (41.7)	
≥3	18 (9.7)	2 (4.9)	16 (11.1)	
Radioterapia a esqueleto axial	104 (56.2)	20 (48.8)	84 (58.3)	0.18
Estado de enfermedad preTAuCPH				0.30
RC	118 (63.8)	21 (51.2)	97 (67.4)	
RP	61 (33.0)	18 (43.9)	43 (29.9)	
EE	3 (1.6)	1 (2.4)	2 (1.4)	
Otra	3 (1.6)	1 (2.4)	2 (1.4)	
Esquema de movilización				0.16
Filgrastim	122 (65.9)	32 (78.0)	90 (62.5)	
Filgrastim + CFM	60 (32.4)	8 (19.5)	52 (36.1)	
Filgrastim + Plerixafor	2 (1.1)	1 (2.4)	1 (0.7)	
Otro	1 (0.5)	0	1 (0.7)	
Régimen de acondicionamiento				0.03
BEAM	15 (8.1)	15 (36.6)	0	
PEAM	49 (26.5)	2 (4.9)	47 (32.6)	
R-BEAM	3 (1.6)	3 (7.3)	0	
R-PEAM	47 (25.4)	3 (7.3)	44 (30.6)	
MEL-200	62 (33.5)	17 (41.5)	45 (31.3)	
BuMEL	5 (2.7)	0	5 (3.5)	
CEC	4 (2.2)	1 (2.4)	3 (2.1)	
Neutrófilos preTAuCPH (miles/mm <sup>3</sup> )	4.2 (0.5-30.5)	5.3 ± 5.6	3.9 ± 2.3	0.14
Plaquetas preTAuCPH (miles/mm <sup>3</sup> )	214 (65-759)	190 ± 94	222 ± 83	0.32
Hemoglobina preTAuCPH (g/dl)	12.8 (7.4-17.6)	12.8 ± 2.2	12.8 ± 1.7	0.80
Dosis de células CD34+ infundidas (millones/kg de peso)	2.77 (1.38-6.26)	2.21 ± 1.15	2.87 ± 0.80	0.13



o microbiológicamente en 32% y 33% ( $p=0.502$ ) en grupo filgrastim y pegfilgrastim, respectivamente. Media de 8 dosis (6-18) fue requerida en grupo filgrastim y solo 1 dosis en grupo pegfilgrastim ( $<0.0001$ ); requerimiento transfusional de plaquetas en 78% y 81% con media de aféresis/pool plaquetario de 2 (1-5) y 1 (1-9) ( $p=0.117$ ) y concentrados eritrocitarios en 19.5% y 5.6% ( $p=0.01$ ) con una media de 1 CE en ambos grupos. Estancia hospitalaria desde TAlCPH hasta egreso de 17 días (12-24) y 15 días (11-37) ( $p=0.103$ ) en los grupos filgrastim y pegfilgrastim, respectivamente. Sobrevida global a 3 años de 83% y 82% ( $p=0.87$ ), mortalidad asociada a trasplante tampoco significativa. No eventos adversos serios (grado  $\geq 3$ ) fueron reportados.

**Conclusiones:** Se considera equivalencia entre filgrastim y pegfilgrastim en eficacia y seguridad (recuperación hematológica y profilaxis de neutropenia febril) en TAlCPH. Existe menor duración de neutropenia y requerimiento transfusional de CE clínicamente significativos; sin embargo, debe tomarse reserva por mayor número de pacientes con pegfilgrastim.

Figura 1.

**TCP0017 Características clínicas, epidemiológicas y de respuesta a trasplante alogénico de células progenitoras hematopoyéticas en pacientes con diagnóstico de síndrome mielodisplásico: serie de casos**

Miriam Rubí Baxcajay Segovia, Brenda Lizeth Acosta Maldonado, Antonio De Jesús García Isidro, Osmar Eduardo Mancera Leyva, Liliana Rivera Fong, Luis Manuel Valero Saldaña  
Instituto Nacional de Cancerología

**Introducción:** El síndrome mielodisplásico (SMD) conforma diversas enfermedades clonales de la célula progenitora hematopoyética, caracterizadas por citopenia y displasia en una o varias líneas celulares, que condicionan alto riesgo de desarrollar leucemia mieloide aguda. Tiene una incidencia anual internacional y en México de 5/100,000 habitantes, que aumenta con la edad (media de diagnóstico entre 60-70 años). El trasplante alogénico de células progenitoras hematopoyéticas (TAlCPH) es el único tratamiento curativo para SMD.

**Objetivos:** Describir las características clínicas, epidemiológicas y de respuesta de los pacientes con de SMD tratados con TAlCPH.

**Materiales y Métodos:** Estudio observacional, transversal, retrospectivo, de revisión de expedientes clínicos de pacientes con SMD sometidos a TAlCPH entre 1990 y 2015 en la Unidad de Trasplante de Médula Ósea del Instituto Nacional de Cancerología.

**Resultados:** Se incluyeron 6 pacientes con una mediana de 39 años (18-59), el 66% fueron mujeres. En relación al subdiagnóstico, 33% tuvieron SMD unilíneaje, 50% SMD multilíneaje y 17% SMD del 5q. Previo al TAlCPH, el 33% de los pacientes tenían al menos una comorbilidad y 17% tenían dos comorbilidades. El 83% fue tratado inicialmente con ciclosporina-prednisona únicamente y en el 17% se agregó clorambucil. Al momento del TAlCPH, los pacientes tenían una media de 16.64 meses desde el diagnóstico; el 83% ingresaron con respuesta completa y el 17% con enfermedad estable. El 50% fueron acondicionados con fludarabina-ciclofosfamida y 50% con fludarabina y busulfán; un paciente recibió doble TAlCPH. Durante la estancia intrahospitalaria, el 83% presentó complicaciones [mucositis (GI-II) (83%), náusea/vómito-G1 (67%), diarrea (50%)]. El promedio de días a la recuperación hemato-

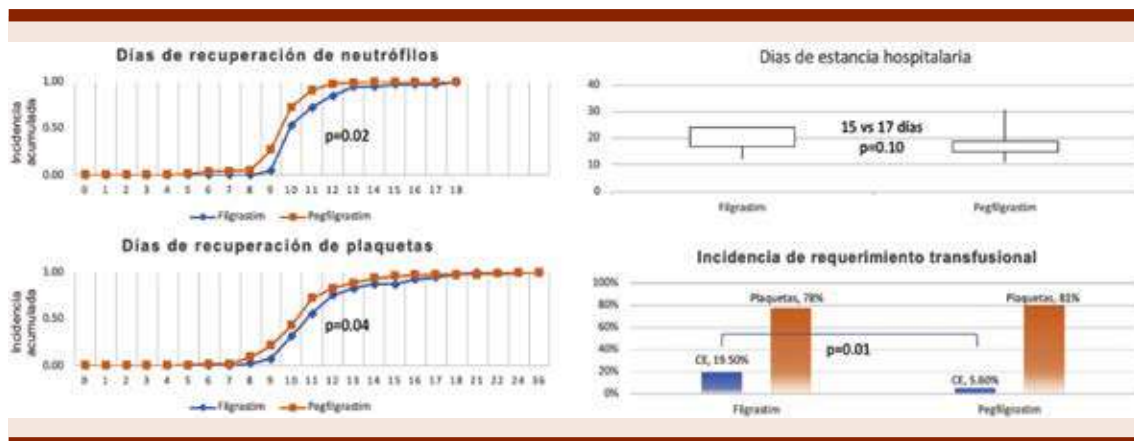


Figura 1.

lógica fue de 15 días (11-23) y de estancia intrahospitalaria de 43 días (23-70). En la evaluación a la respuesta post-TALoCPH, el 67% de los pacientes tuvo adecuada respuesta. En el seguimiento, el 50% tuvo complicaciones postrasplante que requirieron hospitalización (68% desarrolló un proceso infeccioso y 35% EICH crónico). Al momento del análisis el 83% de los pacientes habían fallecido (mediana de 10 meses al deceso) y se documentó una supervivencia global de 33% a los 12 meses post-TALoCPH.

**Conclusiones:** En nuestra población el número de TALoCPH en SMD es bajo, probablemente por la limitación de solo emplearlo en pacientes sin respuesta al tratamiento estándar y con altos requerimientos transfusionales que tienen buen estado general de salud. El 50% de pacientes requerirá hospitalizaciones post-TALoCPH por complicaciones donde las infecciones son la causa más frecuente. A pesar del TALoCPH, en SMD tiene mal pronóstico a corto plazo.

**TCP0019 Evaluación de PET-CT como una herramienta para la detección oportuna de la recaída/progresión de linfomas después de trasplante autólogo de células progenitoras hematopoyéticas**

*Manuel Antonio Granja Morán, Brenda Lizeth Acosta Maldonado, Liliana Rivera Fong, José G Ríos Contreras, Silvia Rivas Vera, Luis Manuel Valero Saldaña*  
 Instituto Nacional de Cancerología

**Introducción:** Tener un PET-CT negativo previo a un trasplante autólogo de células progenitoras hematopoyéticas (TAUcPH) tiene gran valor pronóstico predictivo de la supervivencia global (SG) y libre de progresión (SLE) en pacientes con linfoma no Hodgkin (LNH) y linfoma de Hodgkin (LH); sin embargo, su papel en el seguimiento

post-TAUcPH no se ha establecido e incluso es desaconsejable como herramienta de vigilancia por algunas guías. Actualmente se reconoce al score Deauville como el más preciso para la evaluación del PET/CT.

**Objetivos:** Evaluar el valor pronóstico del PET-CT en la detección oportuna de recaída/progresión en linfomas después del TAUcPH.

**Materiales y Métodos:** Estudio transversal retrospectivo con pacientes con LH y LNH sometidos a TAUcPH de 2007-2016. El PET-CT de respuesta se realizó a las 6-8 semanas post-TAUcPH y el seguimiento a intervalos de 3-6 meses.

**Resultados:** Se incluyeron 101 pacientes [LNH (34) y LH (67)]. La mediana de edad fue de 44 años en LNH y 27 en LH. La mayoría de los pacientes fueron diagnosticados en estadios III-IV (LNH=76.1% y LH=73.5%) y la mitad presentaban involucro extranodal (LNH=64% y LH=41.2%); al momento del TAUcPH la mayoría se encontraban en respuesta completa (LNH=64% y LH=53%) y respuesta parcial (LNH=35.8% y LH=47%) por PET-CT. El análisis con PET-CT mostró que 12(50%) pacientes con LNH y 6(60%) con LH que tenían PET-CT positivo previo al TAUcPH, lo negativizaron tras el procedimiento. Durante el seguimiento, el 42% [LNH (26) y LH (6)] tuvieron un PET-CT compatible con recaída, por lo que iniciaron tratamiento de rescate; aun cuando la mayoría no tenían manifestaciones clínicas sugestivas de recaída. De este grupo de pacientes, el 54% fue sometido a biopsia y en el 39% se corroboró la presencia del mismo tipo de linfoma. Para este estudio, tener el primer PET-CT posterior al TAUcPH positivo muestra una probabilidad de recaída de 72% en LH y de 50% en LNH. Ningún paciente con PET-CT post-TAUcPH negativo, tuvo recaída.

**Conclusiones:** La positividad del primer PET-CT post-TAUcPH se asoció con alto riesgo de recaída, por lo que se recomienda mantenerlos en estrecha vigilancia. Contrario a otros estudios, el PET-CT permitió detectar recaídas tempranas en ausencia de datos clínicos (28-38%). En pacientes con PET-CT negativo, no se justifica realizar estudios de seguimiento. Al momento del estudio, en nuestro centro no se había adoptado el score de Deauville; por lo que se requieren nuevos estudios con dicho score para definir la periodicidad del PET-CT y los datos de detección oportuna de las recaídas.

**TCP0020 Serie de casos: características clínicas, epidemiológicas y de respuesta al trasplante alogénico de células progenitoras hematopoyéticas (TALoCPH) en pacientes con diagnóstico de anemia aplásica**

*Osmar Eduardo Mancera Leyva, Brenda Lizeth Acosta Maldonado, Antonio De Jesús García Isidro, Miriam Rubí Baxcajay Segovia, Liliana Rivera Fong, Luis Manuel Valero Saldaña*  
 Instituto Nacional de Cancerología

**Introducción:** La anemia aplásica (AA) es una insuficiencia medular caracterizada por pancitopenia e hipoplasia/aplasia de la médula ósea; que tiene una incidencia anual internacional de 2/1,000,000 habitantes y de 3.9/1,000,000 en México. En los pacientes que no logran respuesta con el tratamiento estándar, se recomienda el trasplante alogénico de células progenitoras hematopoyéticas (TALoCPH), al ser la única opción curativa.

**Objetivos:** Describir las características clínicas y epidemiológicas de los pacientes con AA que recibieron TALoCPH en el Instituto Nacional de Cancerología.

**Materiales y Métodos:** Estudio transversal, retrospectivo, de revisión

sión de pacientes con AA tratados con TAlloCPH de sangre periférica de 1998 a 2014.

**Resultados:** Se incluyeron 12 pacientes con una mediana de 24 años (15-30), 75% fueron hombres. El 25% tenía AA no grave, el 67% AA grave y el 8% AA muy grave. Previo al TAlloCPH, el 16% de los pacientes tenían al menos una comorbilidad (Diabetes=8%, trastorno psiquiátrico=8%); el 60% fueron tratados con inmunosupresores, el 8% con esteroides y del 32% se desconoce. Al momento del TAlloCPH, el 67% se encontraban con enfermedad estable, el 25% con respuesta completa y el 8% con respuesta parcial. El 67% se acondicionó con fludarabina-ciclofosfamida (50mg/kg/2días) y el 33% con fludarabina-ciclofosfamida (30mg/kg/4días+GAT). El 75% presentó complicaciones agudas durante la estancia intrahospitalaria [mucositis GI-II(25%), náusea/vómito GI(42%), diarrea(17%), eventos hemorrágicos(25%) y neutropenia febril(42%)]. El promedio de días a la recuperación hematológica fue de 15 días (9-29) y de estancia intrahospitalaria de 35 días (18-64). Posterior al TAlloCPH, el 75% de los pacientes tuvo respuesta completa, el 17% no logró respuesta y en el 8% no fue posible evaluarla. En el seguimiento, en el 75% de los pacientes se documentó al menos una complicación post-TAlloCPH, requiriendo hospitalización el 42%. De este grupo de pacientes, el 71% desarrolló un proceso infeccioso, 14% convulsionó y 14% tuvo un evento hemorrágico. El 33% presentó EICH agudo y el 33% EICH crónico. Al momento del análisis el 42% de los pacientes habían fallecido (media de 8 meses al deceso) y mostraron una supervivencia global de 66% a 12 meses de seguimiento.

**Conclusiones:** En nuestro centro se realizan pocos TAlloCPH en pacientes con AA, esto por ser un

centro de referencia de neoplasias hematológicas. De los pacientes con TAlloCPH, el 75% obtuvo una respuesta completa, sin embargo el 69.2% presentó EICH y la mitad requirió hospitalización por las complicaciones. Encontramos una menor supervivencia a la reportada en otros centros, sin embargo son pocos los casos evaluados.

#### **TCP0021 Efectividad de una dosis reducida de plerixafor en la movilización de células hematopoyéticas para trasplante autólogo**

*Dalila Marisol Alvarado Navarro, Alain Palomares Leal, Gerardo Mejía Jaramillo, Rosario Salazar Riojas, Perla Rocío Colunga Pedraza, Guillermo Sotomayor Duque, José Carlos Jaime Pérez, Olga Graciela Cantú Rodríguez, Oscar González Llano, Consuelo Mancías Guerra, Luz del Carmen Tarín Arzaga, David Gómez Almaguer, Cesar Homero Gutiérrez Aguirre*

Servicio de Hematología. Hospital Universitario Dr. José Eleuterio González

**Introducción:** La cantidad mínima de células progenitoras hematopoyéticas (CPH) CD34+ para garantizar la recuperación hematológica en el auto trasplante (ATCh) es  $2 \times 10^6$ /kg. Sin embargo en 10-30% de los pacientes con mieloma (MM) o linfomas, Hodgkin o no Hodgkin (LH y LNH), candidatos a ATCh no es posible movilizar y recolectar este número de células. Existen diversos métodos para movilizar CPH en estos pacientes, uno de estos es el uso de plerixafor (0.24 mg/kg) combinado con G-CSF. Sin embargo, aunque es efectivo, su alto costo limita utilizarlo de manera rutinaria.

**Objetivos:** Evaluar la efectividad de dosis reducida de plerixafor (DRP) para la movilización de CPH en pacientes con MM, LH o LNH.

**Materiales y Métodos:** Estudio ambispectivo, longitudinal y experimental. Se invitó a participar a todos los pacientes con diagnóstico de MM, LH o LNH candidatos a ATCh que acudieron de abril a octubre de 2017. En el grupo prospectivo, la movilización consistió en G-CSF 10  $\mu$ g/kg/día/4 días y una dosis de plerixafor al 50% de la dosis recomendada (0.12 mg/kg) administrado 11 horas antes de la aféresis. Se utilizó una ampollita para 2 pacientes. La recolección de CPH se realizó al quinto día de estimulación, mediante un separador celular de Terumo BCT o Fresenius Kabi. Se cuantificaron las CPH CD34+ en sangre periférica antes de aplicar plerixafor y previo a la aféresis, mediante citometría de flujo (kit de enumeración de stem cell BD, Biosciences, USA) de acuerdo con los lineamientos ISHAGE. Los pacientes de los 2 grupos retrospectivos se movilizaron de acuerdo a directrices institucionales, uno recibió G-CSF (10  $\mu$ g/kg/día/4 días + dosis completa de plerixafor (DCP: 0.24 mg/kg) y el segundo solamente G-CSF.

**Resultados:** Se incluyeron prospectivamente 17 pacientes. En el grupo retrospectivo 11 recibieron DCP y 15 solamente G-CSF. No se observó diferencia significativa en las características demográficas de los 3 grupos. La mediana de CPH CD34+/ $\mu$ L antes y después de la DRP fue 12.4/ $\mu$ L (rango 2.2-168.8/ $\mu$ L) y 50.8/ $\mu$ L (rango 8.2-360.7/ $\mu$ L) respectivamente. Se observó recolección exitosa de CPH ( $\geq 2 \times 10^6$ /kg) en 15 pacientes (88%) del grupo de DRP, en 8 (72%) del grupo de DCP y en 9 (60%) del grupo con G-CSF. La mediana de CPH CD34+/ $\mu$ L recolectadas fue 1771/ $\mu$ L (rango 4001-11140/ $\mu$ L), 1795/ $\mu$ L (rango 808-4171/ $\mu$ L) y 651/ $\mu$ L (rango 111-4049/ $\mu$ L) respectivamente ( $p=0.823$  y  $p=0.067$ ).

**Cuadro 1.** Características de los pacientes

	DRP	DCP	G-CSF	DRP vs DCP	DRPvs G-CSF
	n= (%)	n= (%)	n= (%)	p=	p=
Número de Pacientes	17	11	15		
<b>Género</b>				0.496	0.498
Masculino	7 (41)	6 (55)	8 (53)		
Femenino	10 (59)	5 (45)	7 (47)		
<b>Edad</b>				0.358	0.663
Mediana (Rango)	51 (24-67)	45 (20-63)	53 (19-66)		
<b>Diagnóstico</b>				0.594	0.520
MM	9 (53)	7 (64)	6 (40)		
LNH	6 (35)	3 (27)	7 (47)		
LH	2 (12)	1 (9)	2 (13)		

\*DRP: Dosis reducida de Plerixafor. DCP Dosis completa de Plerixafor. G-CSF Factor estimulante de colonia de granulocitos. MM: Mieloma múltiple. LNH: Linfoma no Hodgkin. LH: Linfoma de Hodgkin.

**Cuadro 2.** Resultados de la aféresis obtenida

	DRP n=17 Mediana (Rango)	DCP n=11 Mediana (Rango)	G-CSF n=15 Mediana (Rango)	DRP vs DCP p=	DRP vs G-CSF p=
Células CD34+/μL de cosecha	1771 (4001-11140)	1795 (808-4171)	651 (111-4049)	0.823	0.067
Células CD34+ x 10 <sup>6</sup> /kg	4.67 (1.27-24.50)	5.38 (1.52-15.66)	2.06 (0.55-13.64)	0.621	0.100
Recolección exitosa (> 2x10 <sup>6</sup> células CD34+/kg)	88%	72%	60%	0.295	0.066

**Conclusiones:** Una dosis reducida de plerixafor fue eficaz en la mayoría de los pacientes, representando una estrategia de menor costo para garantizar una movilización y recolección exitosa.

### TCP0022 Trasplante de microbiota fecal como tratamiento de enfermedad del injerto en contra del huésped aguda y crónica intestinal

María Margarita Contreras Serratos,  
 Martha Leticia González Bautista,  
 Marco Alejandro Jiménez Ochoa,  
 José Luis Lecona  
 IMSS CMN SXXI Hospital de Especialidades

**Introducción:** El trasplante de microbiota fecal (TMF) se ha empleado

con éxito para tratar infección por *Clostridium difficile* refractaria. En la enfermedad del injerto en contra del huésped (EICH) intestinal se ha demostrado la desregulación de la microbiota producto del acondicionamiento, inmunosupresión y antibióticos de amplio espectro que pudieran coadyuvar en el desenlace del paciente. En los últimos años existen reportes de caso de la respuesta del TMF como tratamiento de EICH intestinal refractaria.

**Objetivos:** Evidenciar la buena respuesta al TMF en los pacientes con EICH intestinal refractario a esteroides y otras líneas de tratamiento.

**Materiales y Métodos:** Se realizó una revisión de los expedientes de pacientes que recibieron TMF de enero a diciembre de 2017 en la

UTCPH del CMN S XXI, se registraron los datos epidemiológicos, la comorbilidad, la respuesta al procedimiento y las complicaciones asociadas.

**Resultados:** Se encontraron 2 casos: 1. Varón de 18 años con diagnóstico de LLA-T, realizándose TCPH en abril de 2016. HLA 9/10 con discrepancia en A. Recaída el día +318. Recibió reinducción con citarabina/etopósido además de infusión de CPH en abril del 2017. Desarrolló EICH cutáneo grado III al día +30. Presentó evacuaciones diarreicas con un volumen de 1500ml-2000ml en 24 h, sin respuesta a metilprednisolona, budesonide oral y ciclosporina. La colonoscopia reportó datos de EICH agudo. Por mala evolución





Figura 1.

se indicó TMF. Se aplicó a través de sonda nasoyeyunal 50 gr. 24 h posterior las evacuaciones disminuyeron volumen a 250-500 ml. Fue egresado sin complicaciones. 2. Varón de 39 años con diagnóstico de LMC, recibió TCPH el 15 de julio del 2015. Presentó EICH cutáneo y hepático con respuesta a esteroides. 1 año posterior al TCPH presenta diarrea acuosa de manera crónica 1000-1500 ml por día, se tomó colonoscopia con biopsias que reportaron EICH crónico, manejándose con metilprednisolona, budesonida oral, ciclosporina y micofenolato con respuesta parcial, afectando calidad de vida. Se realizó TMF con enema con 500 ml de solución salina y 60 gr de microbiota. A las 48 h disminuyeron volúmenes de evacuación, 500ml por día, por lo que se egresó sin complicaciones para seguimiento por la consulta externa.

**Conclusiones:** De los 2 casos presentados se concluye que el TMF parece ser un procedimiento efectivo y seguro en los pacientes con EICH intestinal tanto aguda como crónica sin respuesta a otros tratamientos. Se requieren estudios prospectivos para emitir recomendaciones concluyentes.

**TCP0023 Enfermedad injerto contra huésped: presentación hiperaguda en receptor de trasplante alogénico de células progenitoras hematopoyéticas**

*Eduardo Pérez Rodríguez, Silvia Berenice Sánchez Campos, Lauro Fabián Amador Medina, Dulce Nohemí Aguilar Ortega, Héctor Marín Vera*

Hospital Regional de Alta Especialidad del Bajío

**Introducción:** La enfermedad injerto contra huésped (EICH) es una reacción inmunológica de las células del donador contra los tejidos del receptor, siendo la piel, hígado e intestino los más frecuentemente afectados. El diagnóstico se sospecha al presentar dermatitis, ampollas, dolor abdominal con o sin diarrea, náusea o vómito y hepatitis. La incidencia de EICH agudo grado II-IV va desde el 35-50% de los casos, con factores de riesgo como donador no relacionado, incompatibilidad, edad avanzada, injerto de sangre periférica y uso de quimioterapia mieloablativa.

**Objetivos:** Reportar un caso de EICH hiperagudo en paciente receptor de trasplante alogénico de células progenitoras hematopoyéticas

con manifestaciones cutáneas y hepáticas.

**Materiales y Métodos:** Se presenta caso de masculino de 23 años de edad con leucemia linfoblástica aguda células T de riesgo alto desde agosto/17, con quimioterapia de inducción y consolidación, logrando remisión completa. Ingresó en febrero/18 para trasplante de células progenitoras hematopoyéticas de donador HLA compatible. Se brindó acondicionamiento con busulfán/ciclofosfamida. Se realizó trasplante con cosecha de 4.8 CD34+ por 10(6)/kg, recibiendo metotrexate como profilaxis para EICH. Complicado con fiebre y neutropenia, se trató giardiasis intestinal.

**Resultados:** Continuó profilaxis antimicrobiana, presentando al día +6 del trasplante dermatosis caracterizada por eritema macular diseminado a tórax y extremidades superiores, acompañada de prurito, dolor abdominal tipo cólico y mucositis en cavidad oral. No presentó sepsis y ante sospecha de EICH hiperagudo, se decidió iniciar metilprednisolona a 2 mg/kg/día. Se tomó biopsia de piel, sin embargo reportándose no concluyente para EICH. En estudios de laboratorio destacó elevación de enzimas hepá-

ticas de patrón hepatocelular, con bilirrubinas totales de 2.4 mg/dl. Las lesiones cutáneas respondieron al tratamiento, remitiendo a las 72 horas, con disminución paulatina de enzimas hepáticas 5 días posteriores. Se logró injerto de plaquetas al día +15 y de neutrófilos al día +12, continuando inmunosupresión con ciclosporina.

**Conclusiones:** El paciente presentó criterios para EICH hiperaguda (primeros 14 días postrasplante), grado II, con factores de riesgo identificados como trasplante de células de sangre periférica y acondicionamiento con esquema mieloablativo. Si bien la biopsia de piel fue no concluyente, diversos estudios han cuestionado la sensibilidad del mismo, con poca utilidad para decidir el inicio o no del tratamiento. Nuestro paciente presentó adecuada respuesta al manejo con esteroide sistémico. La respuesta sostenida al manejo con esteroide se estima en 55%, con altas probabilidades de desarrollar un EICH crónico. La supervivencia estimada de pacientes con EICH agudo grado I-II puede llegar al 80%.

**TCP0024 Respuesta medular frente a múltiples estimulaciones con filgrastim en pacientes con padecimientos neurológicos**

*María del Consuelo Mancías Guerra, Oscar González Llano, Antonio Ioshy Valencia Alcocer, Julia Esther Colunga Pedraza, Olga Cantú Rodríguez, César Homero Gutiérrez Aguirre, Jane Citlaly López Quezada, Ricardo Cavazos Huerta*  
 Servicio de Hematología, Hospital Universitario Dr. José Eleuterio González, UANL

**Introducción:** El filgrastim se puede utilizar para estimular la médula ósea (MO) y aumentar la cantidad de células CD34+ en la sangre periférica (SP), para ser utilizadas posteriormente en los trasplantes de células hematoprogenitoras (CH). También se utiliza para la recolección de CH que se administran por vía intratecal (IT) para tratar padecimientos neurológicos, ya que pueden inducir neurogénesis endógena. Se desconoce el impacto en el funcionamiento de la MO después de llevar a cabo múltiples procedimientos de estimulación.

**Objetivos:** Determinar la capacidad de respuesta de la MO frente a múltiples procedimientos de estimulación con filgrastim en niños con padecimientos neurológicos.

**Materiales y Métodos:** Revisión retrospectiva de 39 niños en quienes se realizó más de un procedimiento de terapia celular (TC) desde el año 2010 a la fecha. En cada procedimiento de TC los pacientes recibieron filgrastim a 10µg/kg/día durante tres días. La recolección de las CH ocurrió en el cuarto día mediante aspiración de MO. Se valoró la cifra de leucocitos en sangre periférica pre-estimulación y post-estimulación, la cuenta de células contenidas en la MO y en la capa de blancos, incluyendo el número de células mononucleares (CMN) y células CD34+ por microlitro. Se compararon las cuentas celulares mencionadas en las diferentes recolecciones utilizando la prueba de Friedman. Se definió como valor estadísticamente significativo una  $p \leq 0.05$ .

**Resultados:** Se incluyeron 39 pacientes sometidos a TC en cuando menos 2 ocasiones. En 13 pacientes (33%) se realizaron tres TC. Las medianas de las cifras de leucocitos y CMN pre-estimulación no muestran diferencias significativas que condicionaran la disminución de la cantidad de CMN y CD34+ obtenidas de la MO estimulada. No encontramos diferencias significativas en las medianas de las cifras de leucocitos y CMN en SP post-estimulación. En la cuenta de CMN absolutas en la MO encontramos una disminución estadísticamente significativa entre las 3 recolecciones (15.2, 14.8 y  $8 \times 10^3/\mu\text{L}$ , respectivamente). Sin embargo, esta diferencia no se observó en la cuenta de CMN en la capa de blancos obtenidos de la MO, ni en la mediana de células CD34+ de las 3 recolecciones (**Cuadro 1**).



**Figura 1.**

Medición	1 Recolección	2 Recolección	3 Recolección	p
Leucocitos iniciales (10 <sup>3</sup> /μL)	7.8 (3.7-21.4)	7.6 (3.2-11.5)	8.4 (5.3-11.2)	0.45
CMN iniciales (10 <sup>3</sup> /μL)	4.3 (1.8-10.5)	4.04 (1.7-59.5)	4.09 (2.92-11.2)	0.52
Leucocitos post estimulación (10 <sup>3</sup> /μL)	35.93(24.5-69.9)	38.6 (23.3-66.1)	41.9 (27.3-51.9)	0.7
CMN post-estimulación (10 <sup>3</sup> /μL)	8.84 (4.5 -18.5)	9.95 (6.04-26)	9.27 (5-12.6)	0.06
CMN absolutas en MO (10 <sup>3</sup> /μL)	15.23(2.9-24.09)	14.8 (3.6-29.1)	8 (2.8-25.2)	0.001
CMN absolutas en CB (10 <sup>3</sup> /μL)	122.88(7.2-216.1)	129.8 (6.4-246.1)	105.6 (44.6-197.6)	0.17
CD34+ (10 <sup>6</sup> )	28.06 (1.02-101.3)	28.6 (11-90.6)	24.36 (10.7-106.8)	0.52

**Conclusiones:** El uso de filgrastim en niños con padecimientos neurológicos fue efectivo incluso cuando se llevó a cabo más de un procedimiento de estimulación. A pesar de que la cifra de CMN absolutas en MO disminuyó en forma significativa, no encontramos que esto influyera en la cantidad de CMN en la CB y células CD34+ infundidas vía IT al paciente.

**TCP0025 Políticas para el desecho de unidades de células progenitoras hematopoyéticas criopreservadas autólogas, alogénicas y haploidénticas**

*María del Consuelo Mancías Guerra, Antonio Ioshy Valencia Alcocer, Andrés Gómez de León, Oscar González Llano, Sofía Alejandra Carreño Saucedo, Sandra Abigail Sánchez García, María Guadalupe Cepeda Cepeda, César Homero Gutiérrez Aguirre, Olga Graciela Cantú Rodríguez*

UANL, Servicio de Hematología del Hospital Universitario Dr. JE González de la Facultad de Medicina

**Introducción:** El propósito de la criopreservación de las células progenitoras hematopoyéticas (CPH) autólogas, alogénicas o haploidénticas, es mantenerlas en óptimas condiciones con el fin de que, al momento de su descongelación y reinfusión, se

pueda obtener un injerto exitoso en el paciente trasplantado. La mayoría de estas unidades son descongeladas en el primer año. Sin embargo, el 27% de las unidades autólogas se mantienen almacenadas por más de 3 años. Algunos reportes informan que la probabilidad de usar las CPH criopreservadas después de 2 años era menor al 1% en los pacientes con leucemia aguda, y menor al 2% en pacientes con mieloma múltiple o linfoma, por lo que el resto que permanece congelado genera un gasto innecesario. Por este motivo su almacenamiento se ha convertido en un problema logístico, ético y económico. Existen algunos lineamientos para el desecho de las unidades autólogas, pero no para las unidades alogénicas ni haploidénticas. Proponemos algunos criterios para el desecho de cualquier tipo de unidad de CPH criopreservadas.

**Objetivos:** Establecer políticas para el desecho de unidades criopreservadas de CPH que garanticen el adecuado almacenaje, propiedad y equidad de las mismas.

**Materiales y Métodos:** Se llevó a cabo un proceso de jerarquización con el fin de seleccionar los criterios para el desecho de unidades criopreservadas.

**Resultados:** Posterior al análisis de la historia de 15 años del

laboratorio de criopreservación del Hospital Universitario, se seleccionaron dos criterios para un desecho temprano: defectos en el proceso de criopreservación y contaminación microbiológica mayor. Los criterios mayores para desechar las unidades de forma anticipada son: muerte del paciente, daño de la etiqueta de identificación, que se pierda la indicación para trasplantar al paciente o que exista alguna contraindicación, interrupción de la cadena de frío, daño en la unidad y, consentimiento ausente o revocado. Los criterios menores son: cuenta de células CD34+ menor a 1x10<sup>6</sup>/kg, cuenta de células CD34+ menor a 2x10<sup>6</sup>/kg posterior al trasplante y, baja viabilidad. Mientras que el criterio para el desecho final es: tiempo de congelación mayor a 10 años. Algunas decisiones con respecto al desecho de las unidades podrán ser tomadas exclusivamente por el médico tratante, mientras habrá aquellas que serán tomadas en conjunto por el médico tratante y el laboratorio.

**Conclusiones:** Es necesario contar con guías para el adecuado desecho de unidades de CPH criopreservadas autólogas, alogénicas o haploidénticas en el caso de que no fueran trasplantadas, las cuales deben cumplir criterios clínicos, éticos y económicos.

## CASOS CLÍNICOS

### PRESENTACIÓN EN CARTEL

#### CCL0003 Apendicitis aguda complicada secundaria a púrpura de Henoch-Schonlein en la edad adulta, una complicación infrecuente

Carmen Magdalena Gamboa Alonso, Fernando De la Garza Salazar, Gloria Mayela Aguirre García, Alan Alejandro Garza Cantú  
 Universidad de Monterrey

**Objetivos:** Reporte de caso de un paciente adulto con apendicitis aguda complicada secundaria a Púrpura de Henoch-Schonlein.

**Antecedentes:** La vasculitis por inmunoglobulina (IgA) también conocida como Púrpura de Henoch-Schonlein (PHS) es una vasculitis de pequeños vasos debida al depósito de inmunocomplejos de IgA y C3, afectando piel, tubo digestivo, glomerulos renales y articulaciones. A pesar de ser más frecuente en niños puede ocurrir en adultos, siendo en éstos más común el involucro renal e intestinal. El aparato gastrointestinal (GI) puede afectarse de forma muy variada y la apendicitis aguda es una de las formas de presentación menos documentadas en la literatura médica. A continuación se presenta un caso de apendicitis aguda complicada secundaria a PHS.

**Caso clínico:** Una mujer de 56 años de edad sin antecedentes de relevancia acudió a nuestro hospital por presentar dolor abdominal de 10 días de evolución localizado en mesogastrio. El dolor se exacerbó en 48 horas y comenzó a irradiarse a fosa iliaca derecha además de agregarse fiebre, lesiones maculopapulares no pruriginosas en miembros inferiores y artralgias en ambas rodillas y tobillos. A su llegada se encontraba taquicárdica y

polipneica refiriendo dolor abdominal difuso y presentando resistencia abdominal involuntaria, ausencia de peristalsis y signo de rebote positivo. Había flogosis en rodillas y tobillos además de lesiones purpúricas en extremidades inferiores. El resto de la exploración física era normal. El **Cuadro 1** resumen los principales hallazgos de laboratorio. Se realizó un TAC con contraste intravenoso mostrando hallazgos compatibles con apendicitis aguda perforada por lo que se realizó una laparoscopia diagnóstica, en donde se documentó microscópicamente necrosis fibrinoide con infiltración neutrofílica en pequeños vasos, altamente sugestivo de PHS. Por la alta sospecha clínica se realizó una biopsia cutánea de las lesiones purpúricas confirmando el diagnóstico de PHS (**Figura 1**). Se inició tratamiento sintomático presentando una buena evolución clínica y su posterior egreso.

**Conclusiones:** La PHS es raramente observada en adultos con incidencia anual de 1.3 casos/100,000. El involucro GI ocurre en el 48% de los casos de PHS debido a hemorragia de la submucosa y serosa y edema; siendo su síntoma principal el dolor abdominal. El involucro cutáneo frecuentemente precede al GI, sin embargo, hasta en un 25% de los casos esto no ocurre, haciendo difícil la sospecha y retrasando el diagnóstico, tal como nuestro caso

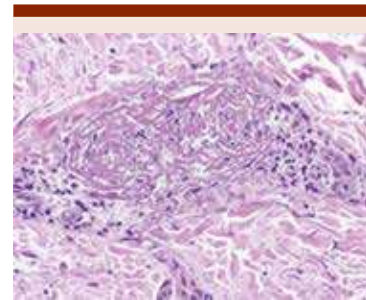


Figura 1.

**Cuadro 1.** Resumen de hallazgos de laboratorio

Proteinuria	0.54 g/L (Negativo)
Hematuria	Negativo (Negativo)
Leucocitos	16.27 x 10 cel/mm (4-1000 x 10 cel/mm <sup>3</sup> )
Plaquetas	407 x 10 cel/mm (150-400 x 10 cel/mm <sup>3</sup> )
Ferritina	383 ng/ml (30-400 ng/ml)
VSG	44 mm/hr (0-15 mm/hr)
PCR	90.7 mg/L (0-5 mg/L)
IgA sérica	544.6 mg/dl (70-400 mg/dl)
ANA	Negativo (Negativo)
Anti-ADN-ds	Negativo (Negativo)
C3	142.9 mg/dl (90-180 mg/dl)
C4	19.6 mg/dl (10-40 mg/dl)

VSG: velocidad de sedimentación globular, PCR: proteína C reactiva, ANA anticuerpos antinucleares, Anti-ADN-DS: anti-ADN de doble cadena.



antes mencionado. Éste es el primer caso reportado en la literatura de apendicitis aguda perforada y PHS en adultos.

**CCL0004 Reporte de caso: síndrome antifosfolípido catastrófico**

Gloria Mayela Aguirre García,<sup>1</sup> Luz Estefhany Soto Cossio,<sup>1</sup> Lilia María Rizo Topete,<sup>2</sup> Carmen Magdalena Gamboa Alonso,<sup>1</sup> Fernando De la Garza Salazar<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Universidad de Monterrey, <sup>2</sup> Universidad Autónoma de Nuevo León

**Objetivos:** Reporte de un caso con diagnóstico de síndrome antifosfolípido catastrófico (SAFC).

**Antecedentes:** El SAFC se caracteriza por la presencia de múltiples eventos vasculares oclusivos en un periodo corto de tiempo con anticuerpos antifosfolípidos positivos. Las alteraciones de laboratorio más frecuentemente reportadas son la trombocitopenia, anemia hemolítica, y datos de coagulación intravascular diseminada. Un caso definitivo de SAFC debe cumplir con los siguientes cuatro criterios: evidencia de involucro de tres órganos, sistemas y/o tejidos, manifestaciones simultáneas o en menos de una semana, confirmación por laboratorio de anticuerpos antifosfolípidos positivos (anticoagulante lúpico y/o anticardiolipinas y/o anticuerpos anti-2GPI) en títulos mayores a 40 UI/L, y exclusión de otros diagnósticos.

**Caso clínico:** Mujer de 38 años de edad con antecedentes de síndrome de Marfan, insuficiencia cardíaca, aneurisma aórtico y reemplazo de válvula mitral, dos eventos vasculares cerebrales isquémicos, un aborto, y trombosis venosa profunda. En tratamiento con nebulivolol y warfarina con adecuado control de INR. Inicia diez horas previas a su ingreso con ataque al estado general, náusea, vómito y diarrea;

posteriormente presenta hematoquezia por lo que consulta. A su ingreso la exploración física con signos vitales dentro de parámetros normales, hemiplejía izquierda; tórax con click protésico en foco mitral, estertores crepitantes bibasales, abdomen doloroso a la palpación en marco colónico; equimosis en extremidades, sin edema; resto normal. En el **Cuadro 1** se reportan los resultados de laboratorio relevantes. Las primeras horas de su internamiento presentó choque hipovolémico por sangrado de tubo digestivo y datos de falla hepática aguda, se inició tratamiento con soluciones cristaloides y vasopresores. Se administraron bolos de metilprednisolona, sin mejoría significativa. En las siguientes horas presentó insuficiencia respiratoria aguda (**Figura 1**), por lo que se realizó intubación orotraqueal y se acopló a ventilación mecánica; desarrolló lesión renal aguda por lo que se inició terapia de reemplazo renal continua. Se inició plasmaféresis, en franca falla orgánica múltiple. Posteriormente

presentó paro cardiorespiratorio, reanimación cardiopulmonar (RCP) sin éxito. Se integró diagnóstico final de SAFC.

**Conclusiones:** En la literatura existen solo 500 casos reportados en el registro internacional “CAPS” (catastrophic antiphospholipid syndrome), por lo que este caso toma relevancia clínica. Establecer el diagnóstico requiere un alto índice de sospecha, ya que el pronóstico es pobre sin una detección

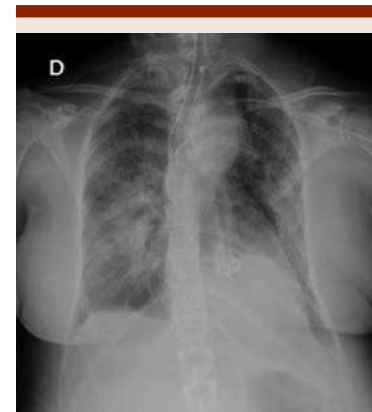


Figura 1.

Cuadro 1.

	Resultado	Valor de Referencia
Hemoglobina	11.4 gr/dL	12-14
Leucocitos	8.0 k/uL	4.5-11.5
Plaquetas	288.0 k/uL	150-450
Creatinina	0.7 mg/dL	0.5-0.9
BUN	11.7 mg/dL	6-20
Urea	25.1 mg/dL	10-50
LDH	710 U/L	240-480
Tiempo de Protrombina	>169 seg	9-15
Testigo	13.2 seg	
Anticoagulante lúpico	Positivo 3.36	<1.20
Anticuerpos antinucleares	Positivo 1:1280 patrón moteado fino	
Anti-Ro	61.2 U	<20
Fibrinógeno	158 mg/dL	220-496

oportuna y una terapia dirigida. La triple terapia a base de anticoagulantes, glucocorticoides y recambio plasmático y/o inmunoglobulinas intravenosas se recomienda como tratamiento de SAFC con grado de recomendación B.

### **CCL0005 Rabdomiólisis asociado a brentuximab (anti-CD30) en un paciente con linfoma de Hodgkin. Reporte del primer caso clínico**

Manuel Solano Genesta,<sup>1</sup> Mauricio Dávila Cacique,<sup>1</sup> Francisco Javier Rubio Macías,<sup>1</sup> Ana Olivia Cortes Flores,<sup>1</sup> Mariana Piña Duarte,<sup>1</sup> Alejandro González Ojeda,<sup>2</sup> Carlos José Zuloaga Fernández Valle<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Hospital San Javier, <sup>2</sup> Unidad de Investigación Biomédica UMAE CMNO IMSS

**Objetivos:** Dar a conocer el primer caso de rabdomiólisis asociada al uso de Brentuximab Vedotin asociado a AVD en pacientes con Linfoma de Hodgkin etapa clínica IIIBX en primera línea de tratamiento. No se encontró en la literatura revisada ni en los estudios clínicos controlados actualmente publicados la asociación de Brentuximab con rabdomiólisis.

**Antecedentes:** La rabdomiólisis es un síndrome potencialmente mortal que se caracteriza por la descompo-

sición del músculo esquelético que da como resultado la posterior liberación de contenidos intracelulares al sistema circulatorio. Las causas más comunes en adultos son drogas, abuso de alcohol, medicamentos, enfermedades musculares, trauma, síndrome neuroléptico maligno (SNM), convulsiones e inmovilidad. El brentuximab vedotin es un anticuerpo-droga (Anti-CD30), usado en el tratamiento de Linfoma de Hodgkin el cual su mecanismo de acción es interrumpir los microtúbulos e induce arresto celular y apoptosis en células tumorales que expresan CD30.

**Caso clínico:** Paciente de 43 años de edad con antecedentes de anemia hemolítica autoinmune que recibió tratamiento inmunosupresor en Enero de 2016, presento recaída en Noviembre 2016 manejada con mismo tratamiento el cual obtuvo buena respuesta. En Mayo del 2017 se presenta con tos seca y fiebre con nula respuesta al tratamiento antibiótico y sintomático, solicitamos radiografía de Tórax observándose ensanchamiento mediastinal, la biopsia arrojó diagnóstico de Linfoma de Hodgkin, estadiaje clínico IIIBX, se decide iniciar tratamiento con brentuximab + adriblastina+vinblastina+dacarbazina, con adecuada respuesta tumoral evaluada por

PET CT posterior a 2° ciclos. Posterior a la 4 aplicación del esquema la paciente presenta astenia, adinamia, mialgias que imposibilitan la movilización con predominio en región lumbar y dolor en hipocondrio derecho acompañado de náuseas y vómito. Murphy +, resto sin relevancia. La paciente presentaba datos consistentes con rabdomiólisis (**Cuadro 1**) asociada probablemente a fármacos quimioterapéuticos, se manejó con líquidos intravenosos, alcalinización orina y tratamiento sintomático, se realizó Ultrasonido abdominal que demostró colecistitis aguda por lo que fue valorada por el servicio de cirugía y se realiza colecistectomía laparoscópica una vez resulta la rabdomiólisis.

**Conclusiones:** Paciente con rabdomiólisis posterior a quimioinmunoterapia que requirió de manejo medico hospitalario. La paciente continuó tratamiento con ABVD sin volver a presentar mismo cuadro, siendo brentuximab el único fármaco retirado, por lo que pudiera existir asociación directa entre la rabdomiólisis y el uso de brentuximab. Realizamos una revisión de los efectos secundarios conocidos y reportados del fármaco sin encontrar rabdomiólisis como un evento adverso previamente descrito en la literatura.

**Cuadro 1.**

	GGT (12-58) mg/dl	T GP (11-72) mg/dl	TGO (14-49) mg/dl	CPK (30-170) u/l	PROCA ng/ml	PCR (0-5) mg/dl	M IOGLO BIN A (40-110) sérica ng/ml (0-25) orina ng/l
13/09/17	309	161	418	7949	<0.05	79	>500 (sérica)
14/09/17	258	146	310	5509	-----	-----	4930 (orina)
15/09/17	272	152	242	3840	-----	57	500 (sérica)
16/09/17	365	144	157	689	0.09	-----	308 (sérica)
17/09/17	-----	-----	-----	-----	-----	-----	2.5 (orina)
18/09/17	486	111	76	-----	-----	73	-----
19/09/17	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----
20/09/17	426	86	65	107	0.25	33	112 (sérica)

**CCL0006 Caso clínico de interés diagnóstico**

Roger Rafael Hernández Pérez, Lineth Magali Hodgson Reyes, José Alejandro Espinoza Pérez, Wilber Enrique Cortez Cano, Zamir Alexander Díaz Romero, Andrea Barrios Valle, Carolina Gaitán Cruz, Carlos Benjamín López Luck  
Hospital Militar Nicaragua

**Objetivos:** Caso de interés diagnóstico y de manejo atendido en hospital militar de Nicaragua. El diagnóstico de síndrome de Budd Chiari es infrecuente, la asociación con síndrome mieloproliferativo se presenta hasta en un 39%, una alta sospecha clínica puede mejorar el pronóstico de estos pacientes.

**Antecedentes:** APF: papá (finado) cirrosis hepática. APNP: fumado negado, alcohol negado, exposición a mielotóxicos negados. APP: cirugía exceresis de fibroadenoma mama izquierda. hospitalización 1 año previo por insuficiencia hepática. Ago: g:01 a:01. Menarca 12 años, fum 9.05.17 fármacos previos: furosemida 40 mg 1 vez por día.

**Caso clínico:** MC: ictericia HEA: femenina de 45 años de edad iniciales YGE, originaria de Nicaragua, residente en Nicaragua, que 4 meses previos a su ingreso nota coloración amarilla en piel (ictericia) progresiva, persistente, asociada a pérdida de peso de 35% (27 kg), fatiga, dolor en abdomen (hipocondrio izquierdo) con aumento de perímetro abdominal y disnea de mediano esfuerzo. Exploración física conciente, orientada, Glasgow 15/15, hidratada, ictericia, sin plétora yugular, tórax simétrico, sin uso de músculos accesorios, campos pulmonares con hipoventilación bibasal, corazón rítmico, sin soplo, abdomen globoso, red venosa colateral, peristalsis disminuida, matidez cambiante positiva, sin hepatomegalia, esplenomegalia grado III. Genitales externos no

lesiones, miembros inferiores sin edema, atrofia muscular, reflejos normales, sin asterixis. Exámenes de laboratorio: BHC Hg 14.3g/dl, leucocitos 7080, neutrófilos 5664, plaquetas 419000 tiempos de coagulación TP 20 s. TPT 50 s. Perfil hepático: fosfatasa alcalina 102, TGO/ASAT 36, TGP/ALAT 20, bilirrubina directa 1.24, indirecta 0.49, total 1.74, albúmina 3.33, proteínas totales 6.97, BUN 11, creatinina 2, VSG 2 mm/h, antígenos tumorales negativos. Us abdomen 19.06.17 ascitis, esplenomegalia (180 mm en su eje mayor). Doppler 22.06.17 lóbulo caudado de 4-6 cm en su

diámetro anteroposterior, venas en lóbulo caudado permeables mayores de 3 mm de diámetro, venas suprahepáticas presencia de bandas ecogenicas lineales, sin evidencia de flujo siendo compatible con trombosis crónica de venas hepáticas compatible con síndrome de Budd Chiari. Biopsia de hueso ( ) dic /16 panhiperplasia marcada de predominio megacariocítico y eritroide. JAKV617F junio 2016 positivo.

**Conclusiones:** El síndrome de Budd Chiari es de diagnóstico infrecuente incidencia de 1/2500000 (EE.UU.), el diagnóstico temprano y trata-

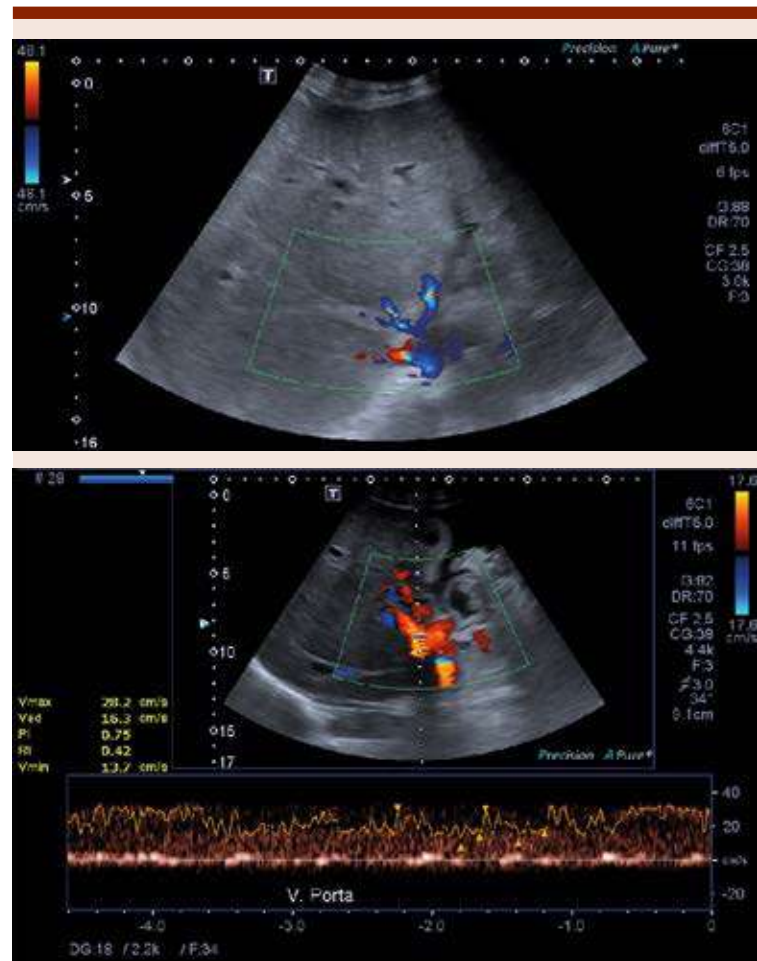


Figura 1.

miento con trombolíticos mejora el pronóstico de dichos pacientes, así como tratar la enfermedad de base.

### **CCL0009 Eltrombopag en el manejo de la anemia aplásica grave. Reporte de caso y revisión de la literatura**

*José Carlos González Acosta, Adriana Ricarti Villagrán*

Universidad Juárez del Estado de Durango (UJED)

**Objetivos:** Mostrar la utilidad de eltrombopag en un caso de anemia aplásica grave.

**Antecedentes:** La trombopoyetina es el principal regulador de la producción de plaquetas por medio de la unión al receptor c-MPL de los megacariocitos. Las células madre hematopoyéticas y células progenitoras también expresan c-MPL y su estimulación se asocia a proliferación de estas células en cultivos. Tradicionalmente la anemia aplásica se ha manejado con la adición de globulina antitímocito (GAT) y ciclosporina, sin embargo cerca del 40% de los pacientes tratados son refractarios a esta terapia y actualmente se ha establecido que la adición de eltrombopag mejora las tasas de respuesta y tiene utilidad en los casos de anemia aplásica refractaria a inmunosupresores.

**Caso clínico:** Femenino de 55 años de edad sin antecedentes médicos de importancia para su padecimiento actual el cual inicia 2 meses previos a su primera consulta con síndrome anémico progresivo, posteriormente desarrolla actividad purpúrica generalizada y fiebre de 39.7°C asociada a faringoamigdalitis purulenta. Sus estudios de laboratorio determinaron la presencia de pancitopenia grave, se practicó biopsia de hueso en la cual se reporta hipoplasia medular grave con celularidad <5%. La paciente inicio soporte transfusional con hemoderivados para estabiliza-

ción de parámetros hematológicos además de antimicrobianos de amplio espectro e inicio manejo con eltrombopag 25 mg diariamente y prednisona 50 mg diarios, la prednisona se redujo a 25 mg diarios después de 3 meses de tratamiento y continuó por espacio de 15 meses. Una biopsia de hueso de control realizada después de 8 meses de tratamiento determinó un 26% de celularidad medular. La paciente recuperó parámetros hematológicos que la hicieron no dependiente de transfusiones ni desarrolló procesos infecciosos. Laboratorios iniciales: leucos 1080 neutrófilos 290 Hb 4.4 gr/dL hematocrito 13.8% plaquetas 4000/mm<sup>3</sup>. Laboratorios después de 15 meses de tratamiento: Leucos 3300 neutrófilos 2100 Hb 11.3 gr/dL plaquetas 35,000/mm<sup>3</sup>. Se realizó además un cariotipo el cual resultó normal. Esta paciente no tuvo acceso a la terapia estándar con inmunosupresores por bajos recursos económicos sin embargo pudo ser apoyada con eltrombopag el cual se asoció a esteroide solamente.

**Conclusiones:** En este caso en particular se demostró la utilidad de eltrombopag en el manejo de la anemia aplásica grave aun utilizando dosis más bajas que las recomendadas, eltrombopag es útil en pacientes con cierto grado de función medular y mejora la calidad de vida de los que tuvieron respuesta.

### **CCL0011 Desenlaces clínicos en una paciente con anemia aplásica durante el embarazo: reporte de caso y revisión de la literatura**

*Cintia María Sepúlveda Rivera,<sup>1</sup> Samuel Vargas Trujillo,<sup>1</sup> Arturo Maximiliano Ruiz Beltrán,<sup>2</sup> Virginia Medina Jimenez,<sup>1</sup> María Digna Navah Barahona<sup>1</sup>*

<sup>1</sup> Instituto Nacional de Perinatología, <sup>2</sup> Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán

**Objetivos:** Presentar el seguimiento y resultados maternos de una paciente a quien se diagnosticó anemia aplásica durante el embarazo.

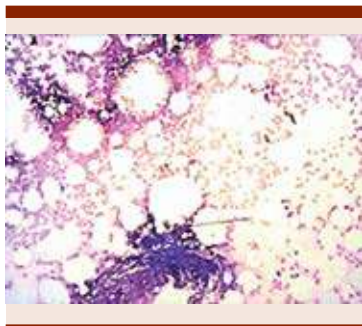
**Antecedentes:** La anemia aplásica es una patología hematológica caracterizada por pancitopenia, con hipocelularidad de la médula ósea, en ausencia de un infiltrado anormal o fibrosis medular. El diagnóstico se realiza con al menos dos de los siguientes criterios: 1. Hemoglobina <10 G/DL, 2. Conteo plaquetario menor a 50,000 y 3. Conteo de neutrófilos <1.5 x10<sup>9</sup>/L. La mayoría de los casos (70-80%) son idiopáticos. La incidencia es de 2-3/1, 000,000 y existe una distribución bifásica; con un primer pico a los 10-25 años y el segundo a los 60 años. Se caracteriza por un fallo en la producción de células madre hematopoyéticas y células precursoras, a su vez asociado con aplasia y reemplazo graso de la médula, posteriormente hay depresión de todas las líneas celulares con anemia, neutropenia y trombocitopenia. Es muy infrecuente su asociación al embarazo, la cual aún no está explicada, existen aproximadamente 80 reportes de caso en la literatura, siendo el primero descrito por Paul Ehrlich en 1888, en una mujer que murió pocos meses posteriores a su diagnóstico. Su manejo plantea muchos desafíos al obstetra, debido a la baja incidencia y al mal pronóstico materno-fetal. Se presenta el caso de paciente diagnosticada en el Instituto Nacional de Perinatología, su abordaje y plan terapéutico.

**Caso clínico:** Paciente de 22 años referida de centro de 2do nivel al INPer; con embarazo de 27.0 semanas con diagnóstico síndrome linfoproliferativo e infección urinarias por *E. coli* BLEE, por lo que dentro del abordaje se descartaron entidades infecciosas, farmacológicas y autoinmunes y se realizó biopsia de médula ósea de-



terminando diagnóstico de anemia aplásica, también se solicitó inmunofenotipo negativo a malignidad. Durante la gestación el manejo fue soporte transfusional (5 en total). En embarazo finalizó a las 35 semanas, vía vaginal, dos meses después de la resolución del embarazo, acude al INPer por síndrome anémico, por lo que se otorga nuevo apoyo transfusional, se estabiliza y envía a unidad de trasplante de médula ósea.

**Conclusiones:** No existe una estrategia de manejo universal durante el embarazo, la terapia de elección en la mujer no gestante es el trasplante de médula ósea con una supervivencia del 56-89%, sin embargo durante el embarazo esto no es lo más recomendable debido a la intensa inmunosupresión, por lo que el tratamiento debe ser brindado terapia de soporte transfusional según los elementos deficitarios.



**Figura 1.** Aspirado de médula ósea. Se evidencia ausencia de células hematopoyéticas, las cuales han sido reemplazadas por células reticulares (fibroblastos-adipocitos).

**CCL0012 Linfoma de Hodgkin en el embarazo**

Juan Fernando Tadeo Rivera Ruvalcaba, Lilia Beatriz Aguilar López  
Centro Médico Nacional de Occidente IMSS

**Objetivos:** Identificar al linfoma de Hodgkin como la neoplasia hematológica más frecuente en el

embarazo, la actuación clínica ante tal situación y las implicaciones éticas

**Antecedentes:** El linfoma de Hodgkin es una neoplasia del tejido linfoide, derivada de células B de centro germinal y Caracterizado por la presencia de las células de Reed-Stenberg, Inmunofenotipo característico y un fondo celular reactivo. Es la neoplasia más común que se presenta en el embarazo, aproximadamente en 1/ 1000 a 1/6000 partos; debutando el 3% de los casos durante el embarazo

**Caso clínico:** Femenino de 29 años de edad, originaria y residente de Sayula; casada, empleada, quien cuenta con los siguientes antecedentes: carga genética para diabetes mellitus, Hemotipo o+, sin trasfusiones previas, tabaquismo pasivo durante 3 años en su empleo, niega otras toxicomanías. Ginecoobstétrico con 2 gestas, 1 parto y cursando durante su ingreso con embarazo de 27.6 SDG x FUM normoevolutivo. Inicio con su padecimiento 18 meses previos a su ingreso, con tumoración cervical derecha del tamaño de una canica, con diaforesis nocturna, tratada sintomáticamente y sin mejoría. Se programa para biopsia cervical dado el crecimiento progresivo de la masa, con diagnóstico inicial de tuberculosis ganglionar, por lo que se inicia antifímicos. En revisión de laminillas detectan linfoma de Hodgkin y es referida a hematología A la exploración física con cuello asimétrico a expensas de una tumoración cervical derecha de diámetro mayor aproximado de 15 cm con cicatriz de cirugía previa y otra adenopatía de menor tamaño, no se palpa adenopatías a otros niveles ni visceromegalias, abdomen globoso a expensas de útero grávido. Biopsia ganglionar con reporte de neoplasia de tipo enfermedad de Hodgkin variedad depleción linfocítica, CD30 + y

CD15+. En cuenta a estaficación, la TAC de 4 regiones mostro solo las adenopatías cervicales, no masa mediastinal, aspirado de medula ósea sin datos de infiltración, por lo que se estadifica como IIBX. Comienza con datos de obstrucción de vía aérea y disfagia, por lo que previo a evaluación de comité de ética, se decide iniciar esquema de primera línea con ABVD con fines de citorreducción inicial por el efecto de masa, suspendiendo la dactarbazina por reacción infusional.

**Conclusiones:** El tratamiento del linfoma de Hodgkin en el embarazo debe ser preferentemente con propósito curativo, minimizando la toxicidad fetal y mejorando los resultados perinatales para el binomio materno-fetal. Representa un dilema ético que requiere el trabajo de un equipo multidisciplinario para la toma de decisiones.

**CCL0014 Deficiencia de factor X adquirida secundaria a amiloidosis primaria**

Laura Espinosa Valdespino  
Instituto Mexicano del Seguros Social. HGR 251, Metepec Estado de México

**Objetivos:** Reportar un caso de deficiencia de factor X adquirida en un paciente con amiloidosis y el manejo administrado

**Antecedentes:** 01 agosto 2017 Masculino de 45 años, residente de Estado de México, católico. Antecedentes personales no patológicos: niega toxicomanías. Grupo y RH: O+. Transfusiones: hace 2 meses, múltiples concentrados eritrocitarios y plasmas frescos congelados. Niega reacciones a transfusión. Alergias: negadas. Mielotóxicos: negado. Antecedentes personales patológicos: niega enfermedades crónicas degenerativas, cirugías: en 3 ocasiones; hematoma retroperitoneal espontáneo el 01 junio 2017 (TP: 30/12, INR 4.5, TTPA:

60/30), re intervención el día 08 junio 2017. Desempaquetamiento y aseo quirúrgico el día 12 junio 2017. Factor X 5.2%. Resto de factores con parámetros normales. Factor X 7.7%. Resto de factores con parámetros normales. Antecedentes hemato-oncológicos: diagnóstico de deficiencia de factor X en junio 2017, cadenas ligeras séricas: kappa 230 mg/dl, lambda 10.59 mg/dl. Relación 21.7. Alta voluntaria.

**Caso clínico:** Evolución del padecimiento: inicia el primero de agosto con presencia de dolor abdominal difuso de manera progresiva, intensidad 7/10 en escala de EVA. por lo que acude a hospital HGR 251 IMSS. TA: 110/70 FC: 68lpm FR: 18, temperatura: 36 Exploración física: consiente y orientado con palidez mucotegumentaria, cardiológico rítmico sin ruidos agregados, campos pulmonares con adecuado murmullo vesicular sin ruidos adventicios. Abdomen blando depresible, con dolor no localizado a la palpación superficial y profunda, signos de irritación peritoneal negativos, extremidades inferiores in alteración. TAC de abdomen: hepatomegalia, hematoma en área parieto cólica derecha. 04 agosto 2017: hb 10.8g/dl, hto: 34%, leucocitos: 7100, neutrófilos: 4900, plaquetas: 341,000, glucosa: 112 mg/dl, urea: 17 mg/dl, creatinina: 0.7 mg/dl, BT: 1.2 mg/dl, BD: 0.7 mg/dl, BI: 0.5 mg/dl. AST 23U/L, ALT: 13U/L, FA: 848u/l, sodio: 138 mEq/L, fosforo: 2.2 mg/dl, magnesio: 1.49 mg/dl, potasio: 3 mEq/L, TP: 52/13.7, INR 4. TTPA: 69/28. Perfil tiroideo normal. 04 agosto 2017 aspirado de médula ósea: celularidad ++, heterogénea, megacariocitos: 15-20 por campo. A la inmersión normoblastos 14%, linfocitos: 9%, granulocitos adultos 46%, granulocitos jóvenes 22%, células plasmáticas 8%. 04 agosto 2017 placa de tórax, con silueta cardiaca conservada. Ecocardiograma: FEVI 74%, fun-

ción diastólica norma, pericardio normal. 09 agosto 2017 biopsia de hueso: positiva a rojo Congo Factores de coagulación: factor X 7%, resto normal cadenas ligeras séricas: kappa 300 mg/dl, lambda 10 mg/dl Diagnóstico: amiloidosis primaria AL Deficiencia de factor X adquirida. Manejo: FEIBA profiláctico. Quimioterapia a base de ciclofosfamida, dexametasona y talidomida cada 21 días. Al tercer ciclo: TP 30/12, INR 2.5, TTPA: 42/32, FA: 120 U/L

**Conclusiones:** La deficiencia de factor X adquirida es una coagulopatía poco común, una de las causas más frecuentes es la amiloidosis primaria por lo que siempre deberíamos de tener la sospecha diagnóstica.

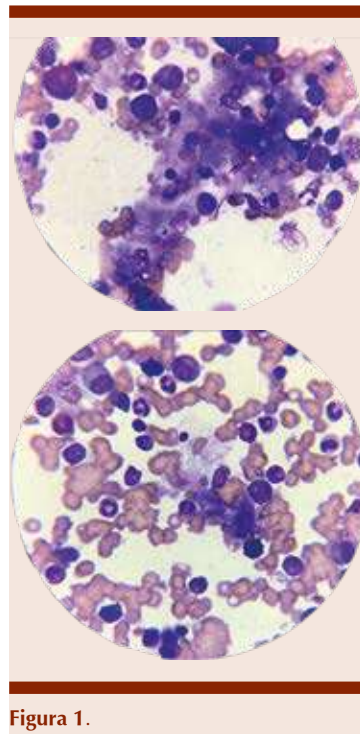


Figura 1.

**CCL0015 Leucemia mieloide aguda con infiltración extramieloide intradural**

Santa Maricela Ortiz Zepeda, Shendel Paulina Vilchis González, Ana Carolina Reynoso Pérez

Centro Médico Nacional 20 de Noviembre ISSSTE

**Objetivos:** Evidenciar la presentación clínica atípica de leucemia aguda mieloblástica con involucro a sistema nervioso intradural.

**Antecedentes:** La presentación extramedular de la leucemia mieloide aguda es rara, donde la infiltración a sistema nervioso central con involucro a meninges al diagnóstico es <1% y los sarcomas granulocíticos a la presentación son excepcionales. La presentación clínica es con fracturas múltiples por compresión o infiltración meníngea.

**Caso clínico:** Masculino de 58 años de edad sin antecedente de enfermedades crónico-degenerativas, con padecimiento de 4 meses de evolución caracterizado por síndrome febril y consuntivo, así como aumento del perímetro abdominal, durante estudio se evidencia leucocitosis de 68mil diferencial con neutropenia de 0.8, monocitosis de 52 mil, anemia con hb 10.3 y trombocitopenia de 34mil, blastos de estirpe mieloide en sangre periférica, ultrasonido abdominal con hepatomegalia de 16.7cm, esplenomegalia de 14cm. aspirado de médula ósea : c3, m 0, blastos 25%, mon 69%, gj1, ga 0, linfos 2,cp 3% médula ósea con celularidad aumentada, megas ausente, infiltración anormal por población homogénea en estirpe pero heterogénea en tamaño. 1era población compuesta por blastos mieloides de 14-16 micras y 2da población de mayor cantidad, compuesta de serie monocitoide (tanto blastos como promonocitos anormales) de 14-18 micras, compatible con leucemia aguda mieloide M4. Citoquímica: pox 100% esterasa 62%, citometría de flujo CD5:+ débil, CD34+,CD117 y HLA-DR +parcial, CD16-, CD13+, CD11B-, CD10-, CD19-, CD35-, CD64+parcial, IREM2-, CD14-, CD36-, CD105-

CD33+ débil, CD71-, TDT-, CD56 +parcial, CD7-, CYCD3-, MPO + débil, CD79A-, compatible con LAM M4. Cariotipo sin crecimiento, durante su estancia presenta incremento de sintomatología abdominal con datos obstrucción intestinal, retención urinaria y alteraciones sensitivo-motoras de miembros pélvicos, se realiza RMN de columna con evidencia infiltración ósea difusa a nivel de los cuerpos vertebral de C2 a región sacrococcígea con

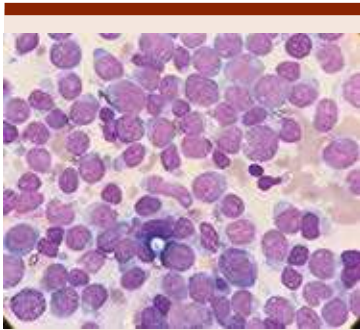


Figura 1.

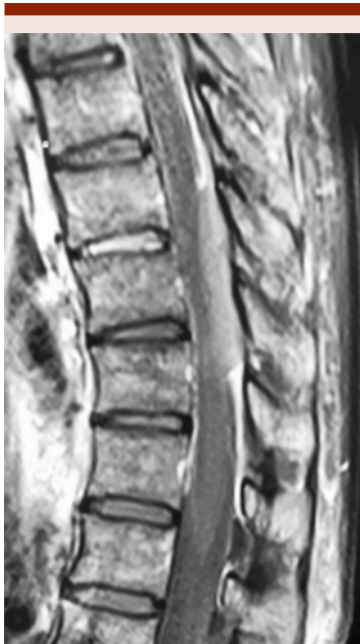


Figura 2.

fractura patológica a nivel de C5-C6 y presencia de múltiples lesiones de aspecto solido intramedulares intradurales en relación a infiltración por patología de base con datos de mielopatía compresiva. Presenta complicaciones infecciosas que llevan a fallecimiento de paciente.

**Conclusiones:** La leucemia mieloide aguda con infiltración extramedular con involucro a sistema nervioso es muy rara, su presentación clínica y deterioro clínico súbito y progresivo, impidió el tratamiento de quimioterapia intensiva, ante las múltiples complicaciones que se presentaron en su evolución.

**CCL0016 Baja incidencia y pobre respuesta a ITK en LCM con arreglos en el cromosoma 3. Reporte de un caso**

Porfirio Martínez Rodríguez, Giselle Ledesma Soto  
Instituto Mexicano del Seguro Social

**Objetivos:** Presentación de un caso de poco frecuente de LCM con rearrreglos en el cromosoma 3, y su impacto en la respuesta al tratamiento.

**Antecedentes:** Se reporta una baja incidencia de LCM con rearrreglos adicionales en el cromosoma 3, en una serie de 2013 casos (Wei Wang, Jorge E. Cortés et al, 2015) se encontró una incidencia de 5.8% (116), de los cuales 3 que corresponde a menos del 1%, presentó t(3;3)(q21;q26.2), estas alteraciones se relacionan a escasa respuesta al tratamiento con ITK, y pobre supervivencia global.

**Caso clínico:** Femenino 68 años, sin enfermedades crónico-degenerativas. Diagnóstico de leucemia mieloide crónica en fase crónica el 24/06/2016, Sokal y Hasford intermedios, EUTOS bajo. Cariotipo inicial con t(9;22)(q34;q11.2) en 20 metafases. Tratada inicialmente en otra unidad con imatinib 400mg, a 6 meses de tratamiento (24/01/17), se realizó qRT-PCR: BCR-ABL 46.614% IS. Sin posibilidad de escalar dosis por toxicidad hematológica. Se trató este esquema por 15 meses. Recibo paciente en Octubre/2017, se realizó valoración de respuesta a 16 meses de tratamiento con imatinib, encontrando en cariotipo 100% de metafases con cromosoma Ph+, y t(3;3)(q21;q26.2)



Figura 1. Cariotipo post 3 meses de nilotinib.

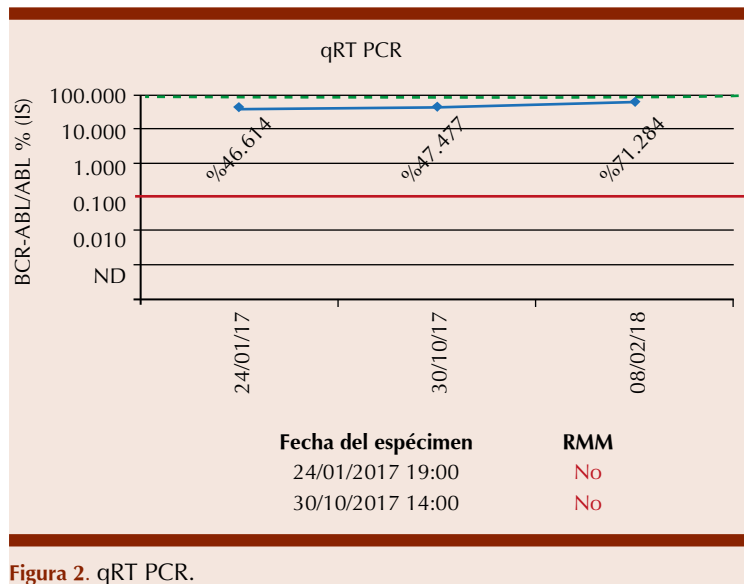


Figura 2. qRT PCR.

adicional; qRT-PCR: BCR-ABL 47.4773% IS, se concluyó falla terapéutica, con cambio a ITK de segunda generación. Inició Nilotinib 800mg el 02/11/17, y al tercer mes de tratamiento se realizó cariotipo sin respuesta citogenética, con persistencia de t(3;3) y Ph+ en 16/20 metafases y el resto únicamente Ph+, además aumento de niveles de transcrito de BCR-ABL a 71.2836% IS, por lo que nuevamente se consideró falla terapéutica, con cambio de ITK a Dasatinib 100mg.

**Conclusiones:** Los rearrreglos del cromosoma 3, en este caso: t(3;3) (q21;q26.2), son poco frecuentes, se asocian a resistencia al tratamiento con ITK y mal pronóstico, la literatura sólo reporta respuesta a trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos, sin embargo la paciente no es candidata por edad a dicho manejo.

**CCL0017 Doble evento isquémico, infarto agudo al miocardio y accidente cerebrovascular en paciente con trombocitemia secundaria a mielofibrosis; reporte de un caso y revisión bibliográfica**

*Efraín Isaías Camarín Sánchez, María Magdalena Bahena García*  
 Hospital Central Sur de Alta especialidad PEMEX

**Objetivos:** Presentamos la secuencia de hechos con sus resultados y una revisión de la literatura de mielofibrosis primaria y secundaria así como su asociación con el riesgo neto de trombosis, presentamos el caso de una mujer con evento isquémico cerebral múltiples focos isquémicos en sistema nervioso central asociado a trombo intracavitario ventricular e infarto agudo al miocardio como presentación de un caso del síndrome mieloproliferativo

**Antecedentes:** La trombocitosis es un escenario clínico común, en ocasiones descubierta de manera incidental. El diagnóstico diferencial para la trombocitosis es amplio y el proceso es un reto para el clínico. La trombocitosis puede ser de etiología primaria o atribuirse a un proceso reactivo. Esta distinción es importante ya que tiene implicaciones en la evaluación, pronóstico y tratamiento. La trombocitosis primaria puede

estar asociada con Síndromes mieloproliferativos o mielodisplásicos y conlleva un pronóstico desfavorable con riesgo notablemente mayor de eventos trombóticos arteriales y venosos. Un doble evento isquémico de presentación sincrónica se ha reportado en 1% de los eventos isquémicos agudos, sin embargo, es poco frecuente su asociación a trombocitemia.

**Caso clínico:** Mujer de 53 años de edad con antecedentes de tabaquismo intenso, diabetes mellitus y tres embarazos complicados con abortos del primer trimestre, quien ya tenía diagnóstico de anemia, catalogada como hemolítica y trombocitopenia idiopática, requirió esplenectomía, presentando posteriormente trombocitosis reactiva. Acude al servicio de urgencias con deterioro neurológico y monoparesia braquial derecha, la tomografía inicial fue normal, la IRM de encéfalo evidenció infarto cerebral en múltiples regiones, así como infarto agudo de miocardio inferolateral, evidenciado por electrocardiograma y troponina I, presentaba trombocitemia y síndrome anémico, se realizó ecocardiograma transtorácico donde se observó trombo intracavitario en VI e hipocinesia en la región inferior. Dentro del abordaje de la trombocitosis se realizó aspirado de médula ósea en búsqueda de mutación JAK2, MPL y presencia de BCR/ABL, se observó aumento en las cifras plaquetarias. También se realizó Ecografía doppler de arterias carótidas y score de calcio por tomografía para descartar etiología aterotrombótica, se dio terapia antiagregante dual y anticoagulante, así como administración de hidroxycarbamida e interferón para control de cuenta plaquetaria, con evolución clínica favorable, finalmente con diagnóstico por anatomía patológica de mielofibrosis en etapa temprana.

**Conclusiones:** El riesgo trombótico



en pacientes con trombocitosis primaria debido a mielofibrosis es reducido, la presentación de un doble evento isquémico lo es aún mucho más. Presentamos la secuencia de hechos con sus resultados y una revisión de la literatura.



Figura 1. Aspirado de médula ósea.

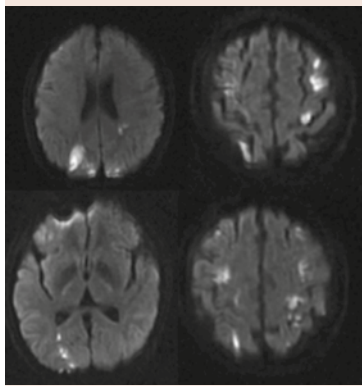


Figura 2. Imágenes por resonancia magnética.

**CCL0018 Recaída extramedular en un caso de leucemia aguda indiferenciada. Reporte de un caso y revisión de la literatura**

José Carlos González Acosta, Javier Pacheco Calleros  
Hospital General de Zona No1 IMSS Durango

**Objetivos:** Con el fin de conocer los aspectos más relevantes de esta enfermedad reportada en la literatura, se utilizó la base de datos Medline y se hizo la búsqueda con las palabras clave granulocytic sarcoma, extramedullary leukemia, myeloid sarcoma.

**Antecedentes:** La leucemia mieloide extramedular (LME), también conocida como sarcoma granulocítico, es una manifestación extramedular de la leucemia mieloide aguda. Puede presentarse virtualmente en todos los sitios del organismo y en cualquier momento de la evolución de la enfermedad primaria. El compromiso de tejidos blandos por LME es raro, ocurre entre el 3 y el 5% de los pacientes. Los sitios afectados con más frecuencia son el hueso, los ganglios linfáticos, la piel, el tracto gastrointestinal y la órbita.

**Caso clínico:** Paciente masculino 22 años de edad con historial de tratamiento por leucemia aguda catalogada de tipo indiferenciado en noviembre 2016, recibió quimioterapia de combinación en esquema 7/3 y 5/2 con citarabina-doxorubicina inicialmente, después de lograr la remisión completa recibió 4 esquemas de intensificación con citarabina a dosis intermedias en combinación con doxorubicina logrando mantener la remisión completa. Al concluir los ciclos de mantenimiento con 100 mg diarios de mercaptopurina oral. Durante 6 meses el paciente se mantuvo con remisión de la enfermedad sin embargo para Septiembre 2017 nota la presencia de tumoración dolorosa de axila izquierda de crecimiento progresivo, se realiza TAC en donde se aprecia tumoración de axila izquierda de 108 x 62 mm de diámetro, citometría hemática y aspirado medular normales. Se toma biopsia de la lesión con reporte de infiltración leucémica a tejidos blandos de axila izquierda. Se inicia de nueva cuenta dosis estándar de citarabina por 2 ciclos reduciendo la tumoración y se aplican ciclos de intensificación con daunorrubicina 45 mg/m<sup>2</sup> y etopósido 100mg/m<sup>2</sup>, 3+3.

**Conclusiones:** La LME de tejidos blandos es rara y la información

disponible en la literatura acerca de esta entidad es escasa, y consiste básicamente de informes de casos y de análisis por agrupamiento de los temas publicados.

**CCL0019 Leucemia aguda de linaje mixto B/mieloide con BCR/ABL1**

Emmanuel Almanza Huante, Karla Adriana Espinosa Bautista, Alfredo De la Torre Luján  
Instituto Nacional de Cancerología

**Objetivos:** Correlación clínica de los casos reportados en literatura internacional con el primer caso reportado de Leucemia Aguda de Linaje Mixto con BCR/ABL1 en México.

**Antecedentes:** El primer caso reportado en la literatura por Hirsch-Ginsberg et al. (1988) Demostró características de linaje mieloide y linfoide en pacientes con translocación (9,22), hasta la fecha solo se han reportado casos de pacientes con la translocación y características fenotípicas de doble linaje en la población leucémica con resultados discordantes, así mismo en la era posterior a los inhibidores específicos de tirosina cinasa existen reportes que correlacionan buenos resultados con el uso de estos últimos logrando remisiones duraderas. Los criterios EGIL describen de manera objetiva en conjunto con la OMS, los parámetros necesarios para nombrar una leucemia aguda como linaje mixto. La adición de alteraciones citogenéticas anteriormente conocidas como de riesgo desfavorable nunca han sido documentadas en población latina.

**Caso clínico:** Paciente masculino de 26 años de edad sin antecedentes médicos de importancia quien acude a nuestra institución referido de Centro de Salud local por síndrome linfoproliferativo en estudio con cuadro de 15 días de evolución

caracterizado por síndrome anémico. A su llegada se documentan leucocitos totales de 187,820 cel/dl, hemoglobina de 5.2 g/dl y plaquetas de 47,000 cel/dl. Se realizan estudios de protocolo incluyendo aspirado de médula ósea, inmunofenotipo por citometría de flujo y FISH para gen quimérico BCR/ABL1. Por morfología se observa médula ósea hiperclular para la edad, con blastos en 75% de las células nucleadas contadas; el inmunofenotipo reporta dos poblaciones celulares que cumplen criterios EGIL (European Group for the Immunological Characterization of Leukemias) con marcadores linfoides CD19, CD22, CD79a así como CD13 y CD33 fuertemente positivos; el reporte de FISH se reporta positivo en 180/200 metafases para el gen quimérico BCR/ABL1. Se inicia manejo con esquema Hyper-CVAD + imatinib actualmente en fase IIB con última enfermedad mínima residual por citometría de flujo negativa. Actualmente en protocolo de trasplante alogénico con donador

**Conclusiones:** No existen antecedentes en Latinoamérica de Leucemia Aguda de Linaje Mixto con BCR/ABL1 por lo que no hay precedentes respecto a curso clínico, sin embargo la respuesta obtenida con la adición del inhibidor de tirosina cinasa de primera generación en este caso, a mitad del tratamiento ha resultado en enfermedad mínima residual negativa. Actualmente la leucemia aguda de linaje mixto se considera una entidad de riesgo desfavorable que es candidata a tratamiento de consolidación con trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos.

#### **CCL0020 Diagnóstico de histoplasmosis diseminada por frotis de sangre periférica**

Judy Alexandra Rojas Ruiz, Dulce María Aguilar Olvera, Carolina Flor

Cruz García, Luz Hermila González Figueroa, Yadira Janet González Paredes, Tania Araceli Salazar Romero, Rogelio Alejandro Paredes Aguilera Instituto Nacional de Pediatría

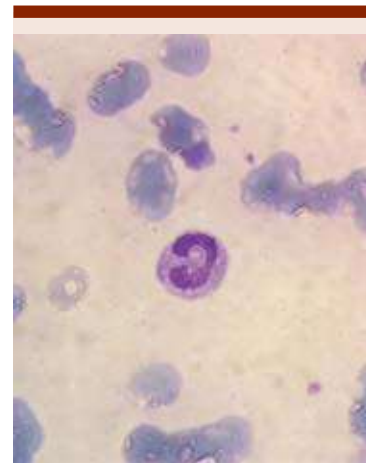
**Objetivos:** Presentar caso clínico.

**Antecedentes:** La histoplasmosis es una infección micótica, causada por *Histoplasma capsulatum*, afecta principalmente a personas con inmunodeficiencia, en especial con síndrome de inmunodeficiencia adquirida siendo un factor de riesgo mayor para histoplasmosis diseminada. Es más prevalente en el continente americano y sur este de Asia puede encontrarse en cualquier región. Se reporta el caso de un paciente con histoplasmosis diseminada con pancitopenia y falla orgánica múltiple el diagnóstico se realizó por el servicio de hematología al revisar el frotis de sangre periférica (FSP).

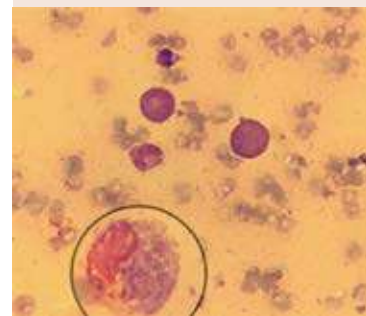
**Caso clínico:** Niño de 9 años con cuadro clínico de 45 días de dolor abdominal, gastroenteritis no disenteriformes, tos, astenia, adinamia, palidez, pérdida de peso progresiva. 15 días previos dolor óseo, petequias, edema de tobillos y melenas. Examen físico emaciado, palidez generalizada intensa, carillos con placas blanquecinas, adenopatías cervicales de 0.5 cm, soplo cardíaco holosistólico, hígado a 2 cm por debajo de reborde costal derecho, esplenomegalia 3cm por debajo de reborde costal izquierdo, petequias generalizadas. Laboratorios HB 3,2g/dl leucocitos 2400 NA 500 L 23% M 6% plaquetas 35000 VCM 71.9 HCM 22.9 CCMH 31.9 ADE 17.9VP 9.4 retis corregidos 1.2. FSP tinción de Wright con anisocitosis, microcitos ++, mielocitos 3%, bandas 24%, segmentados 19%, L 50%, monocitos 4%, serie mielóide y monocitos con halo claro, sugestivas de levadura, vacuolas y granulaciones tóxicas (**Figura 1**). Plaquetas disminuidas. DHL 5738,

FA 284, TGP 90, TGO 1366, GGT 59, BT 1,94, BD 1,13, TP 23,5, INR 2 TTPa 53,8, BUN 19,4, Cr 0,38. Se realizó aspirado de médula ósea (**Figura 2**), biopsia y mielocultivo confirmando diagnóstico. Inició anfotericina B liposomal con el hallazgo de FSP, durante hospitalización se diagnosticó VIH, progresó a falla orgánica múltiple y falleció a las 48 horas de ingreso.

**Conclusiones:** El diagnóstico de *Histoplasma capsulatum* por FSP tiene baja sensibilidad <50% y requiere de experiencia por parte del observador, puede confundirse con *Candida glabrata*, *Pneumocystis jiroveci*, *Leishmania donovani*, plaquetas. El Gold Estándar es el



**Figura 1.**



**Figura 2.**

cultivo pero tarda hasta un mes. El caso que presentamos demuestra que el diagnóstico temprano permite tratamiento dirigido a la infección sin embargo en el paciente con histoplasmosis diseminada y VIH no tratado la mortalidad es cercana 100% como fue el desenlace de nuestro paciente.

**CCL0021 Aplasia pura de la serie roja secundaria a infección por parvovirus B19 en una paciente con infección por VIH. Reporte de caso**

*Verónica Giuliana Chacón Juárez, Andrés González De la Rosa, Mónica Prado Rodríguez, Adriana Concepción Lobato Belmonte*  
Centro Médico ISSEMyM Ecatepec

**Objetivos:** Identificar las posibles causas de anemia en pacientes con infección por VIH, existen dos mecanismos el primero la respuesta autoinmune debida a un estado inmune alterado y el segundo por efecto mielosupresivo de la terapia antirretroviral.

**Antecedentes:** La anemia aplásica es una condición rara caracterizada por anemia con cuenta corregida de reticulocitos < 1% y < 5% de precursores eritroides en médula ósea en ausencia de hemólisis. Parvovirus B19 tiene una especificidad por las células progenitoras eritroides, siendo afectadas en presencia de éste.

**Caso clínico:** Femenino de 34 años con antecedente de infección por VIH de 11 años de diagnóstico en terapia antirretroviral, último conteo CD4: 28 células y carga viral: 976 copias, coriorretinitis por citomegalovirus en tratamiento con valganciclovir de dos meses de evolución. Inicio su padecimiento 15 días previos a su ingreso al presentar cefalea de tipo pulsátil intensidad 7/10 posteriormente disnea de grandes esfuerzos la cual progresa hasta ser de medianos es-

fuerzos acompañado de diaforesis profusa, palpitaciones y fiebre 39 °C en picos durante 3 días por lo que acude al servicio de Urgencias, a su ingreso con frecuencia cardiaca: 112, presión arterial: 92/64 mmHg, con datos de cor anémico, se reporta hemoglobina: 4 mg/dL, VCM: 94 fL, HCM: 28 pg/µL, reticulocitos corregidos: 0.4%. Se indica terapia transfusional y se realiza ultrasonido hepatoesplénico reporte sin alteraciones, prueba de COOMBS negativa, el aspirado de médula ósea reporta hipo celularidad ++/+++, megacariocitos disminuidos, depresión eritroide severa, tendencia a megaloblastosis, granulocitos con detención en maduración. Se suspende valganciclovir por ser posible causa de anemia, pese a esto continua con requerimiento transfusional alto. Posteriormente se solicitaron CD55 y CD59 reportándose sin clonalidad para hemoglobinuria paroxística nocturna, radiografía de tórax sin presencia de tumoración en mediastino y anticuerpos contra Parvovirus B19 reportándose Ac IgG de 7.1 y Ac IgM de 16.5. Se inició tratamiento con prednisona (1mg/kg) durante 6 semanas para disminuir dependencia transfusional (con posterior reducción gradual y suspensión del mismo), además de darbepoetina alfa dosis semanal (2.25 mg/kg) y hematínicos con los que se obtuvo adecuada respuesta. Última hemoglobina: 12.5 g/dL, hematocrito: 38.3%, VCM: 102 fL y HCM: 33.3 pg.

**Conclusiones:** Al presentar altos requerimientos transfusionales y comportamiento arregenerativo unilineal, la biopsia y el aspirado de médula ósea con datos sugestivos de aplasia pura de serie roja fue necesario descartar posibles condicionantes adicionales como coinfección por parvovirus B19, existencia de timoma e incluso hemoglobinuria paroxística nocturna

en el contexto de una paciente inmunocomprometida.

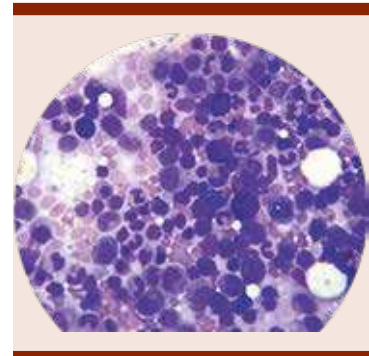


Figura 1.

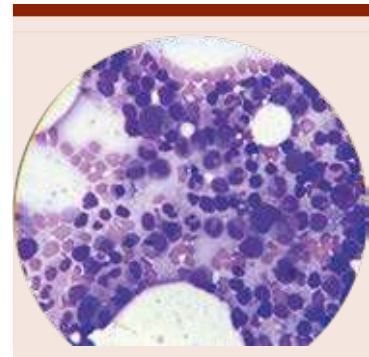


Figura 2.

**CCL0022 Tromboembolia pulmonar como presentación clínica de policitemia vera. Reporte de caso**

*Jacqueline Paulina Aguirre Sotelo, Jesús Rivera Olivas*  
Hospital Central del Estado de Chihuahua

**Objetivos:** Abordaje del paciente con tromboembolia pulmonar. Protocolo de estudio, diagnóstico y tratamiento del paciente con policitemia.

**Antecedentes:** La PV es una neoplasia mieloproliferativa crónica que se presenta con aumento de la serie roja. La mayoría como hallazgo incidental con elevación de hemoglobina y hematocrito en exámenes

de rutina. En su presentación clínica cursan con cefalea, mareo, alteraciones visuales, prurito, saciedad temprana y otras complicaciones como trombosis (trombosis venosa solo un 7%) y hemorragia.

**Caso clínico:** Masculino de 52 años, tabaquismo negado, etilismo social, sin enfermedades crónicas degenerativas. Dos años previos a su padecimiento actual presenta trombosis venosa profunda bilateral manejada con warfarina y medias de compresión, suspende tratamiento farmacológico al mes. Al año siguiente presenta cefalea y mareo, acude con facultativo quien solicita exámenes de laboratorio donde se evidencia policitemia, se le realiza sangría en dos ocasiones presentando mejoría de los síntomas, continua sin protocolo de estudio o seguimiento. Inicia su padecimiento actual el 9 de febrero del 2018 al presentar cefalea frontal, punzante e intermitente, se agrega disnea de inicio súbito en reposo por lo que acude a valoración a hospital de su localidad, le refieren encuentran alteraciones hematológicas, se le realiza sangría en 6 ocasiones, al cuarto día de internamiento presenta desviación de comisura labial y hemiparesia izquierda, se realiza TC cráneo el 15/02/18 reportando isquemia occipito-temporal derecha. El paciente continuo con disnea, desaturación, hemiparesia y alteraciones hematológicas por lo que es enviado a nuestro hospital para valoración, a su llegada el día 16/08/18 se encuentra paciente con rubor facial, acrocianosis, taquicárdico, taquipnéico, con edema de miembros pélvicos y hemiparesia izquierda, con WBC 13.77 K/uL, Hb 21.3 g/dl, HTO 65.1%, PLAQ 123 K/uL, DHL 411 UI/L, ECG con taquicardia sinusal, S1Q3T3, con escalas de riesgo Wells para TEP y TVP de alta probabilidad, se realiza angiotac pulmonar resultado positiva para

TEP segmentaria y subsegmentaria bilateral; doppler venoso de miembros pélvicos con trombosis bilateral desde iliaca externa hasta femoral común; TC cráneo con dos áreas nuevas de isquemia.

**Conclusiones:** El manejo terapéutico recomendado para paciente con TEP hemodinámicamente estable es la anticoagulación, en caso de inestabilidad hemodinámica la terapia trombolítica, sin embargo, el paciente cuenta con contraindicaciones absolutas para ello. Se inicia manejo con HBPM e hidroxurea como agente citoreductor, presentado mejoría clínica, al sexto día de tratamiento con Hb de 16.6 g/dL, HTO 54.5%, se toma muestra para JAK 2 y niveles de EPO, y se confirma diagnóstico.



Figura 1.

**CCL0023 Linfoma difuso de célula grande primario del sistema nervioso central o recaída extraganglionar tardía de un linfoma folicular con transformación agresiva, presentación de un caso**

*Gilberto Israel Barranco Lampón,<sup>1,2</sup> Ana Teijo,<sup>1</sup> Sara Fernández,<sup>1</sup> Raquel Oña,<sup>1</sup> Francisca I Camacho,<sup>3</sup> Fernando J Pinedo,<sup>4</sup> Margarita Sánchez Beato,<sup>5</sup> Pablo García,<sup>1</sup> Mar López,<sup>1</sup> Julia González Rincón,<sup>5</sup> Adolfo De la Fuente,<sup>1</sup> Mónica Estévez,<sup>1</sup> Rebeca Iglesias,<sup>1</sup> Carlos Montalbán,<sup>1</sup> Juan Fernando García García<sup>1</sup>*

<sup>1</sup> MD Anderson Cancer Center Madrid, <sup>2</sup> Hospital General de México,

<sup>3</sup> Hospital Universitario de Getafe,

<sup>4</sup> Hospital Fundación Alcorcón,

<sup>5</sup> Instituto Investigación Sanitaria Puerta de Hierro

**Objetivos:** Describir el caso de una paciente con linfoma folicular con transformación tardía a un linfoma agresivo con afectación única al sistema nervioso central. Describir el papel del estudio de clonalidad por medio del análisis mutacional de IgH (Immunoglobulin heavy locus). Describir el papel del tratamiento con dosis altas de metotrexate y radioterapia en el linfoma del SNC.

**Antecedentes:** El linfoma folicular se considera indolente, tiene un riesgo de transformación agresiva de 31% a 10 años; la transformación agresiva de un linfoma de la zona marginal es menos frecuente (18% a 10 años). Éste caso ejemplifica heterogeneidad temporal: progresión de un linfoma de bajo grado a uno agresivo.

**Caso clínico:** Paciente con antecedente de linfoma de la zona marginal estadio clínico IA diagnosticado a los 52 años de edad tratada con quimioterapia (RCHOP) y radioterapia logrando remisión completa; 8 años después presentó crisis convulsivas, alteraciones de la marcha, vómito, cefalea; se realizó una TAC donde se observaba una lesión intraparenquimatosa, se iniciaron esteroides y la lesión desapareció, meses después, reapareció la sintomatología neurológica; por estudios de imagen, biopsia cerebral y citometría de flujo se diagnosticó linfoma difuso de células grandes del sistema nervioso central sin afectación a otro sitio. Se inició tratamiento con un esquema De Angelis modificado (dosis altas de metotrexate, procarbazona), intratecal (citarabina liposomal) y radioterapia logrando remisión completa, que se mantiene. Se revisó la biopsia del diagnóstico de LZM evidenciando que se tra-





Figura 1.

taba de un linfoma folicular. Se realizó el análisis de clonalidad entre dicha biopsia y la del sistema nervioso central. La secuenciación convencional de Sanger de las regiones IGHV-FR2 reorganizadas demostró secuencias somáticamente hipermutadas originadas a partir de los genes de la línea germinal IGHV3-53 en ambos linfomas. El primer tumor, LF, demostró 91,9% de homología con la línea germinal y el segundo tumor, LPSNC, 82.2% de homología. Hubo 13 mutaciones compartidas entre las dos lesiones, lo que demuestra la existencia de un precursor linfoide común. Además, encontramos 4 mutaciones privadas en el primer LF y 16 mutaciones privadas en el LPSNC.

**Conclusiones:** El uso de esteroides antes de realizar la biopsia cerebral puede retrasar el diagnóstico. Los esquemas de tratamiento deben incluir dosis altas de metotrexate, el empleo de radioterapia es una opción válida pero con riesgo de neurotoxicidad. En pacientes con un linfoma de bajo grado y otro con un componente de alto grado en diferentes sitios, es relevante investigar la relación clonal entre ambas lesiones.

**CCL0026 Anemia de células falciformes y embarazo: manifestación clínica**

**Impredecible, reporte de un caso y revisión de la literatura**

*Samuel Vargas Trujillo, Alejandra Marcela Santiago Aguirre, Cintia María Sepúlveda Rivera, Tirso Ruvalcaba Ruvalcaba, Jorge Miguel Ibarra Puig, Oralia Alejandra Orozco Guillén, Pamela Garciadiego Fossas, Alfredo Gutiérrez Marin*  
 Instituto Nacional de Perinatología

**Objetivos:** Conocer los riesgos de tromboembolismo y compromiso a diversos niveles y alta morbilidad y mortalidad en pacientes con esta patología que compromete el bienestar materno-fetal que obliga a prevenir complicaciones y reportarlo al grupo de cooperación para el estudio de la enfermedad de células falciformes (por sus siglas en inglés CSSD).

**Antecedentes:** Femenino de 33 años de edad con embarazo de 35.3 semanas de gestación con diagnóstico de Hb S por electroforesis de hemoglobinas en la infancia, con crisis de dolor frecuentes.

**Caso clínico:** La paciente ingresa a ésta institución con dolor punzante en ambos miembros inferiores, dolor torácico con dificultad respiratoria, alteración en hemodinamia fetal. Oclusión vía abdominal por riesgo de pérdida de bienestar fetal, se obtiene recién nacido femenino peso 2440gr talla 48 cm Apgar 1/4/5/7, Capurro

37.1 destino UCIN. La madre ingresa a UCIA por persistencia de dolor torácico, disnea, crisis hemolítica, por anemia severa recibe hemotransfusión sin remisión, con anticuerpos irregulares positivos para Kell y Duffy, Ecocardiograma mostró dilatación de cavidades derechas e insuficiencia tricuspídea considerando falla cardíaca, recibió tratamiento con antibióticos por fiebre secundario a neumonía nosocomial y pielonefritis, además recibió tromboprolifaxis. Su evolución continuó insidiosa por hemiparesia 4/5 izquierda y disminución de la sensibilidad homolateral, sin hemorragia en fondo de ojo y signo de Babinski negativo, por deterioro recibe apoyo ventilatorio con intubación. Por TAC no se documenta alteraciones. A su egreso se realiza RM con presencia de imágenes hiperintensas sugestivas de microtrombosis a nivel de tallo cerebral, zona radiada y corteza, así como alteraciones en el electroencefalograma. Actualmente se refirió a hospital especializado en neurología.

**Conclusiones:** Las complicaciones que se pueden presentar durante los episodios agudos son de gran impacto en la evolución del embarazo y en el desenlace que pueden tener, la importancia de que puede desarrollar un infarto cerebral silente, la relevancia del presente caso, es por una presentación insidiosa, incierta, con manifestaciones clínicas a diversos niveles como: cardiovascular, neurológico, renal y hematológico que requiere de la participación de un equipo multidisciplinario, con el objetivo de prevenir complicaciones a corto, mediano y largo plazo que disminuiría el riesgo de morbimortalidad. El presente caso se reportara al CSSCD como una muestra de la severidad del caso así mismo requerirá tratamiento farmacológico con estimulantes de la síntesis de la hemoglobina fetal (hidroxiurea).

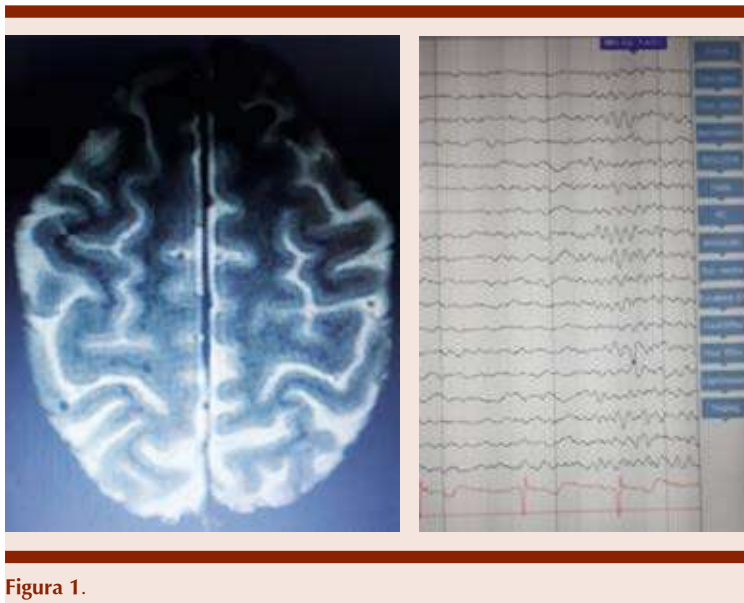


Figura 1.

### CCL0027 Trombocitopenia inmune primaria refractaria asociada a embarazo

Carlos Roberto Best Aguilera, Elva Gabriela García Estrada, Laura Adriana Rivera Mendoza, Bárbara García Reyes, Alicia Elizabeth Guzmán Hernández, Melani Irais Otañez Arce, Juan Carlos López Hernández, Arianna Robles Rodríguez  
 Hospital General de Occidente, Guadalajara, Jal.

**Objetivos:** Ilustrar la dificultad terapéutica de la trombocitopenia inmune refractaria asociada al embarazo.

**Antecedentes:** La trombocitopenia, definida como una cuenta plaquetaria inferior a 100,000, se observa en un 1% de las pacientes embarazadas. La trombocitopenia gestacional conforma un 70-80% de los casos, mientras que la trombocitopenia inmune primaria (TIP) es la segunda causa más frecuente. El tratamiento de primera línea en pacientes embarazadas con TIP es similar al resto de la población, considerándose a la prednisona e

inmunoglobulina intravenosa como agentes relativamente seguros. En casos refractarios, se utilizan tratamientos de segunda línea con consideraciones especiales por la seguridad de la paciente y producto.

**Caso clínico:** Paciente de 23 años de edad, con antecedente heredo-familiar de trombocitopenia inmune, con embarazo de 10 SDG. Referida por trombocitopenia severa (plaquetas 8,000). A su ingreso con petequias diseminadas. La BH informó 1,000 plaquetas. En sangre periférica se observaron 0-1 plaquetas por campo y ausencia de esquistocitos. Se descartaron causas de trombocitopenia secundaria: infecciosas, autoinmunes o por secuestro. Se inició prednisona 1 mg/kg/día sin respuesta al igual que con los tratamientos ulteriores: inmunoglobulina intravenosa, eltrombopag y rituximab por 4 dosis. Finalmente se inició romiplostim, con respuesta parcial no sostenida por lo que se realizó esplenectomía abierta a las 19 SDG sin complicaciones y con respuesta completa, con pérdida de la misma a los 15 días del evento

quirúrgico, por lo que se reinicia romiplostim con lo que se mantuvo en respuesta parcial. En la 36 SDG presenta preeclampsia, con una cuenta plaquetaria de 63,000. Se realiza cesárea bajo anestesia general, con un sangrado aproximado 900 cc y se inició azatioprina con respuesta completa sostenida. Por otra parte, se obtuvo un producto femenino Apgar 8/9, Capurro 36.1, peso 3100 gr. La biometría hemática del RN informó 29,000 plaquetas, se administraron 3 dosis de inmunoglobulina intravenosa con respuesta completa y sostenida.

**Conclusiones:** En esta secuencia de eventos la culminación del embarazo demostró modificar la historia de la enfermedad incluso con una terapia menos intensiva respecto a las ensayadas previamente. El rol patogénico del estado grávido ha sido bien estudiado en situaciones como preeclampsia, eclampsia y HELLP, en este caso clínico se reafirma la importancia del papel del embarazo en los fenómenos autoinmunes.

### CCL0028 Desenlaces clínicos en una paciente con hemoglobinuria paroxística nocturna durante el embarazo: reporte de caso y revisión de la literatura

Cintia María Sepúlveda Rivera,<sup>1</sup> Samuel Vargas Trujillo,<sup>1</sup> Virginia Medina Jiménez,<sup>1</sup> Marco Julio Carlón Grajales,<sup>1</sup> Alejandra Marcela Santiago Aguirre,<sup>1</sup> Arturo Maximiliano Ruiz Beltrán,<sup>2</sup> Ana Marisol Hernández González<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Instituto Nacional de Perinatología, <sup>2</sup> Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán

**Objetivos:** Presentar el seguimiento y resultados maternos de una paciente a quien se diagnosticó hemoglobinuria paroxística nocturna durante el embarazo.

**Antecedentes:** Se revisó el expediente clínico de la paciente con

diagnóstico de hemoglobinuria paroxística nocturna y embarazo, atendida en el Instituto Nacional de Perinatología (INPer).

**Caso clínico:** Paciente de 19 años referida de centro de 2do nivel al INPer; con embarazo de 26.0 semanas con diagnóstico de pancitopenia en estudio e infección urinarias, por lo que dentro del abordaje se descartaron entidades infecciosas, farmacológicas y autoinmunes, se realizó biopsia de médula ósea que reportó médula ósea subcortical hipocelular con relación mieloides eritroide invertida, finalmente se solicita citometría de flujo que reporta hemoglobinuria paroxística nocturna con clona clase II/III en granulocitos y monocitos mayor al 50%, se diagnostica hemoglobinuria paroxística nocturna tipo clásico. Durante la gestación el manejo fue soporte transfusional. El embarazo finalizó a las 38.5 semanas, vía vaginal, obteniendo un recién nacido femenino de 2455 gramos, talla 48 cm, Apgar 8/9, Silverman 2, Capurro 38.5 semanas, posterior a la resolución se indica tratamiento a base de anticoagulación con acenocumarina. Se envía el INCMNSZ para protocolo de médula ósea.

**Conclusiones:** La mortalidad por hemoglobinuria paroxística nocturna asociada al embarazo es del 60%, siendo la trombosis, la principal causa de muerte. No existe una estrategia de manejo durante el embarazo, la terapia de elección en la mujer no gestante es el eculizumab o el trasplante de médula ósea, sin embargo durante el embarazo no está indicado y solo se ofrece soporte transfusional.

**CCL0031 Síndrome de POEMS: reporte de dos casos**

Susana Gabriela González Prieto, Edgar Ruiz Velasco Niño, Óscar Miguel Garcés Ruíz, Lilia Beatriz Aguilar López, César Borjas Cutié-

rrez, Benjamín Rubio Jurado, Arturo Vega Ruíz  
IMSS Centro Médico Nacional de Occidente

**Objetivos:** Describir la presentación de 2 casos con síndrome de POEMS.

**Antecedentes:** El síndrome de POEMS es un trastorno paraneoplásico raro secundario a una discrasia subyacente de células plasmáticas. Todos los pacientes con síndrome POEMS deben mostrar polineuropatía y trastorno monoclonal de células plasmáticas. Además, se requiere al menos un criterio principal (enfermedad de Castleman, lesiones óseas escleróticas o elevación del VEGF) y un criterio menor (organomegalia, sobrecarga de volumen extravascular, endocrinopatía, cambios en la piel, papiledema) para el diagnóstico (**Cuadro 1**). Debido a un trastorno poco frecuente, la incidencia exacta del mismo se desconoce debido a

la complejidad de manifestaciones clínicas multisistémicas.

**Caso clínico:** (1) Hombre 54 años de edad, con hipotiroidismo primario diagnosticado en 2016. Inicia con cuadro caracterizado por asintenia, adinamia, parestesias en las 4 extremidades y pérdida ponderal de 12 kg de 8 meses de evolución, clínicamente con adenopatías axilares de 2.5 cm y dermatosis disseminada caracterizada por placas hiperpigmentadas. La tomografía muestra hepatoesplenomegalia y adenopatías desde aorta abdominal hasta región iliaca, con biopsia de ganglio axilar concluyente de hiperplasia linfoide, médula ósea que muestra hiperplasia megacariocítica (CD34 2%, CD79a 70%, kappa 5%), con evidencia de pico monoclonal IgA (1880 mg/dL), gammagrama óseo con datos inflamatorios crónicos (zonas de hipercaptación en esternón, rodillas y tobillos), electromiografía compatible con polineuropatía

**Cuadro 1.**

Criterios diagnósticos de síndrome de POEMS	
Criterios mayores (mandatarios)	1. Polineuropatía (desmielinizante) 2. Gammapatía monoclonal (casi siempre lambda)
Otros criterios mayores	3. Enfermedad de castleman 4. Lesiones oseas escleróticas y líticas 5. Elevación de factor de crecimiento endotelial (VEFG)
Criterios menores	6. Organomegalia (esplenomegalia, hepatomegalia, o linfadenopatías) 7. Sobrecarga de volumen (edema, derrame pleural, o ascitis) 8. Endocrinopatía (adrenal, tiroidea, hipófisis, gonadal, paratiroides, pancreática) 9. Cambios cutáneos (hiperpigmentación, hipertrichosis, acrocianosis, uñas blancas) 10. Papiledema 11. Trombocitosis/policitemia
Otros síntomas y signos	Perdida de peso, hiperhidrosis, hipertensión pulmonar, diarrea, niveles bajos de vitamina B12

POEMS: polineuropatía, organomegalia, endocrinopatía, proteína M, cambios cutáneos. El diagnóstico se realiza con los criterios mandatarios, uno de los tres criterios mayores y uno de los 6 criterios menores.

mixta sensitivo-motora, con afectación simétrica de 4 extremidades de predominio axonal, ecocardiograma con HAP moderada, y niveles de ACTH elevado y cortisol depletado, integrando síndrome poliglandular. (2) Mujer 49 años, con antecedente de diabetes mellitus tipo 2. Inicia padecimiento con disminución progresiva de fuerza de extremidades inferiores, y edema periférico, que se acompaña de disestesias dolorosas, alteración en la marcha y papiledema, además de dermatosis caracterizada por placas eritematosas en extremidades. Se inició abordaje por polineuropatía desmielinizante crónica: LCR con hiperproteorraquia, iniciando

tratamiento con inmunoglobulina humana, sin mejoría de la función motora. Se realizan estudios de extensión: tomografía muestra hepatoesplenomegalia, cardiomegalia y adenopatías, RMN con lesiones líticas a nivel de T8 y T12, electromiografía con polineuropatía sensorio-motora, degeneración axonal y daño mielínico de las 4 extremidades. Trombocitosis persistente, pico monoclonal IgG y elevación de cadenas kappa. Estudio de medula ósea con 25% de células plasmáticas.

**Conclusiones:** El síndrome de POEMS es un raro trastorno, probablemente causado por citocinas proinflamatorias asociadas con

clones aberrantes de células plasmáticas, por lo que debe incluirse en el diagnóstico diferencial para cualquier paciente con evidencia de proteína monoclonal y neuropatía.

### CCL0032 Complicaciones pulmonares agudas en pacientes con patologías hematológicas

Jaime David Macedo Reynada, Susana Gabriela González Prieto, Lilia Beatriz Aguilar López, Sandra Yadira Arana González

IMSS Centro Médico Nacional de Occidente

**Objetivos:** Describir una serie de casos con patologías malignas hematológicas y complicaciones pulmonares.

**Antecedentes:** Las complicaciones pulmonares ocurren en hasta 60% de pacientes con trastornos hematológicos durante el curso de la enfermedad impactando su morbimortalidad. Las causas principales son aquellas inherentes a la patología primaria, al inmunocompromiso y al propio tratamiento. Su diagnóstico representa un reto. A continuación, se ejemplifican tres casos ilustrativos a cada etiología.

**Caso clínico:** (1) Femenino de 36 años con linfoma Hodgkin clásico, variedad celularidad mixta, EC IVBx quien debuta con enfermedad voluminosa en mediastino, e infiltración pleural cursando con disnea de pequeños esfuerzos; requirió apoyo ventilatorio no invasivo con CPAP; se descartó proceso infeccioso agudo y TEP, con imagen radiográfica sugestiva de patrón restrictivo sin alteraciones en el parénquima, fue manejada con primer esquema de ABVD con lo que mejoró de manera progresiva. (2) Femenino de 29 años con linfoma de Hodgkin clásico, variedad celularidad mixta, EC IIB, diagnosticado en noviembre de

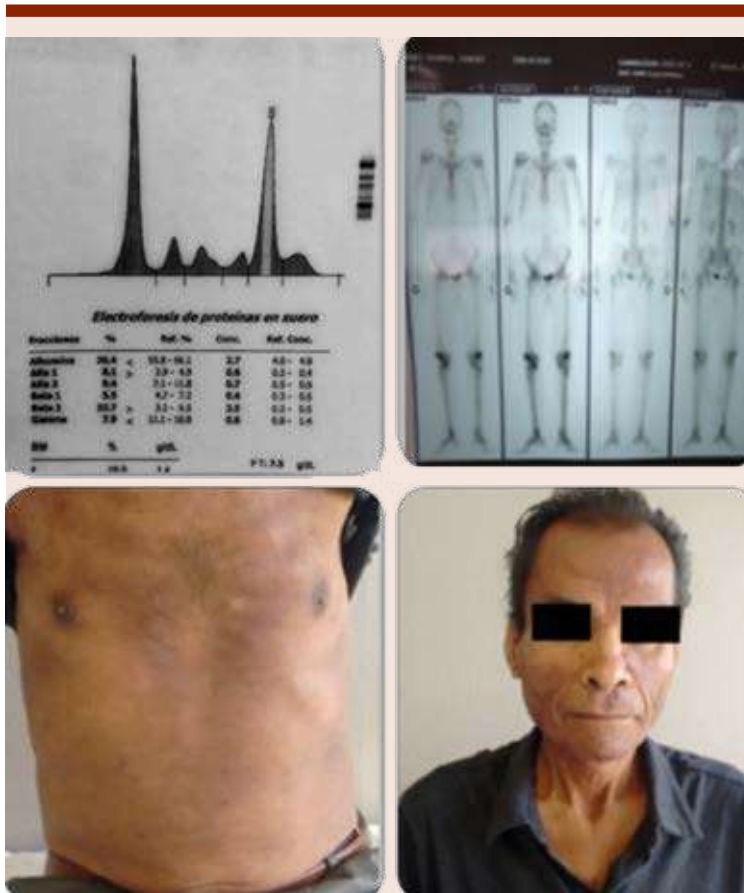
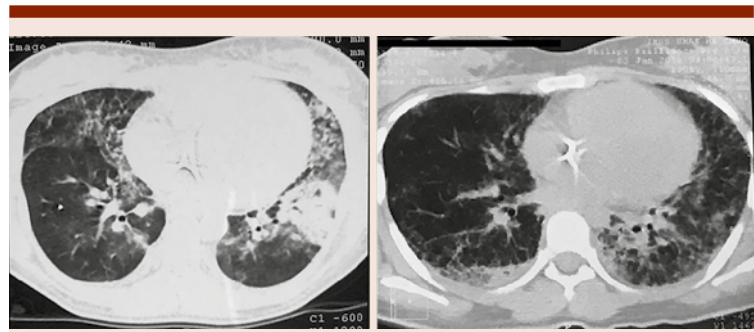


Figura 1.



2015. Recibió primera línea con ABVD. En octubre de 2016 reingresa con datos de progresión de la enfermedad, se inicia segunda línea con GVD presentado cardiotoxicidad aguda a antraciclina, por lo que se cambia a BEACOPP completando 3 ciclos + radioterapia 36 Gy en 18 fracciones. Logra respuesta completa. Posterior a tratamiento presenta cuadro de disnea de pequeños esfuerzos, fiebre y expectoración verdosa fétida, en TAC patrón francamente restrictivo en pulmón derecho, nódulos pulmonares centrolobulillares, consolidaciones peribronquiales y cavernas. Se realiza prueba antigénica de galactomanano positiva para infección por *Aspergillus*, se inicia tratamiento con voriconazol, mantenido por 12 meses con mejoría clínica y en pruebas de fisiología pulmonar. (3) Femenino de 20 años con LLA pre-B, SNC1, de riesgo estándar diagnosticada en octubre de 2016, recibió tratamiento con esquema BFM modificado logrando respuesta completa y EMR negativa. Durante intensificación tardía presenta disnea de medianos esfuerzos, tos no productiva, fiebre y desaturación hasta 85% no asociada a nadir de quimioterapia, con hemocultivos negativos, se realizó lavado alveolar sin aislamiento de germen alguno y ante hallazgos en TAC (bronquiectasias, bulas y patrón intersticial en vidrio despulido) se concluye toxicidad secundaria a quimioterapia. Se otorga tratamiento de soporte con mejoría clínica. **Conclusiones:** Aunque las complicaciones pulmonares en pacientes hematológicos tienen múltiples etiologías y en su mayoría hallazgos radiográficos inespecíficos, se deben tener en cuenta las causas más comunes orientadas en la clínica del paciente para el tratamiento oportuno con el fin de evitar secuelas a largo plazo.



**Figura 1.** Evolución de lesiones pulmonares asociadas a quimioterapia (metotrexate) en paciente con leucemia linfoblástica aguda; en la primera imagen se muestra el proceso agudo; se realizó broncoscopia con lavado alveolar descartando proceso infeccioso. En la segunda imagen se muestran secuelas del cuadro bronquiectasias pulmonares, microbulas y patrón en vidrio despulido.



**Figura 2.** Paciente con diagnóstico confirmado de aspergilosis pulmonar. El cuadro se asocia además con cardiotoxicidad aguda por antraciclina.

**CCL0033 Trasplante de células progenitoras hematopoyéticas en esclerosis sistémica: seguimiento de un año**

*María Margarita Contreras Serratos, Marco Alejandro Jiménez Ochoa, Martha Leticia González Bautista, Zaida de los Ángeles Borrego González, Priscila Alexandra Pinos Vázquez*  
 UMAE, Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional SXXI, IMSS

**Objetivos:** Evidenciar la buena respuesta al trasplante de célu-

las progenitoras hematopoyéticas autólogo (TCPHA) en esclerosis sistémica difusa (ESD) en una paciente con manifestaciones pulmonares y cardíacas graves.

**Antecedentes:** La ESD es una enfermedad crónica que comienza como una vasculopatía difusa, seguida de activación inmune y fibrosis tisular. El TCPHA es un tratamiento potencial para la esclerosis sistémica, el principio de esta terapia es la eliminación de las células autorreactivas mediante el uso de quimioterapia, buscando mejoría clínica o incluso curación.

**Caso clínico:** Mujer de 28 años. Inicia en 2015 con poliartralgia, engrosamiento cutáneo y fenómeno de Raynaud, se diagnosticó ESD por anti SCL-70 positivo, ANA 1:640 y capilaroscopia con disminución de lechos ungueales. Posteriormente presentó enfermedad pulmonar intersticial difusa, progresión de engrosamiento cutáneo, atonía esofágica con enfermedad por reflujo gastroesofágica grave. Se inició tratamiento con prednisona-metotrexate, posteriormente pulsos de metilprednisolona y finalmente pulsos mensuales de ciclofosfamida, sin embargo progresó el patrón espirométrico restrictivo con requerimiento de oxígeno continuo, PSAP 36 mmHg además de taquiarritmia supraventricular paroxística. ECOG 3, en silla de ruedas. Debido a rápida progresión se decide TCPHA. Trasplante en febrero de 2017 se movilizó con esquema CFM 2g/m<sup>2</sup> y filgrastim 10mg/kg, obteniendo cuenta CD34 de 6.35X10<sup>6</sup> al día +12; se dio acondicionamiento CY-GAT (ciclofosfamida 200mg/kg, GAT 7.5mg/kg) con injerto mieloide día +10, se complicó con un episodio limitado de neutropenia febril, fue egresada sin complicaciones al día +20 de evolución. Se siguió en la consulta de manera semanal los primeros 3 meses y posterior de manera mensual. Se evaluó respuesta a los 3, 6 y 12 meses. Desde los 3 meses con negativización de anticuerpos, con mejoría de neumopatía intersticial y patrón espirométrico, ya sin requerimiento de oxígeno; ERGE en remisión, arritmia en control, mejoría cutánea y funcional. A los 6 meses inicia deambulacion sin asistencia. En la TACAR regresión de fibrosis pulmonar.

**Conclusiones:** En los últimos años, el pronóstico para la mayoría de los pacientes con ESD no ha mejorado significativamente con los medicamentos convencionales,

datos disponibles indican que el TCPHA tiene efectos beneficios clínicos significativos y sostenidos para pacientes cuidadosamente seleccionados. En este caso el TCPHA resultó ser un tratamiento eficaz con mejoría clínica a nivel pulmonar, cardíaca, gastroesofágica, entre otras. Es indispensable el reporte de estos casos para mejorar la evidencia de la respuesta con el TCPHA en México, así como definir criterios de inclusión o exclusión en estos pacientes.



Figura 1.

**CCL0035 Neoplasias mieloproliferativas en pacientes con infección por virus de inmunodeficiencia humana.**

**Tratamiento y evolución, experiencia en el Hospital Carlos MacGregor Sánchez Navarro, HGR #1 IMSS**

*Yolanda Lugo García, Jesús Elías Castellanos Galán, Sandra Carlota Treviño Pérez*

Hospital General Regional Dr. Carlos Mac Gregor Sánchez Navarro, 1 CLISIDA

**Objetivos:** Presentar la evolución clínica y tratamiento de pacientes

con neoplasias mieloproliferativas (NMP) e infección por virus de inmunodeficiencia humana (VIH).

**Antecedentes:** La asociación de NMP y VIH es rara, existen pocos reportes en la literatura, presentamos tres casos clínicos de pacientes con leucemia mieloide crónica (LMC) y Policitemia Vera (PV).

**Caso clínico:** *Caso 1.* Masculino 40 años SIDA C3 03/05/02, en terapia antiretroviral (TAR) carga viral no detectable, CD4 474 mm<sup>3</sup>. Policitemia vera 27/07/13, BCR/ABL negativo, mutación JAK2 V617F negativa. Médula ósea celularidad aumentada, hiperplasia eritroide. Actualmente con tratamiento de hidroxiurea-flebotomía. *Caso 2.* Masculino 33 años, diagnóstico de LMC 20/07/10, Inicia terapia con imatinib 16/08/10, 400 mg/día, respuesta citogenética (RC) 23/06/11, respuesta molecular completa (RMC) 19/01/12. Infección de VIH 23/01/12 etapa 2, inicia TAR hasta 20/04/15, CD4 basales 476 mm<sup>3</sup> y ARN-VIH inicial de 1160 copias/ml., disminución carga viral menor de 50 copias/ml en 09/2015, último monitoreo molecular BCR/ABL 0.00%, carga viral VIH indetectable y CD4 790 mm<sup>3</sup>. *Caso 3.* Masculino 28 años diagnóstico de LMC 25/11/10. Tratamiento inicial con imatinib 400 mg c/24hrs, RC 11/08/11, sin respuesta molecular a 16 meses. Inicia nilotinib 400 mg c/12hrs, con RMC 01/12/16, BCR/ABL 0.00%. Diagnóstico VIH 05/2016, ARN-VIH 606,000 copias/ml y CD4 de 183 células. Inicio de terapia TAR el 11/07/16, continua con RMC. Carga viral VIH 50 copias/ml y CD4 396 mm<sup>3</sup>.

**Conclusiones:** La infección por VIH se relaciona con un incremento de padecer diversas neoplasias, se han observado grandes cambios en la epidemiología de las neoplasias incidentes, la PV es poco frecuente, en los casos anteriores los pacientes con LMC, fueron tratados exitosa-

mente con inhibidores de la tirosina cinasa y TAR logrando RMC. Los problemas a considerar en este tipo de pacientes son la interacción farmacológica y TAR.

**CCL0036 Leucemia de células plasmáticas como un estado más allá del mieloma múltiple**

Adriana Victoria Palacios Campos, José Ramiro Espinoza Zamora, Karla Eugenia Bermúdez Ferro, Juan Rafael Labardini Méndez, Nidia Paulina Zapata Canto, Katheryn Garzón Velázquez, Karen Daniela Pérez Gómez, Alejandro Sosa, Magnolia Vieyra, Celia López, Eduardo Cervera Ceballos, Claudia Cristina Barrera Carmona, José Guadalupe Ríos Contreras

Instituto Nacional de Cancerología

**Objetivos:** Se presenta una leucemia primaria de células plasmáticas, altamente quimiosensible cuyo diagnóstico correcto y oportuno se basó en la evaluación morfológica inicial

**Antecedentes:** La leucemia de células plasmáticas es la presentación más rara y agresiva de las gammopatías monoclonales (del 2-4% de los pacientes con mieloma múltiple) y se define por la presencia >20% de células plasmáticas (CP) en sangre periférica y un recuento absoluto de > 2 x 10<sup>9</sup>/L CP. Se clasifica como primaria o secundaria a transformación leucémica de MM refractario/recaída.

**Caso clínico:** Masculino de 54 años sin comorbilidades. Inicia 4 meses previos a su ingreso con pérdida de 20kg y síndrome anémico por lo que acude con facultativo quien evidencia leucocitosis, anemia y trombocitopenia. Enviado al INCan por probable leucemia aguda, ingresa con leucocitos 43mil/mm<sup>3</sup>, 22.7mil/mm<sup>3</sup> (53%) de células plasmáticas, Hb 8.7g/dL Hto 26% VCM 95.2fL CMH 31.9pg, plaquetas 119 mil/mm<sup>3</sup>, frotis de sangre

periférica con 70% de CP y AMO infiltrada por 90% CP. Cadenas ligeras Kappa 9.05mg/L (3.3-19.4), Lambda 3518mg/L (5.71-26.3). EFP en suero y orina con pico monoclonal gamma 58.7% con cadenas ligeras lambda. Inmunofijación en suero y orina con cadenas ligeras monoclonales IgG Lambda y PBJ positiva. BAMO: infiltrada por neoplasia maligna de células plasmáticas y expresión de cadenas ligeras lambda, CD38+ Citometría de Flujo: 58.67% de CP (CD45-, CD138+, CD19-, CD56-) con cadenas ligeras monoclonales (cyIg lambda+). Se inicia quimioterapia a base de CHOD+ talidomida (escasos recursos económicos). Una semana posterior al tratamiento con leucocitos 11.54mil/mm<sup>3</sup>, células plasmáticas 7.5 mil/mm<sup>3</sup>, Hb 8.2 g/dL y plaquetas 70 mil/mm<sup>3</sup>. Egresada con talidomida, sin embargo pierde seguimiento en el INCan; probablemente tuvo rápida progresión debido al comportamiento propio de la enfermedad.

**Conclusiones:** Los marcadores típicos: CD38 y CD138, con expresión disminuida de CD56 comparado con el MM (como el caso del paciente) y ausencia de CD19 (presente en CP normales). Esta expresión disminuida de CD56 favorece la migración extramedular y circulación de las CP a sangre periférica. Se recomienda la quimioterapia intensiva con bortezomib o IMiDs junto con el TAUcPH en menores de 50 años, para lo cual el paciente no contaba con recursos, sin embargo con buena respuesta inicial a quimioterapia base de CHOD. Éstos pacientes presentan una tasa alta de recaídas tempranas, con una mediana de supervivencia a 5 años <10%. Aún no existe un estándar en el tratamiento, con la posibilidad de incorporar desde anticuerpos monoclonales (elotzumab, daratumumab), hasta inhibidores de la acetilasa de histonas.

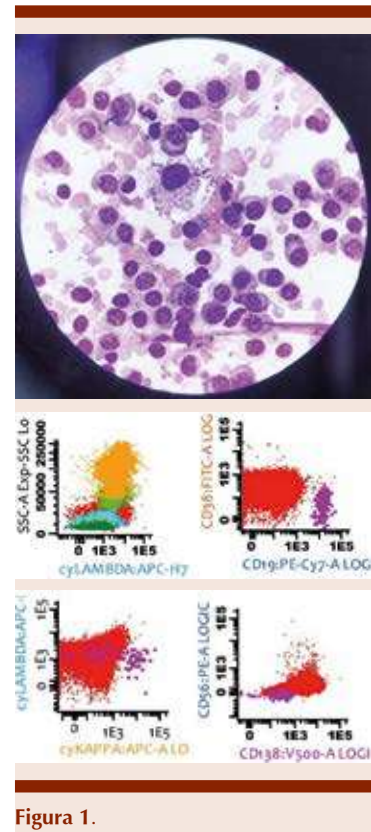


Figura 1.

**CCL0037 Eltrombopag más dosis bajas de ciclosporina como tratamiento exitoso de la anemia aplásica refractaria a 3 esquemas previos**

Carolina Balderas Delgado, Álvaro Cabrera García, Ubaldo Rafael Valencia Rocha, Óscar Escobar Torres Hospital Regional de Alta Especialidad de Ixtapaluca

**Objetivos:** Compartir una adecuada estrategia terapéutica para pacientes refractarios o que no tengan acceso al tratamiento estándar para Anemia aplásica describiendo los resultados exitosos obtenidos con el uso de eltrombopag en combinación con dosis bajas de ciclosporina.

**Antecedentes:** En nuestro medio, el uso del tratamiento estándar para pacientes con anemia aplásica está limitado por el poco acceso a los medicamentos de primera línea y



por las complicaciones infecciosas graves que se presentan con su uso así como por los pocos centros dedicados a la realización de trasplante de células progenitoras hematopoyéticas. Eltrombopag ha demostrado mejorar la respuesta en 45% de pacientes con anemia aplásica.

**Caso clínico:** Masculino de 55 años de edad con diagnóstico de anemia aplásica muy grave (celularidad del 10% en MO, neutrófilos iniciales 100, plaquetas iniciales 5 000) a partir del 25 de julio de 2017. Tratado inicialmente con globulina antitímocito, prednisona y ciclosporina A, esta última ocasionó toxicidad hepática Grado IV por lo que se suspendió y se inició mofetil micofenolato + FSC-G. Presentó respuesta parcial normalizando la cuenta de neutrófilos y espaciándose el requerimiento transfusional de concentrados eritrocitarios y plaquetarios pero al día +60 perdió la respuesta obtenida y, al no contar con donador compatible para trasplante alogénico de CPH, se decidió tratar con dosis altas de ciclofosfamida complicándose con aspergilosis pulmonar y choque séptico y manteniéndose hospitalizado debido a dichas complicaciones, a falta de respuesta y a alto requerimiento transfusional durante más de 60 días. El 27 de octubre de 2017 se inicia el uso de eltrombopag y debido a falta de respuesta con las dosis iniciales se escala progresivamente hasta 100mg cada 24 horas con lo que a la semana del uso de dicha dosis empezó a mostrar mejoría notable en la cifra de neutrófilos y de plaquetas sin lograr obtener independencia transfusiones por lo que, a pesar del antecedente de hepatotoxicidad grado IV, en enero de 2018 se reinició ciclosporina A en dosis bajas, manteniendo niveles séricos entre 100 a 150 con adecuada tolerancia y sin hepatotoxicidad.

La última citometría hemática con la mejor respuesta obtenida desde su diagnóstico y hasta el momento con Hb 7.1g/dL, Leuc  $2.0 \times 10^9/L$ , Neut  $1.05 \times 10^9/L$  y Pla  $71 \times 10^9/L$ .

**Conclusiones:** Eltrombopag + dosis bajas de ciclofosfamida puede ser considerada como una excelente opción de tratamiento en pacientes refractarios a otras líneas de tratamiento o en aquellos con toxicidad secundaria al uso de las dosis estándares.

#### **CCL0038 Leucemia mieloide crónica con crisis súbita blástica con infiltración al sistema nervioso central como única manifestación**

*Verónica Mena Zepeda, Flavio Rojas Castillejos, Pedro Guzmán Mera, José Luis Álvarez Vera, Santa Marcela Ortiz Zepeda, María Eugenia Espitia Ríos, Antonio De La Peña Celaya, Martha Alvarado Ibarra*  
 Centro Médico Nacional 20 de Noviembre

**Objetivos:** Reportar caso con LMC con crisis súbita blástica.

**Antecedentes:** La leucemia mieloide crónica (LMC) es una neoplasia mieloproliferativa en donde el componente principal es la presencia de la t;9:22 y al gen de fusión BCR-ABL 1, lo que lleva a una proliferación anormal de precursores mieloides predominantemente de granulocitos. Existen 3 fases, crónica (FC), acelerada y blástica. El tratamiento a base de inhibidores de tirosinkinasa (ITK) logra alcanzar una sobrevida global del 90% a 10 años. En un 5% la progresión blástica está presente, la cual es definida como la presencia de un 20% de blastos en médula ósea o infiltración extramedular. En raras ocasiones se produce una transformación blástica definida como crisis súbita blástica (CSB) en pacientes en FC que ya habían alcanzado algún tipo de respuesta

(hematológica, citogenética y/o molecular). Se presenta un caso de paciente con esta rara transformación con involucró a sistema nervioso central en tratamiento de segunda línea con nilotinib.

**Caso clínico:** Masculino 38 años con diagnóstico desde 2009 de LMC en fase crónica en tratamiento inicial con Imatinib alcanzando respuesta molecular mayor con pérdida de la misma en abril 2010. Se cambia a nilotinib alcanzando respuesta molecular en julio de 2010 hasta noviembre del 2017 donde se detecta no adherencia al tratamiento aproximadamente de 6 meses desarrollando en enero 2018 parálisis facial periférica sin otra sintomatología, con biometría hemática, DHL, química sanguínea y pruebas de función hepática normales. Se realiza RT PCR detectando pérdida de la respuesta molecular y citogenética. Resonancia magnética (RM) donde se evidencia Infiltración dural y leptomeníngea supratentorial con extensión a 7mo nervio craneal derecho a nivel del conducto auditivo interno y ganglio geniculado. Punción lumbar con citoquímico y citopatológico de líquido cefalorraquídeo (LCR) sin células neoplásicas, citometría de flujo de LCR negativa a células malignas, aspirado de médula ósea sin datos de fase blástica, panel de mutaciones en búsqueda de T315I negativo. Inicia tratamiento con dasatinib y radioterapia 4Gy en 12 sesiones, con mejoría del cuadro clínico al mes de evolución.

**Conclusiones:** La crisis súbita blástica se reporta en la literatura sólo en 11 casos registrados, no hay un consenso para el manejo del mismo, sin embargo el tratamiento recibido en este paciente fue favorable obteniendo de forma inicial una respuesta clínica con mejoría significativa de la parálisis y RM con disminución de las zonas de infiltración.



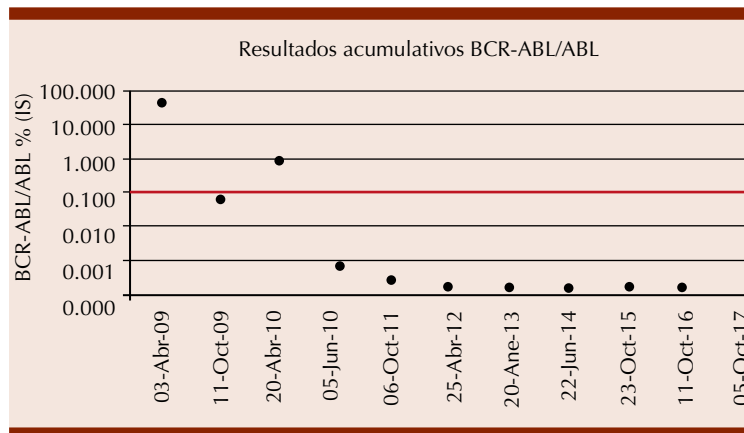


Figura 1. Resultados acumulativos BCR-ABL/ABL.

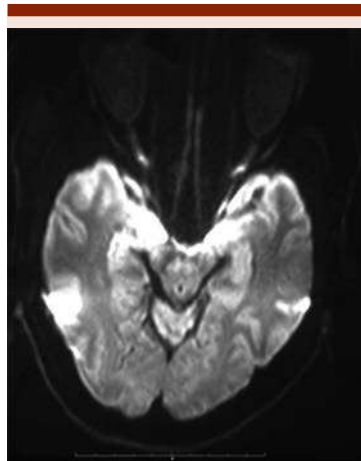


Figura 2.

**CCL0039 Un caso de leucemia de células peludas (LCP) tratada en el Instituto Nacional de Cancerología México (INCan)**

*Katheryn Betsabe Garzón Velásquez, Alfredo Héctor Francisco De la Torre Lujan, Karla Eugenia Bermúdez Ferro*  
Instituto Nacional de Cancerología

**Objetivos:** Describir la experiencia clínica de un caso de leucemia de células peludas tratada en el INCAN.

**Antecedentes:** La leucemia de células peludas (LCP) es una leucemia crónica de células B poco común

que se caracteriza por la presencia de pancitopenia y una susceptibilidad aumentada a infecciones. Suele presentarse más en hombres con una mediana de edad de 52 años. En el 2008 la OMS reconoció la variante de Leucemia de células peludas como una entidad diferente, el inmunofenotipo característico de LCP clásica es CD20+ CD11c + CD19+ CD25+, CD103+ CD123+ con expresión muy elevada de CD200, en contraste la variante es CD25- y CD123- El progreso en el tratamiento de esta patología principalmente con análogos de purina solos o en combinación aumentando las tasas de supervivencia.

**Caso clínico:** Femenina de 41 años, Inicia PA en 2011 con presencia de equimosis en miembros pélvicos. En 2017 con astenia, adinamia, disnea de medianos esfuerzos y diaforesis nocturna. BH con 81% de linfocitos, s aspirado de médula ósea, inmunofenotipo compatible con tricoleucemia. A Su Ingreso al INCan EF con hepatoesplenomegalia (2cm y 8cm). BH con leucocitos 43.1, hemoglobina 12.8g/dl, hematocrito 38.5, plaquetas 90 000, linfocitos 33.1, monocitos 3.4. Biopsia de médula ósea (BAMO) con infiltración por proceso linfoproliferativo de estirpe B. Inmunohistoquímica: CD20+, ci-

clina D1, anexina A1 +. Citometría de flujo (CF) se detecta población de células B maduras que corresponden a 31.55%, CD45 +, CD 19+, Ig Lambda +, CD 103+, LAIR +, CD 11c+, CD 200+ Se inició tratamiento con cladribine (0.01 mg/kg/día) durante 7 días. A su egreso se administró FEG, a los 6 meses de término biometría hemática que reportó leucocitos 3.54, hemoglobina 12.7, hematocrito 36.7, plaquetas 121 000, neutrófilos 2.8, linfocitos 0.56, monocitos 0.07; mientras que al examen físico no presentaba hepatoesplenomegalia. Se realizó BAMO con reporte de médula ósea hipocelular para la edad (20%) con infiltración persistente intersticial por leucemia de células peludas (20-25%). Inmunohistoquímica: CD20+, CD103 +, CD3 + en linfocitos reactivos. En citometría de flujo presenta enfermedad mínima residual positiva 0.62%; por lo que se planifica toma de nueva citometría de flujo en 6 meses y en caso de persistir positiva se valorará administración de rituximab solo o en combinación.

**Conclusiones:** Alrededor del 85% de pacientes que reciben tratamiento con cladribine obtienen una remisión completa y el 10% presentan una respuesta parcial; en este último caso se pueden consolidar con rituximab.

**CCL0040 Infarto agudo al miocardio, trombosis intracardiaca y embolismo múltiple a sistema nervioso central en paciente con trombocitosis postesplenectomía y debut de mielofibrosis**

*Efraín Camarín Sánchez, María Magdalena Bahena García*  
Hospital Central Sur de alta especialidad PEMEX

**Objetivos:** La trombocitosis es un escenario clínico común, en ocasiones descubierta de manera

incidental. El diagnóstico diferencial para la trombocitosis es amplio y el proceso es un reto para el clínico. La trombocitosis puede ser de etiología primaria o atribuirse a un proceso reactivo. Esta distinción es importante ya que tiene implicaciones en la evaluación, pronóstico y tratamiento.

**Antecedentes:** La trombocitosis primaria puede estar asociada con síndromes mieloproliferativos y confiere un pronóstico desfavorable, con riesgo notablemente mayor de eventos trombóticos arteriales y/o venosos. Un doble evento isquémico de presentación sincrónica se ha reportado en 1% de los eventos isquémicos agudos, sin embargo, es poco frecuente su asociación a trombocitemia secundaria.

**Caso clínico:** Nosotros reportamos el caso de una mujer de 53 años de edad con antecedentes de tabaquismo intenso, diabetes mellitus y tres embarazos complicados con abortos del primer trimestre, con antecedente de anemia hemolítica autoinmune. En 2009 que requirió esplenectomía, en 2011, presentando posteriormente trombocitosis secundaria. En enero 2018 acude al servicio de urgencias con deterioro neurológico súbito y monoparesia braquial derecha. La tomografía inicial fue normal, sin embargo la IRM de encéfalo evidenció infarto cerebral en 9 sitios, afectando múltiples regiones, así como Infarto Agudo de Miocardio inferolateral izquierdo, evidenciado por electrocardiograma y elevación de troponina I. La biometría a su ingreso presentaba trombocitosis de  $1.200.000 \mu\text{l}$  y anemia grado III. Se realizó ecocardiograma transtorácico donde se observó trombo intracavitario en VI e hipocinesia en la región inferior. Dado el hallazgo de anemia y trombosis múltiple, se realizó protocolo de estudio para descartar otras condiciones asociadas a trombocitosis. Se realizó

aspirado de médula ósea, biopsia de hueso, búsqueda de mutación JAK2 y BCR/ABL. También se realizó ecografía doppler de arterias Carótidas y score de calcio por tomografía para descartar etiología aterotrombótica. Se proporcionó terapia antiagregante dual y anticoagulante, así como administración de hidroxycarbamida para control de cuenta plaquetaria, con evolución clínica favorable, finalmente con diagnóstico por anatomía patológica de mielofibrosis.

**Conclusiones:** Presentamos la secuencia de hechos con sus resultados y una revisión de la literatura. Un doble evento isquémico de presentación sincrónica se ha reportado en 1% de los eventos isquémicos agudos, sin embargo, es poco frecuente su asociación a trombocitemia secundaria.

#### **CCL0041 Síndrome mielodisplásico/neoplasia mieloproliferativa con sideroblastos en anillo y trombocitosis. Reporte de un caso**

*Daniela de Jesús Pérez Sámano, Ana Catalina Cooke Tapia, Juan Rangel Patiño, César Omar Vargas Serafín, Reyna Virginia Saldaña López, Isabel Galván López, Daniel Montante Montes De Oca, Elena Juventina Tuna Aguilar*

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán

**Objetivos:** Presentar un caso infrecuente de SMD/NMP.

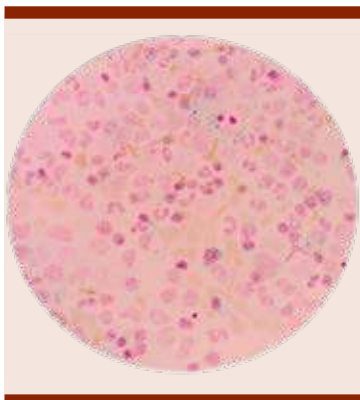
**Antecedentes:** Los Síndromes Mielodisplásicos/Neoplasias Mieloproliferativas (SMD/NMP) son trastornos clonales de estirpe mielóide con presencia simultánea de características mieloproliferativas y mielodisplásicas. Según la Organización Mundial de la Salud de 2016 entre éstas se incluyen: leucemia mielóide crónica atípica Filadelfia negativa (LMCa Ph-), leucemia mielomonocítica crónica (LMMoC),

LMMoC juvenil, NMP/SMD no clasificable, NMP/SMD con sideroblastos en anillo y trombocitosis (NMP/SMD-SA-T). Las NMP/SMD-SA-T tienen una incidencia que va desde 0.13 a 30 casos por 100 mil habitantes/año en jóvenes y adultos mayores a 60 años respectivamente. Los criterios diagnósticos son: trombocitosis ( $450 \times 10^3/\mu\text{L}$  L), anemia refractaria, displasia eritroide en médula ósea (MO), 15% SA y megacariocitos semejantes a los de mielofibrosis primaria o trombocitosis esencial. La NMP/SMD-SA-T ha sido considerada como enfermedad indolente en comparación con otros subtipos, sin embargo, los estudios mutacionales han sugerido peor pronóstico en los pacientes con el fenotipo silvestre de mutaciones para SF3B1 (característico) y JAK2.

**Caso clínico:** Hombre de 54 años con diabetes e hipertensión arterial, con historia de un año de pérdida ponderal involuntaria (19 kg), diarrea malabsortiva y síndrome anémico. En junio 2017 se refirió a INNSZ para abordaje de anemia. A su ingreso: hemoglobina 8.4 g/dL, hematocrito 28.7%, VCM 83.1 fL, HCM 24.2 pg, ADE 48.5%, leucocitos  $5.5 \times 10^3/\mu\text{L}$ , plaquetas  $540 \times 10^3/\mu\text{L}$ , neutrófilos 59%, linfocitos 7%, eosinófilos 3%, basófilos 3%, monocitos 3%; reticulocitos corregidos 1.2% en el frotis de sangre periférica se encontró anisocitosis y poiquilocitosis marcadas. A la exploración física sin hepato-esplenomegalia, por imagen esplenomegalia (570 cc). Se descartó infiltración neoplásica en tubo digestivo. En el abordaje de la anemia se descartaron: deficiencias vitamínicas, cobre y zinc; gammapatía monoclonal; infección por virus de hepatitis B y C, virus de inmunodeficiencia humana y parvovirus. El aspirado de MO mostró hiperplasia, hiperplasia megacariocítica, displasia en serie eritroide y granulocítica; tinción de

Perls: 60% de SA. Con mielofibrosis GI en biopsia de hueso, sin blastos. Citogenética 47XY, +21; PCR para JAK2 y BCR/ABL negativos. Con lo anterior, se concluyó SMD/NMP-SA-T decidiéndose tratamiento con aspirina a dosis bajas y vigilancia ante la ausencia de requerimientos transfusionales.

**Conclusiones:** Se requiere un alto índice de sospecha para establecer el diagnóstico. La mutación SF3B1 es definitoria siempre y cuando existan >15% SA, por lo que la clínica, morfología y citoquímica continúan siendo útiles en el diagnóstico.



**Figura 1.** Sideroblastos en anillo 60%.

**CCL0042 Hemofilia B con inhibidor de alta respuesta: presentación de caso**

Anahí Loera González, Janet Margarita Soto Padilla, Angélica Alejandra Venegas Maldonado, Karen Amayrani Mezquita Sánchez, Nereyda Salvadora Salinas Pérez  
Hospital de Pediatría UMAE Centro Médico Nacional de Occidente

**Objetivos:** Describir el caso de un paciente con hemofilia B con inhibidor de alta respuesta, manejado con agente puente.

**Antecedentes:** La hemofilia B es un desorden hemorrágico ligado al cromosoma X, se caracteriza por la

deficiencia del factor IX de la coagulación. La hemofilia B tiene una incidencia de 15-20% de la población hemofílica global. De acuerdo a la Federación Internacional de Hemofilia existen 28,775 pacientes con Hemofilia B. El desarrollo de inhibidores en pacientes con Hemofilia B es del 1 al 3%. Existe baja incidencia en comparación a la Hemofilia A, por lo que existen pocos datos comparables sobre el huésped y los factores de riesgo relacionados con el tratamiento así como los procesos inmunológicos asociados con el desarrollo de inhibidores de Factor IX.

**Caso clínico:** Se presenta el caso de un paciente masculino de 11 años de edad, cuenta con los siguientes antecedentes de importancia; Madre de 39 años de edad, portadora de hemofilia B, ama de casa, aparentemente sana. Padre de 40 años de edad, ocupación albañil, aparentemente sano. Antecedente de tíos maternos por rama materna ya finados. Hermano de 21 años con hemofilia B sin inhibidor. Hermana de 10 años sana. Producto de la gesta 5, embarazo normo evolutivo, nace de término, obtenido de cesárea, sin complicaciones. Se realiza diagnóstico de hemofilia B al año 7 meses por hematoma en región costal con actividad 0.7%, se administra factor IX a demanda posteriormente sin observar respuesta, se detecta inhibidor de alta respuesta 136 unidades Bethesda en Julio 2013. Por lo que se inicia tratamiento con agente puente. Ha presentado hemorragias graves, a nivel de sistema nervioso central, traumatismo a nivel de cara, hematoma del psoas, con adecuada respuesta al factor VII, principalmente.

**Conclusiones:** Existe poca evidencia sobre el manejo de pacientes con hemofilia B con inhibidor de alta respuesta, por lo que es importante realizar reporte de casos ya que se

observa evolución favorable al tratamiento con agente puente, es bien sabido que en un país en vías de desarrollo como México no existen los suficientes recursos para el manejo de estos pacientes, por lo que se espera en un futuro brindar la mejor atención y tratamiento para mejorar la calidad de vida en estos pacientes.



**Figura 1.**

**CCL0043 Linfoma T primario cutáneo agresivo, epidermotrópico, citotóxico CD8+ tratado con COEP y radioterapia**

Tania Marcela Aguado Vázquez, Martha Liliana Moreno Martínez, María Del Carmen Amanda Lome Maldonado, Gabriela Nora Cesarman Maus, Ana Florencia Ramírez Ibargüen

Instituto Nacional de Cancerología

**Objetivos:** Dar a conocer el caso de un paciente con una neoplasia extremadamente rara, con un comportamiento clínico agresivo, cuyo diagnóstico representa un reto para hematólogos y hematopatólogos y cuyo tratamiento aún no se encuentra bien establecido. Continuar la búsqueda de casos similares en aras de compartir la experiencia en cuanto al diagnóstico y tratamiento de este tipo de linfomas.

**Antecedentes:** Existe una gran cantidad de neoplasias de células

B y T que pueden afectar la piel de forma primaria o secundaria. Los linfomas primarios cutáneos son el segundo grupo más común de linfomas no Hodgkin extraganglionares (después de los gastrointestinales). Los linfomas T en particular, son neoplasias poco frecuentes y agresivas. Dentro de nuestra institución representan el 15% de todos los linfomas diagnosticados anualmente.

**Caso clínico:** Se trata de un paciente de 78 años de edad, con antecedentes familiares oncológicos importantes (cáncer de cuello, estómago, esófago e hígado en familiares de primer grado). Hipertenso de larga evolución en tratamiento con irbesartán. Se presenta con una placa eritematosa en glúteo izquierdo, de un año de evolución, la cual fue multitratada con antibióticos, antimicóticos y esteroide tópico, sin mejoría. Se realiza biopsia de la lesión con reporte de neoplasia blástica de células dendríticas plasmocitoides y es enviado al INCAN. Se solicita revisión de laminillas descartando dicho diagnóstico, por lo que se realiza nueva biopsia en la cual se emite el diagnóstico de linfoma T primario cutáneo agresivo, epidermotrópico, citotóxico CD8+. Biopsia de hueso sin evidencia de infiltración y PET-CT con hallazgo de lesión en glúteo izquierdo a nivel de tejidos blandos de 10x3.6x9.1 cm con SUVmax de 14.8. Inicia tratamiento con COEP (ciclofosfamida, vincristina, etopósido y prednisona) por 6 ciclos, con mejoría marcada de la lesión inicialmente, sin embargo con progresión local y distal al término de la quimioterapia. Se decide complementar con radioterapia con electrones 30Gy dosis total, con lo que ha presentado marcada mejoría de la lesión glútea. Al momento con enfermedad estable.

**Conclusiones:** Este tipo de linfoma, compuesto por linfocitos T citotóxicos CD8+, se caracteriza por presencia de lesiones en piel

y diseminación visceral a pulmón, testículo, SNC y mucosas; cuenta con un curso clínico agresivo y una media de supervivencia de 32 meses. En el caso de nuestro paciente, su pronóstico es malo debido a la naturaleza agresiva de la enfermedad y a que ha demostrado ser quimio-resistente. Por su baja incidencia, la literatura se limita a reportes de caso y series pequeñas.

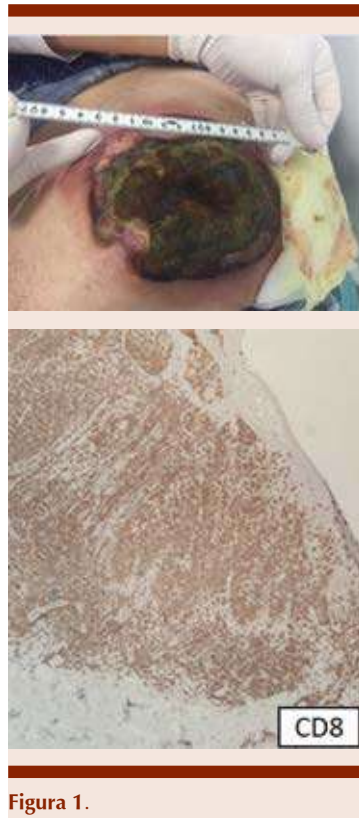


Figura 1.

**CCL0044 Neoplasia plasmocitoide de células dendríticas en fase blástica, reporte de un caso clínico**

*Ulises Guadalupe Martínez Lerma, Esperanza Barrera Chairez, Ana Lucía Ron Magaña, Lorena Alejandra Cervantes Pérez, María de la Luz Machuca Rincón, Bogar Pineda Terreros, Norma Hilda Chamorro Morales, Laura Olivia Villalobos De la Mora, Cesar Martínez Ayon*

Hospital Civil de Guadalajara Fray Antonio Alcalde, Universidad de Guadalajara

**Objetivos:** Presentar abordaje de caso y tratamiento.

**Antecedentes:** La leucemia de células dendríticas plasmocitoide es una enfermedad muy rara, representa el 0.44% de todas las neoplasias hematológicas.

**Caso clínico:** Paciente masculino de 77 años, residente de Atengo Jalisco con antecedentes de cáncer laríngeo, enfermedad vascular cerebral isquémica, tabaquismo y alcoholismo intenso. Inició hace 8 meses con la aparición de lesiones dérmicas edematosas de color violáceo localizadas en la cara que posteriormente se generalizaron. Presentó síntomas B y pérdida de peso de 8 kg en 2 meses. Se realizó biopsia de piel concluyendo se trata de una micosis fungoide con marcador CD 4 + en el 100% de las células. Es referido al servicio de Hematología del Hospital Civil Fray Antonio Alcalde donde se realizaron estudios de laboratorio que reportaron anemia, trombocitopenia, linfocitos y DHL de 429 UI/L. En la biopsia de médula ósea se aprecian caracteres morfológicos de un síndrome linfoproliferativo en fase blástica. La tomografía de tórax y abdomen no evidencia adenopatías o tumoraciones. se decidió realizar inmunofenotipo en médula ósea el cual se reportó con 63.9% de células malignas con marcadores CD 56 positivo tenue, CD 4 positivo y CD 123 positivo correspondientes a células dendríticas, con lo cual se concluye el diagnóstico de una neoplasia de células dendríticas plasmocitoides en fase blástica. Se decidió administrar quimioterapia con esquema CHOP. A los 8 días posteriores de tratamiento, se observa involución de las lesiones dérmicas.



**Conclusiones:** La presentación clínica de la Neoplasia plasmocitoide de células dendríticas en fase blástica es similar a la leucemia mieloide aguda M4/M5, con lesiones dérmicas parecidas a una leucemia cutis. Las biopsias de piel muestran infiltración de células mononucleares. En la biopsia de médula ósea se muestra células de tamaño medio a grande con escaso citoplasma, cromatina inmadura, núcleos irregulares y nucléolo prominente. En la inmunohistoquímica se observan marcadores CD4, CD 56, CD 123 y TCL1. El tratamiento de este tipo de neoplasias dependerá del estadio de la enfermedad (Ann Arbor), edad del paciente (como corte 40 años) y los valores de acuerdo a la escala de comorbilidades de Charlson. Los regímenes de quimioterapia propuestos para pacientes con

enfermedad avanzada e índice de comorbilidades de Charlson elevado, pueden beneficiarse de tratamientos similares para linfomas no Hodgkin como el CHOP.

**CCL0045 Involucro intratraqueal por linfoma no Hodgkin anaplásico en paciente pediátrico, como urgencia hematológica.**

**Presentación de caso clínico**

*Karen Amayrani Mezquita Sánchez, Angélica Alejandra Venegas Maldonado, Anahí Loera González, Nereyda Salvadora Salinas Pérez, Hugo Antonio Romo Rubio*  
Hospital de Pediatría UMAE Centro Médico Nacional de Occidente

**Objetivos:** Presentación de caso clínico de linfoma no Hodgkin anaplásico de células grandes en un paciente pediátrico que ingresa por dificultad respiratoria.

**Antecedentes:** Dentro de los linfomas de células T maduras, el Linfoma anaplásico de células grandes (LACG) cuenta con presentación clínica agresiva, representando el 15% de LNH en niños. LACG sistémico se subdivide en 2 grupos en base a presencia o ausencia de una forma anormal de la proteína cinasa anaplásica (ALK) en la superficie celular. LACG ALK (+) representa el 7% de LNH y ALK (-) un 5%. Las características clínicas asociadas con pobre pronóstico incluyen DHL elevada, e involucro visceral, de piel o mediastino. Las primeras descripciones patológicas identifican células anaplásicas grandes y multinucleadas. Estas células se caracterizan por atipia citológica y fuerte expresión de CD30. Translocación de ALK t(2; 5) (p23; q25) resultados de fusión de nucleofosmina y genes ALK, que lleva a la activación de tirosina cinasa con proliferación celular no regulada.

**Caso clínico:** Masculino de 12 años, que inicia 3 semanas previas con tos y expectoración teñida con

estrías de sangre, agregándose disnea de medianos esfuerzos y fiebre. Ingresó por dificultad respiratoria, con hipoventilación y saturación de O<sub>2</sub> de 80%. Recibe manejo con broncodilatadores, esteroide nebulizado, y cobertura antimicrobiana. Radiografía de tórax con sospecha de neumonía complicada con derrame pleural. TAC pulmonar reporta hipoplasia/agenesia pulmonar derecha con desplazamiento de silueta cardíaca a la derecha con hiperinsuflación compensatoria de pulmón izquierdo. Así como obstrucción de bronquio principal derecho que condiciona atelectasia global. Presenta deterioro respiratorio, requiriendo soporte ventilatorio mecánico asistido. Valorado por neumología quienes realizan broncoscopia diagnóstica reportando tumoración con obstrucción de 80% de bronquio derecho y 70% de bronquio izquierdo. Se realiza toma de biopsia reportándose probable linfoma anaplásico. Se inicia manejo con protocolo BFM 90, con disminución de masa mediastinal tras administración de prefase. Se clasifica al paciente de acuerdo a la clasificación internacional de LNH pediátrico como LACG estadio IIIA por involucro mediastinal sin afección a MO y SNC. En grupo de riesgo K2 por DHL elevada. Recibió

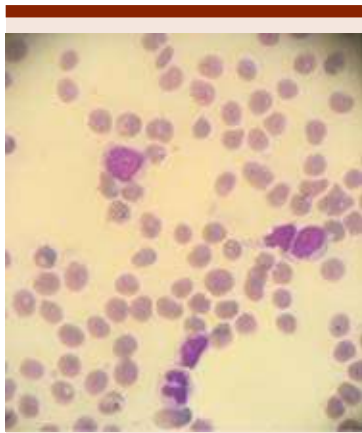


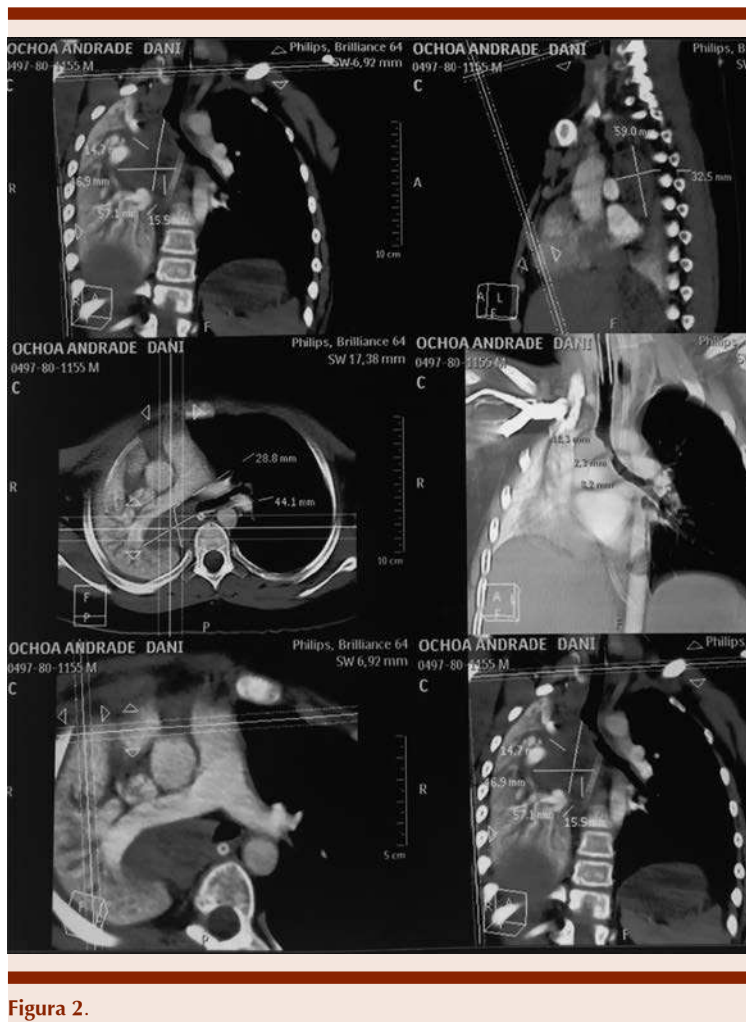
Figura 1.



Figura 2.



Figura 1.



**Figura 2.**

como tratamiento una prefase y 6 ciclos de protocolo BFM 90.

**Conclusiones:** La obstrucción de vía aérea extrínseca secundaria a LNH es común, sin embargo la infiltración intraluminal extensa como en este caso, es poco frecuente. En nuestro paciente la respuesta terapéutica fue satisfactoria de acuerdo al grupo de riesgo establecido.

**CCL0046 Linfoma de linfocitos pequeños como primera neoplasia en un paciente con síndrome de Li-Fraumeni**

Marilyn Gisselle Mendoza Baquedano, Katherine Morales Chacón,

Aldo Adrián Acosta Medina, Gladys Patricia Agreda Vásquez

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán

**Objetivos:** Describir un caso de linfoma de linfocitos pequeños (LLP) como primera manifestación de neoplasia infrecuente en un paciente con LF.

**Antecedentes:** El Li-Fraumeni (LF) es un síndrome de predisposición familiar al cáncer con herencia autosómica dominante, asociado a mutaciones en la línea germinal en el gen TP53, se han documentado 423 diferentes mutaciones. El 50%

de los portadores desarrollarán cáncer a los 30 años, con un riesgo de por vida de hasta 70% en hombres y casi 100% en mujeres, los espectros de neoplasias principales incluyen: cáncer de mama, SNC, sarcoma óseo y de tejidos blandos y neoplasias de glándulas suprarrenal. Las neoplasias hematológicas representan del 2.8-6.8% y son principalmente leucemias agudas, síndromes mielodisplásicos, siendo el linfoma apenas el 2% de éstas.

**Caso clínico:** Hombre de 44 años, previamente sano, con antecedentes familiares de primero y segundo grado de neoplasias desarrolladas antes de los 45 años (**Figura 1**), por lo anterior se realiza mutación de TP53 resultando portador heterocigoto de la mutación c. 473G>A. Durante el seguimiento presenta pérdida de peso de 6 kg, astenia, fatiga y anorexia de 3 meses de evolución, por lo cual se realizan estudios de laboratorio documentando: Hemoglobina 11.5g/dL, leucocitos 3100/mm<sup>3</sup>, linfocitos: 1085/mm<sup>3</sup>, neutrófilos 1860/mm<sup>3</sup>, plaquetas 230,000/mm<sup>3</sup>. Estudio de imagen: múltiples adenopatías cervicales (1 cm), axilares (1.5 cm), paraaórticas, retroperitoneales e ilíacas y hepatoesplenomegalia. Se realizan biopsia de ganglio cervical derecho y de médula ósea con reporte histopatológico de infiltración en ambos tejidos por linfoma de linfocitos pequeños/leucemia linfocítica crónica CD20+, CD5+, CD23+, CD43-CICLINA D1-, BCL2+, BCL6-, CD10-, KI 67 10%. Citogenética y Fish: 6 metafases y 200 núcleos de interfase con del 17p13.1. Se concluye diagnóstico de linfoma no Hodgkin de linfocitos pequeños ECIVB (Médula ósea), de riesgo alto por del 17p13.1 asociado a LF. Inicia tratamiento de primera línea con ibrutinib.

**Conclusiones:** En la literatura existen 4 reportes de caso de leucemia linfocítica crónica asociada a LF.

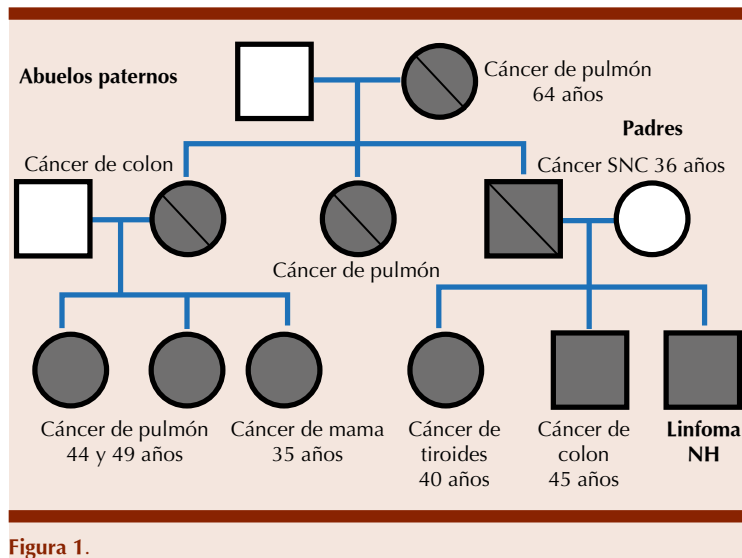


Figura 1.

Éste corresponde al primer caso de LLP como manifestación de neoplasia primaria asociada a LF. Existe información escasa acerca de su tratamiento y pronóstico. El TP53 ejerce un papel fundamental en la reparación del DNA, por lo tanto, someter a los pacientes a radioterapia y/o quimioterapia genera un riesgo de hasta el 30% de desarrollo de neoplasias secundarias. Adicionalmente, la presencia en este paciente de CD38+ como subrogado de estado no mutado de la IGVH, le confiere otra característica de riesgo desfavorable representando su manejo, un desafío clínico.

**CCL0047 Eosinofilia por *Trichinella***

Yadira Janet González Paredes, Judy Alexandra Rojas Ruiz, Dulce María Aguilar Olvera, Carolina Flor Cruz García, Luz Hermila González Figueroa, Tania Araceli Salazar Romero, Lourdes González Pedroza, Rogelio Alejandro Paredes Aguilera Instituto Nacional de Pediatría

**Objetivos:** Presentación de caso clínico.

**Antecedentes:** La triquinosis humana es una zoonosis cosmopolita rara

en México. Clínicamente se presenta con un cuadro tóxico infeccioso de fiebre, diarrea, edema facial y mialgia, que a su vez pueden simular otras enfermedades como fiebre tifoidea, edema angioneurótico, septicemia o enfermedades reumáticas. El tratamiento convencional incluye el uso de antiparasitarios.

**Caso clínico:** Niño de 10 años con cuadro clínico de 3 semanas de dolor abdominal, 15 días posteriores fiebre de 38.5 grados y dolor en hombre izquierdo. Al examen físico sin hepatoesplenomegalia, adenopatía en región inguinal de 0.3 cm de diámetro, resto sin alteraciones. Laboratorios Hb 12, Leucocitos 22 700, Neutrófilos 6810, linfocitos 12%, eosinófilos 53% (12,031), Plaquetas 365 000 TP 16.4% TP 58 INR 1.41 TTP 34.7 FIB 380 IgG 3200 IgA 229 IgM 392 C3 138 C4 8.69 B2GP negativo, anticardiolipina negativo; transferrina 172.3 VIT B12 <150 folatos 8.5. Coprocultivos seriados con *Blastocystis hominis*, urocultivo con *E. faecalis*, Anticuerpos anti Toxoplasma IgG 0.20 UI/ml negativo anticuerpo anti toxoplasma IgM negativo. Anticuerpos anti Trichinella 0.48 D.O. positivo anticuerpos anti Toxocara 0.030 D.O. negativo

coproantígeno para *Giardia* 0.004. inmunoglobulina E total 1380.00 UI/mL. Aspirado de médula ósea con > 20% de eosinófilos sin displasia. Se realizan estudios para valorar corazón, ojo, piel y pulmones normales. Se confirma diagnóstico de triquinosis iniciando tratamiento con albendazol, se egresa al paciente a los 5 días. El seguimiento por la consulta externa con incremento de eosinófilos y nueva serología anticuerpos anti *Trichinella* la cual está el doble con respecto a previa dando tratamiento con metronidazol con descenso progresivo de eosinófilos.

**Conclusiones:** La triquinosis es una enfermedad de difícil diagnóstico debido a que el cuadro clínico no se piensa en esta patología, es probable que muchos casos de triquinosis pasen inadvertidos por la misma naturaleza de la enfermedad, con formas subclínicas y autolimitadas. Clínicamente la triquinosis se caracteriza por un cuadro de fiebre, mialgia, artralgia, y eosinofilia como el caso de nuestro paciente. Para el tratamiento de la triquinosis se recomienda el uso de antiparasitarios como el mebendazol, albendazol, con duración en su uso de 10 a 15 días o palmoato de pirantel.

**CCL0048 Leucemia mieloide crónica con debut en fase blástica en una paciente embarazada: reporte de caso**

Jaime David Macedo Reynada, César Borjas Gutiérrez, Susana Gabriela González Prieto, Emmanuel Alejandro Avendaño Castañeda Centro Médico Nacional de Occidente

**Objetivos:** Describir un caso de leucemia mieloide crónica (LMC) diagnosticada en el embarazo con debut en fase blástica linfóide.

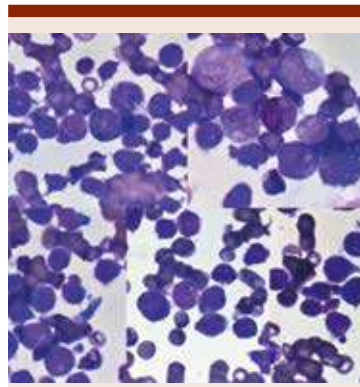
**Antecedentes:** La fase blástica de LMC es definida por la OMS como la presencia de >20% de blastos en

sangre periférica o médula ósea o la presencia de enfermedad extramedular. Las crisis blásticas mieloides ocurren en 50 a 60% de los pacientes, mientras que las linfoides representan el 20 a 30%. El debut en fase blástica es extremadamente raro. Más del 80% de los pacientes en fase blástica tiene alteraciones citogenéticas adicionales al cromosoma Filadelfia.

**Caso clínico:** Femenino de 34 años, con antecedente de leucocitosis y pérdida ponderal durante control prenatal en último trimestre de gestación, sin tratamiento establecido. Es enviada a UMAE GO por embarazo de alto riesgo, se decide interrupción del mismo a las 38 semanas. Se solicita nuestra valoración por leucocitosis de 140 000 cel/μl. Se evidencia la presencia de blastos (68% en SP y 77% en MO) de aspecto linfóide, algunos con morfología aberrante y basofilia. Por citometría de flujo de 8 colores se documenta fenotipo pre-B con expresión aberrante de CD13 y CD33. Cariotipo: 45, XX, -7, t(9;22)(q34;q11.2)[12]/46, XX, t(9;22)(q34;q11.2)[8]. RT-PCR del gen de fusión BCR/ABL p210: 123.908% en la escala internacional. Con ello se concluye se trata de leucemia mieloide crónica en fase blástica linfóide. Se inicia terapia de primera línea con imatinib/vincristina/hidroxycarbamida/dexametasona como terapia citorreductora ante alta carga tumoral, sin desarrollo de síndrome de lisis tumoral. Inicia posteriormente esquema de inducción a la remisión con esquema HyperCVAD; se realiza valoración de respuesta tras inducción documentándose respuesta morfológica, citogenética y molecular con un transcrito del gen de fusión BCR/ABL de 0.933% en la escala internacional. Por alto riesgo se solicita inhibidor de tirosina quinasa (ITK) de segunda generación (dasatinib), se continúa esquema de quimio-

terapia y actualmente se encuentra en protocolo de trasplante de precursores hematopoyéticos. Cuenta con donador que comparte 9 de 10 haplotipos.

**Conclusiones:** Los ITK logran altas tasas de respuesta en pacientes con LMC en fase blástica, sin embargo, éstas son transitorias. El uso de esquemas de quimioterapia intensiva más ITK se asocia una alta tasa de respuesta hematológica completa (en torno al 90%) y respuesta citogenética completa (en torno al 60%) sin embargo estas tienden a ser de corta duración. Es por ello que el trasplante alogénico además de representar la única opción curativa se asocia a sobrevividas globales a 5 años en torno al 60%.



**Figura 1.** Detalles representativos del aspirado de médula ósea.



**Figura 2.** Cariotipo de médula ósea al diagnóstico: 45, XX, -7, t(9,22)(q34;q11.2)[12]/46, XX, t(9;22)(q34;q11.2)[8].

### **CCL0049 Síndrome de Sebastian: macrotrombocitopenia relacionada a trastornos del MYH9**

*José Eduardo Mares Gil, Emma Lizeth Estrada Rivera, Daniel Gómez González, Julia Esther Colunga Pedraza, Ileana Jazmín Velasco Ruiz, Yahaira Valentine Jiménez Antolinez, Laura Villarreal Martínez, Óscar González Llano*

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

**Objetivos:** Reportar el caso de un paciente pediátrico con síndrome de Sebastian en nuestra población.

**Antecedentes:** Los trastornos del gen MYH9 (anomalía de May-Hegglin y los síndromes de Sebastian (SS), Fechtner y Epstein) se manifiestan como macrotrombocitopenias autosómicas dominantes causadas por mutaciones del gen MYH9, éste codifica la cadena pesada de miosina no muscular IIA.1, 2 En estudios recientes con pacientes de Italia y Japón se ha estimado una prevalencia de un caso por cada 500,000 habitantes. Los 4 síndromes comparten la tríada de trombocitopenia, macroplaquetas e inclusiones leucocitarias específicas de estos padecimientos. Se manifiestan clínicamente por una tendencia a presentar hemorragias y se diferencian entre ellas por las comorbilidades asociadas. La macrotrombocitopenia está presente en todos los individuos afectados por estos síndromes y éstos se asocian de manera variable con hipoacusia neurosensorial de alta frecuencia, catarata presenil y enfermedad renal (**Cuadro 1**). El SS se diferencia por la ausencia de nefritis. El tratamiento para los pacientes con SS consiste en transfusión de plaquetas y desmopresina. No se ha encontrado publicaciones de casos en nuestra población, presentamos



el caso de un paciente pediátrico con este síndrome clínico.

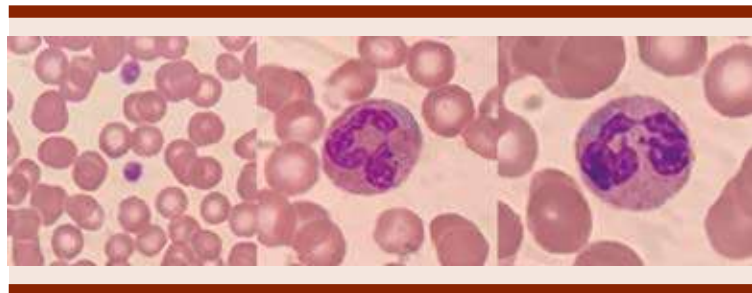
**Caso clínico:** Paciente masculino de 7 años de edad con antecedente de ser producto de embarazo de alto riesgo porque la madre tenía diagnóstico de síndrome de Bernard-Soulier. Cuenta con antecedente familiar de hemorragias en mujeres de su familia, se diagnostica con catarata en ojo izquierdo a los 6 años de edad. Acude a valoración por presentar trombocitopenia en sus exámenes prequirúrgicos para practicar facoemulsificación de la catarata, niega episodios de epistaxis, gingivorragia o equimosis. No se encontraron alteraciones neurológicas en el examen físico, ni datos de sagrado mucocutáneo. Su biometría hemática se reportaba normal, excepto por trombocitopenia de  $48,000 \times 10^9/L$ . En el frotis de sangre periférica (**Figura 1**) se observan macroplaquetas e inclusiones citoplasmáticas violetas en los granulocitos. Los mismos hallazgos se encontraron en la madre. La agregometría plaquetaria reportó una agregación con epinefrina del 19%, se integra el diagnóstico de síndrome de Sebastian.

**Conclusiones:** Es importante considerar que la presencia de trombocitopenia en varios miembros de la familia puede ser también explicada por trastornos plaquetarios relacionados con el gen MYH9.

**Cuadro 1.** Manifestaciones hematológicas y no hematológicas en los trastornos del MYH9.

	Anomalia de May-Hegglin	Síndrome de Epstein	Síndrome de Fetchner	Síndrome de Sebastian
Cuerpos de inclusión	+	-	+	+
Perdida sensorial auditiva	-	+	+	(+)
Nefritis	-	+	+	+
Catarata	-	-	+	(+)

+ = presencia; - = ausencia; (+) presencia en la edad adulta.



**Figura 1.** Frotis de sangre periférica.

**CCL0051 Síndrome linfoproliferativo monomórfico asociado a trasplante renal: reporte de un caso**

*Emmanuel Avedaño Castañeda, Susana González Prieto, Sandra Ydíra Arana González, Benjamin Rubio Jurado, Arturo Vega Ruiz, César Borjas Gutiérrez, Lilia Beatriz Aguilar López, Oscar Miguel Garcés Ruiz*

IMSS Centro Médico Nacional de Occidente

**Objetivos:** Presentación de un caso de síndrome linfoproliferativo monomórfico asociado a trasplante renal.

**Antecedentes:** El síndrome linfoproliferativo asociado a trasplante es un desorden potencialmente fatal que se genera posterior a la realización de un trasplante de órgano sólido o de tejido hematopoyético, relacionado de manera directa

con la infección primaria o reactivación por virus Epstein Barr, el conocimiento de este síndrome es limitado debido a su poca prevalencia, heterogeneidad morfológica y la ausencia de estudios prospectivos. Se han identificado múltiples factores de riesgo para la presentación de esta entidad como lo son, infección, inmunosupresión, edad, raza, tipo de aloinjerto. La infección por citomegalovirus se relaciona con un aumento de hasta 7 veces el riesgo para la presentación del síndrome linfoproliferativo asociado a trasplante.

**Caso clínico:** Paciente masculino de 22 años de edad, con antecedente de enfermedad renal crónica terminal de diagnóstico en 2014, terapia sustitutiva inicial diálisis peritoneal y hemodiálisis, con indicación de trasplante renal de donador vivo relacionado en 2016, diagnóstico de infección por virus de Epstein Barr, inicia padecimiento en marzo 2017 con adenopatía axilar izquierda dolorosa, móvil de aproximadamente 4 centímetros, acompañado de síntomas B, pérdida ponderal de 5 kg en un mes, con toma de biopsia excisional que reporta desorden linfoproliferativo que coincide con linfoma no Hodgkin difuso células grandes B, CD20+, CD-, CD3 positivo, CD30-, se diagnostica síndrome linfoproliferativo asociado a trasplante de patrón monomórfico, por lo que como tratamiento se indica la disminución progresiva

de inmunosupresores, ajustando dosis de antivirales y se inicia tratamiento de primera línea a base de CHOP-R completando 8 ciclos en octubre 2017 integrando primera respuesta completa, se indica pase a radioterapia de consolidación, actualmente en seguimiento clínico, tomográfico y serológico.

**Conclusiones:** Pacientes pos trasplantados de órgano sólido, tienen un riesgo 50-120% superior de presentar síndrome linfoproliferativo, actualmente se conoce que los trasplantes renales y hepáticos tienen una incidencia de 1-5% de los síndromes linfoproliferativos asociados a trasplante, en esta ocasión presentado en forma de linfoma no Hodgkin difuso células B grandes, dentro del tratamiento se indica la reducción de inmunosupresores así como la quimioterapia basada en esquema ciclofosfamida, antraciclina, vincristina y esteroide, con uso de rituximab en caso de marcador CD20 +.

**CCL0052 Aplasia pura de serie roja asociada a timoma en un paciente que desarrolló leucemia de células T de linfocitos grandes granulares. Presentación de un caso clínico y revisión de la literatura**

*María de la Luz Machuca Rincón,<sup>1</sup> Ulises Guadalupe Martínez Lerma,<sup>1</sup> Lorena Alejandra Cervantes Pérez,<sup>1</sup> Bogar Pinedo Terreros,<sup>1</sup> Ana Lucía Ron Magaña,<sup>1</sup> Francisco Javier Gutiérrez Ramírez,<sup>2</sup> Rafael Alejandro Puente Alvarado,<sup>2</sup> Norma Hilda Chamorro Morales,<sup>1</sup> Elías Pérez Becerra,<sup>3</sup> Cesar Martínez Ayon,<sup>1</sup> Guillermo Enrique Juárez López,<sup>4</sup> Esperanza Barrera Chairez,<sup>1</sup> Laura Olivia Villalobos de la Mora<sup>1</sup>*

<sup>1</sup> Hospital Civil de Guadalajara Fray Antonio Alcalde, Universidad de Guadalajara, <sup>2</sup> Centro Universitario de Ciencias de la Salud, Universidad de Guadalajara, <sup>3</sup> Unidad de Patología Clínica, <sup>4</sup> Laboratorio de Anatomopatología

**Objetivos:** Presentar y describir un caso clínico, así como revisión de la literatura.

**Antecedentes:** La aplasia pura de serie roja (APSR) se define por anemia con reticulocitopenia severa y reducción o ausencia de precursores eritroides. La leucemia de células T de linfocitos grandes granulares (LCTLGG) es una enfermedad clonal caracterizada por infiltración de linfocitos en sangre periférica y médula ósea, esplenomegalia y citopenias, más comúnmente neutropenia; representa del 2-5% de las patologías linfoproliferativas, con una media de presentación a los 60 años. Los trastornos linfoproliferativos asociados más frecuentemente a APSR son leucemia linfocítica crónica y LCTLGG; se sugiere que la clonalidad de células T tiene un componente inmune.

**Caso clínico:** Femenino de 34 años de edad que acude por presentar cuadro de 1 mes de evolución caracterizado por síndrome anémico; a su ingreso signos vitales normales, con palidez generalizada, en exámenes Hb 6.39 g/dL, Hto 15.5%, VCM 99.8fL, leucos 6.55 cel/μl, neutros 1.69 cel/μl, linfos 3.02 cel/μl, plaquetas 386 x 10<sup>9</sup>, índice de reticulocitos 0.16%; frotis sangre periférica (FSP) linfocitos reactivos, función renal y hepática normal. Se descartan pérdidas, deficiencias nutricionales y componente hemolítico. En aspirado de médula ósea (AMOH) y biopsia de hueso con evidencia de aplasia de serie rojas. Los estudios de imagen mostraron masa en mediastino anterior sugestivo de timoma. Se inició manejo con ciclosporina, corticoide y soporte transfusional, además de timectomía; posterior a un año con nula respuesta, por lo que se realizó AMOH, biopsia de hueso inmunofenotipo en médula que mostraron datos de síndrome mielodisplásico, se inició talidomida,

con normalización de hemoglobina. En seguimiento a 4 años, con linfocitosis (> 6,000 cel/μl), desarrolla neutropenia (<600 cel/μl) y esplenomegalia de 14.7 cm, en FSP con >20% de linfocitos grandes con citoplasma abundante que contiene granulaciones azurófilas; se realizó inmunofenotipo en sangre periférica que mostró clonalidad de linfocitos con un 42.6% de linfocitos T CD3+, CD4-, CD8+, TCRαB+; por lo que se concluye se trata de LCTLGG. En el seguimiento paciente asintomática, Hb 12.4 g/dL, Hto 37.5%, VCM 122 fl, plaquetas 188 x 10<sup>9</sup>, leucos 2.73 cel/μl, neutros 0.938 cel/μl, linfos 1.52 cel/μl, índice de retis 0.8% en observación.

**Conclusiones:** No todos los pacientes con diagnóstico de LCTLGG requieren tratamiento, reservando la terapia inmunosupresora que incluye ciclofosfamida, metotrexate o ciclosporina para aquellos sintomáticos o con patología autoinmune asociada.

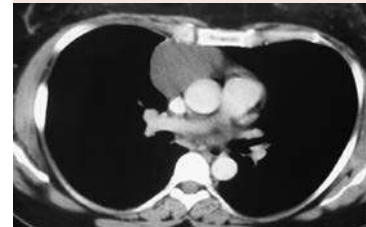


Figura 1.

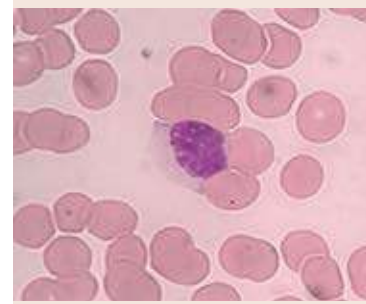


Figura 2.

**CCL0053 Hemosiderosis pulmonar idiopática: presentación inusual**

*Carolina Flor Cruz García, Dulce María Aguilar Olvera, Luz Hermila González Figueroa, Yadira Janet González Paredes, Judy Alexandra Rojas Ruiz, Tania Araceli Salazar Romero, Martha Gabriela Tavera Rodríguez, Rogelio Alejandro Paredes Aguilera*

Instituto Nacional de Pediatría

**Objetivos:** Presentación de caso clínico.

**Antecedentes:** La hemosiderosis pulmonar idiopática (HPI) es causada por una hemorragia alveolar difusa que conduce a acumulación anormal de hemosiderina en los pulmones. La triada clásica es hemoptisis, anemia por deficiencia de hierro e infiltrados parenquimatosos difusos debido a hemorragia pulmonar. La incidencia de 0.24-1.23 por millón de niños, la tasa de mortalidad puede ser tan alta como 50%. Se reporta caso de paciente con HPI con cuadro clínico de anemia hemolítica.

**Caso clínico:** Femenino de 3 años, con cuadro clínico desde el nacimiento con dificultad respiratoria, anemia que requirió de 2 concentrados eritrocitarios, a los 3 años presenta neumonía de focos múltiples adquirida en la comunidad asociada a anemia severa recurrente en 3 ocasiones con requerimiento transfusional en 6 ocasiones, valorada en otro Hospital con sospecha de esferocitosis es referida para valoración. Examen físico: palidez generalizada, oxígeno dependiente con saturación 65%, afebril, sin hemoptisis, precordio hiperdinámico, tórax sin ruidos agregados, no viceromegalias. Laboratorios: (postransfusión) Hb 8.3 g/dl, Hto 25.6%, leucos 9700 neutrófilos 6300 linfocitos 28%, monos 6.3%, plaquetas 337,000, VMC 90.7, HCM 29.2, CCMH 32.2, ADE 20,

reticulocitos 7.6 corregidos BT 2.68 BD 0.29 BI 2.39 DHL 574 ferritina 152 transferrina 230.8 capacidad de fijación 306 IS 10 TP 12.1 TP% 93 INR 1.03 TTP 19 Coombs negativo. FSP: serie roja anisocitosis+++, basofilia difusa ++, esferocitos +++. Delta esferocítico 6. Radiografía de tórax: Imagen de infiltrado bilateral que se extiende desde los hilios pulmonares hasta las bases con predominio derecho.

**Conclusiones:** La manifestación hematológica más común de la HPI es la anemia por deficiencia de hierro. Los pacientes con HPI pueden presentar síntomas y signos que imitan la anemia hemolítica durante los episodios de hemorragia intraalveolar aguda. El caso que se presenta cursa con cuadro clínico y bioquímico de anemia hemolítica que hace difícil el diagnóstico, que en la mayoría de ocasiones se realiza por exclusión basado en la alta sospecha que nos obliga a descartarlo cuando se presenta anemia acompañada de dificultad respiratoria. HPI puede tener un curso clínico heterogéneo desde la remisión con esteroides como primera línea de tratamiento hasta la progresión a la insuficiencia cardiorrespiratoria.



Figura 1.

**CCL0054 Embolia tumoral pulmonar por osteosarcoma**

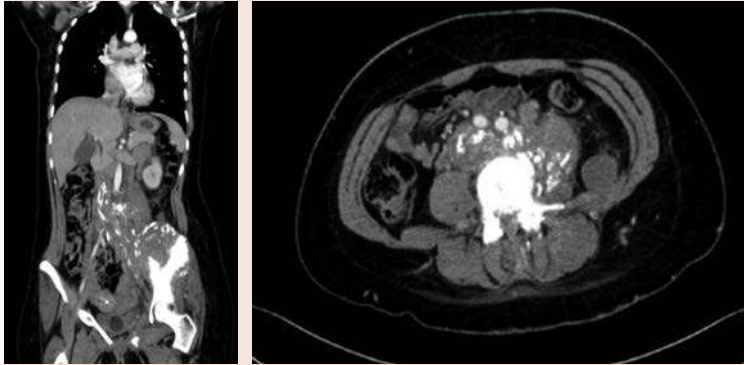
*Eunice Rojas Zaldívar, Alejandra Mendoza Torres, Gabriela Cesarman Maus*

Instituto Nacional de Cancerología

**Objetivos:** Describir un caso de embolia pulmonar tumoral poco frecuente con el fin de trazar propuestas terapéuticas.

**Antecedentes:** El embolismo tumoral pulmonar es considerado una entidad clínica infrecuente descrita en pacientes con carcinomas predominantemente mamarios, hepáticos, renales pulmonares y gastrointestinales. El embolismo tumoral en sarcomas es extremadamente raro con reportes aislados de casos en los que se observa una asociación con pacientes jóvenes, del sexo femenino, con sarcomas condroblásticos de extremidades inferiores. El pronóstico es malo y no existe un consenso sobre el beneficio de la utilización de tratamiento anticoagulante.

**Caso clínico:** Mujer de 17 años de edad que inició con disminución progresiva de la fuerza en miembros pélvicos de predominio izquierdo y caídas ocasionales desde su propia altura, con datos de compresión medular y compromiso de esfínteres. En la RMN y TAC se observó trombo calcificado en venas ilíacas con extensión hasta la vena cava inferior proveniente de neoformación localizada en la cresta ilíaca izquierda de 15 x12 cm, asociado a afección a tejidos blandos con signo de "rayos de sol", que infiltra el sacro izquierdo, cuerpos vertebrales de L5, L4 y L3, psoas, glúteo mayor y acetábulo izquierdo, extendiéndose hasta canal medular. Se trató con dexametasona y radioterapia. Adicionalmente, se detectó trombo tumoral en arteria pulmonar derecha que se describe como "joroba de Hampton" en segmento posterobasal derecha. La biopsia



**Figura 1.**

fue diagnóstica de osteosarcoma condroblástico y osteoblástico. Se inició tratamiento con heparina de bajo peso molecular y dos días después se cambió por apixabán. Fue valorado por angiología (INCMN-SZ) proponiendo trombolisis por sonda USG. Se inició tratamiento sistémico con cisplatino/doxorubicina.

**Conclusiones:** La embolia pulmonar tumoral con obstrucción de arterias pulmonares proximales es extremadamente rara en individuos con cáncer. Esta manifestación trombótica es una entidad diferente a las microembolias pulmonares tumorales detectadas post-mortem en hasta un 8.5% de pacientes con sarcomas. No existe información en la literatura sobre el uso o beneficio de anticoagulación o de trombolisis, sin embargo, se ha reportado la coexistencia de coágulos de fibrina como parte del trombo tumoral. Lo anterior sienta las bases para que pacientes con bajo riesgo de hemorragia, puedan utilizar anticoagulación con la finalidad de reducir el riesgo de propagación y extensión del trombo.

**CCL0055 Polineuropatía simétrica distal dependiente de longitud en paciente con enfermedad de Castleman**

**HIV-negativo como síndrome paraneoplásico**

*Aldo Alfonso Scherling Ocampo, Elizabeth Zárate Rendón, Eduardo Pérez Hernández*  
 Hospital HMG Coyoacán

**Objetivos:** Se reporta el caso de paciente femenino de 54 años con Enfermedad de Castleman y síndrome distinto de polineuropatía periférica característica del síndrome de POEMS.

**Antecedentes:** Al momento actual no existe reporte de síndrome paraneoplásico distinto de polineuropatía periférica en pacientes con enfermedad de Castleman sin síndrome de POEMS.

**Caso clínico:** Se reporta el caso de paciente femenino de 54 años de edad sin antecedentes de relevancia al momento de su ingreso quien ingresó el 1 de abril del 2017 Ingreso por 4 días de evolución por fiebre de 38.6, mialgias, cefalalgia, sin mejoría con antibiótico. A su ingreso con fiebre de 39.5 grados, sobresaliendo al examen físico dolor en puntos ureterales, aunque posteriormente con persistencia de cuadro febril a pesar de manejo antimicrobiano por lo que se inicia abordaje como fiebre de origen desconocido. La TC evidenció inflamación de grasa mesentérica,

adenopatías, y líquido libre. Resto de estudios del abordaje sin datos relevantes. El 10 de abril presentó agitación psicomotriz, sin emitir lenguaje, con estado confusional agudo, brote psicótico. RMN de encéfalo simple sin alteraciones. La PL agua de roca, células 0, glucosa 37 (sangre 93), DHL 122, con hiperproteínorraquia, LCR negativo por PCR para HVS 1 y 2, CMV y VZV. EEG con disrupción cortico-subcortical, polineuropatía axonal. El 12 de abril con manejo antipsicótico presentó mejoría del estado confusional. Se reportaron anticuerpos anti-HU y antiNMDA siendo negativos. HIV, VHB y VHC negativos. Se realizó PET-CT con incremento de metabolismo en ganglios linfáticos en retroperitoneo y bazo. Se realizó de ganglio linfático en retroperitoneo del 11 de abril del 2017, reportándose enfermedad de Castleman variante hialino vascular y linfadenitis granulomatosa. Con lo anterior, se concluyó enfermedad de Castleman multicéntrica en paciente HIV-negativo. Debido a este diagnóstico se descartó POEMS con inmunofijaciones negativas, además de PCR para VHH8 negativo. Debido a lo anterior, se inició tratamiento con esquema R-CHOP el 13 de abril, con remisión del cuadro neurológico desde el primer ciclo. Se completaron 6 ciclos. Actualmente la paciente se encuentra en remisión completa del cuadro neurológico.

**Conclusiones:** A la fecha del día de hoy, sin reporte en la literatura médica de caso de enfermedad de Castleman en paciente HIV-negativo con síndrome paraneoplásico neurológico distinta de la polineuropatía periférica característica de POEMS.

**CCL0056 Parálisis del VI nervio craneal como presentación inicial de un linfoma de Hodgkin**

*Adriana Victoria Palacios Campos, Ana Florencia Ramírez Ibargüen, María Silvia Rivas Vera*



Instituto Nacional de Cancerología

**Objetivos:** Presentar un linfoma de Hodgkin con manifestación inicial en SNC.

**Antecedentes:** El linfoma de Hodgkin con afección intracraneal representa del 0.2-0.5% de los pacientes con LH sistémico; esta baja frecuencia de presentación dificulta tratamiento y pronóstico.

**Caso clínico:** Masculino de 24 años originario de Chiapas, inicia en febrero de 2016 con cefalea unilateral y parálisis del VI NC derecho, manejo inicial conservador por oftalmología. Al persistir sintomatología acude con neurólogo quien evidencia tumoración en SNC y envía al INNN; dos meses después con aumento de volumen cervical progresivo y síntomas B. Se realiza craniectomía y toma de biopsia de lóbulo parietal derecho con RHP de Linfoma No Hodgkin por lo que se envía. Ingresa en diciembre al INCan para corroborar diagnóstico y con alto riesgo de oclusión de vía aérea por AT ganglionar cervical. Se revisa pieza de patología en el Instituto siendo no concluyente, sin evidencia de infección concomitante y se realiza nueva biopsia de ganglio cervical con RHP: linfoma de Hodgkin clásico variante celularidad mixta. IHQ: CD30, LMPI-, PAX5: positivos. Índice histiocítico >25%, granulomatosis y micobacterias ZN positivas. Estudios de extensión: TC de cuerpo completo lesión en silla turca que infiltra esfenoides, quiasma óptico, hipotálamo, celdillas etmoidales, senos esfenoidales, base de silla turca y clivus. Múltiples conglomerados ganglionares cervicales, mediastinales y retroperitoneales. BAMO negativa y perfil de hepatitis y VIH negativos. Se concluyó el diagnóstico de linfoma de Hodgkin clásico EC IV con IPS 5 puntos. Candidato a manejo con quimioterapia y antituberculosos, sin embargo el paciente

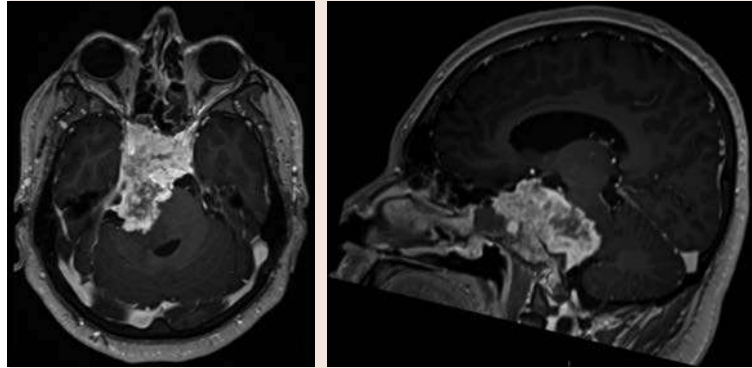


Figura 1.

rechazó tratamiento y solicitó alta voluntaria.

**Conclusiones:** Nuestro paciente se presentó como LH clásico en SNC y tuberculosis, bien descrita la coexistencia de estas entidades en la literatura, sin factores de riesgo identificados, sin embargo se sugiere un papel en la inmunosupresión e infección con VEB. Los sitios más frecuentemente involucrados parénquima cerebral, leptomeninges, cuerpo calloso e hipófisis (afectados en el paciente). Con respecto al linfoma de Hodgkin y la afección a nivel de SNC es atípico como presentación inicial, más frecuente en recaídas y la mediana de edad de presentación es de 45 años en las cohortes reportadas. Puede presentarse como síndrome paraneoplásico, pero como presentación inicial, se debe sospechar de LNH o proceso infeccioso intraparenquimatoso asociado (ambos descartados en el paciente). Aún no existe un estándar en tratamiento y no se pudo evaluar la respuesta en este paciente ya que perdió seguimiento en el Instituto.

**CCL0058 Caso clínico de mastocitosis sistémica en paciente con cáncer de mama concomitante**

*Karla Eugenia Bermúdez Ferro, Alejandra Mendoza Torres, Ana Magaly Alvarez Sekely, Adriana Victoria Palacios Campos, Alfredo de la Torre Lujan*  
Instituto Nacional de Cancerología

**Objetivos:** Describir una patología poco frecuente y subdiagnosticada, así como su presentación y manejo

**Antecedentes:** La mastocitosis comprende un grupo heterogéneo de desórdenes caracterizados por expansión y acumulación de mastocitos neoplásicos en 1 o más órganos. En pacientes con MS neoplásica, se forman infiltrados focales o difusos en diversos órganos incluyendo médula ósea, bazo, hígado y tracto gastrointestinal; el involucro cutáneo se encuentra usualmente en pacientes con MS indolente y raramente en pacientes con MS leucemoide. La mastocitosis en todas sus variedades es un desorden raro. La incidencia exacta se desconoce, afecta de igual manera a hombres y a mujeres, sin embargo, en la infancia es más frecuente en hombres y en la edad adulta en mujeres. En adultos que desarrollan mastocitosis generalmente son formas sistémicas, y la forma cutánea es menos del 5% de los casos.

**Caso clínico:** Mujer de 52 años con diagnóstico de cáncer de mama derecha, recibió tratamiento en octubre de 2017 con adriamicina/ciclofosfamida. Inició en el 2008 con la presencia de lesión cutánea en brazo derecho, hiperémica, con diseminación posterior, asociada a prurito, remitiendo la sintomatología con agua fría o hielo. Acudió a dermatólogo quien indicó tratamiento tópico no especificado, sin presentar mejoría. En diciembre del 2016 ingresó al Instituto Nacional de Cancerología y fue valorado por el servicio de dermatología, realizando biopsia de lesión cutánea, con RHP de mastocitosis, por lo que se envía al servicio de hematología. Al interrogatorio dirigido refiere presencia de rash generalizado con la ingesta de analgésicos y dolor óseo generalizado. A la exploración física con presencia de dermatosis diseminada, que consiste en múltiples máculas de diferentes tamaños, pruriginosas. Dentro del abordaje se solicitó: serie ósea metastásica, aspirado de médula ósea, biopsia de médula ósea e inmunofenotipo por citometría de flujo para diagnóstico de mastocitosis sistémica, encontrando médula ósea infiltrada de forma paratrabecular multifocal por mastocitosis. Inmunofenotipo por citometría de flujo con células fenotípicamente compatible con mastocitos neoplásicos (CD45+, CD117+, CD33++, CD2+, CD25+). Se estableció el diagnóstico de mastocitosis sistémica y se inicia manejo con imatinib 200 mg vía oral cada 24 hrs. Actualmente con mejoría de los síntomas.

**Conclusiones:** Recientemente se ha dilucidado la patogénesis de la MS y sus variantes. Ha mejorado el diagnóstico, estadificación y tratamiento, con una amplia gama de pronósticos, desde indolente hasta fatal. El trasplante hematopoyético de células madre podría tener un rol importante, por lo que es im-

portante continuar diagnosticando e investigando esta enfermedad.

**CCL0060 Recaída aislada al sistema nervioso central en leucemia linfoblástica aguda en un paciente con abandono de tratamiento: a propósito de un caso clínico**

*Faustino Leyto Cruz, Carolina Moreira Ponce*

Hospital Juárez de México

**Objetivos:** Presentar un paciente con abandono reiterado de quimioterapia sistémica con dos recaídas aisladas a SNC

**Antecedentes:** LLA-B es una neoplasia linfoide precursora que generalmente se presenta con una enfermedad sistémica. Aunque la leucemia linfoblástica aguda (LLA) pediátrica tiene tasas de curación de más del 90% la LLA del adulto sigue siendo una enfermedad de difícil tratamiento, con tasas de curación aproximadamente de la mitad de las observadas en niños. La afectación del SNC no es poco común, la participación aislada de este compartimento sin enfermedad sistémica es extremadamente rara. La profilaxis del SNC puede lograrse con éxito con administración de quimioterapia intratecal junto con quimioterapia sistémica que incluya dosis altas de metotrexato. La supervivencia a 2 años no muestra diferencia entre pacientes con recaída al SNC de los que tienen afectación del SNC al momento del diagnóstico y aquellos con enfermedad del SNC solo diagnosticados en el momento de la primera recidiva.

**Caso clínico:** Femenino de 27 años con diagnóstico de LLA B en Diciembre de 2014, recibió protocolo BFM fuera de la institución y abandonó tratamiento, se desconoce si recibió profilaxis a SNC. En octubre del 2015 se presentó con 34% de blastos en médula ósea, inició protocolo San Judas hasta

etapa de re-consolidación y abandonó tratamiento, en septiembre de 2017 presenta recaída a SNC manifestada por parestesia de hemituerpo derecho y disminución de agudeza visual, sin enfermedad en médula ósea, remitió tras administración de 5 QT-IT con triple droga, en total recibió 7 dosis. En enero 2018 presenta cefalea persistente de moderada intensidad, mareos y disminución de la agudeza visual bilateral, con nueva recaída a SNC, LCR con 99% de blastos, médula ósea sin actividad morfológica con EMR de 0.07%, Recibió QT IT con triple droga con mejoría clínica posterior a 5 dosis de QT IT, posterior a lo cual recibirá Radioterapia a cráneo-espinal ya que no acepta quimioterapia sistémica.

**Conclusiones:** La recaída aislada de sistema nervioso central en pacientes con LLA se considera factor de riesgo que anuncia recaída medular a corto plazo, el presente caso muestra una paciente con doble recaída aislada a SNC tras 31 meses sin quimioterapia sistémica la cual fue suspendida en junio de 2016 durante etapa de re-consolidación, posterior a lo cual abandona quimioterapia y seguimiento.

**CCL0061 Neoplasia de células dendríticas plasmocitoides, en pacientes pediátricos. Reporte de un caso**

*Karen Amayrani Mezquita Sánchez, Anahí Loera González, Héctor Manuel Tiznado García, Alejandra Venegas Maldonado, Nereyda Salvadora Salinas Pérez*

Hospital de Pediatría UMAE Centro Médico Nacional de Occidente

**Objetivos:** Dar a conocer evolución y tratamiento de paciente adolescente con diagnóstico de neoplasia de células dendríticas plasmocitoide.

**Antecedentes:** La leucemia de células dendríticas (DCL) o tumor

hematodérmico es un subtipo poco frecuente de leucemia, con solo 104 casos putativos descritos, principalmente en adultos, y se han presentado cuatro casos pediátricos de DCL plasmocitoide tratados en St A diferencia de los casos de adultos, los niños tienden a tener un curso menos agresivo. El diagnóstico de DCL debe considerarse cuando sus características morfológicas características están presentes y células leucémicas coexpresan CD4 y CD56.

**Caso clínico:** Se trata de femenino de 13 años de edad, con Padres de 41 años de edad, aparentemente sanos, cuenta con tres hermanos sanos, niega antecedentes patológicos de importancia para el padecimiento actual. Habita en zona urbana, refiere habitar junto a una zona de desagüe. Inicia su padecimiento en noviembre del 2016 con crecimiento progresivo de tumoración cervical con pérdida de peso de 4 kg en un año, asociada a astenia, adinamia. En setiembre del 2017 se inició protocolo de estudio por adenomegalia, ingresando con adenopatías cervical de aproximadamente 7 cm, se realizó biopsia de ganglio, con reporte de patología de neoplasia de células dendríticas, con los siguientes marcadores CD 1 positivo, AML negativo, ALK negativo. Se inicia tratamiento con protocolo de leucemia linfoblástica.

**Conclusiones:** Los casos de neoplasia de células dendríticas (DCL) entre pacientes pediátricos han reportado que responden a los regímenes terapéuticos para leucemia linfoblástica aguda, pero respecto a los detalles de la terapia, falta más evidencia, dada su rareza. El pronóstico y el tratamiento óptimo para los niños con DCL aún no se han definitivamente establecido.

#### **CCL0062 Leucemia aguda de linaje mixto: presentación de un caso**

*Susana Gabriela González Prieto, Emmanuel Alejandro Avendaño Castañeda, Jaime David Macedo Reynada, Óscar Miguel Garcés Ruíz, Lilia Beatriz Aguilar López, César Borjas Gutiérrez, Benjamín Rubio Jurado, Arturo Vega Ruíz, Juan Ramón González García*  
IMSS Centro Médico Nacional de Occidente

**Objetivos:** Descripción de un caso con leucemia de linaje mixto tipo mieloide/linfoide T.

**Antecedentes:** Las leucemias agudas con un fenotipo mixto, son un grupo heterogéneo raro de leucemias agudas, que representan solo del 2 al 5% de todos los casos, caracterizadas por la expresión asociada de 2 o más marcadores de diferentes líneas celulares en la población clonal. Con una mayor prevalencia en adultos. El diagnóstico se basa en un sistema de puntuación publicado por el Grupo Europeo de Clasificación Inmunológica de Leucemias (EGIL) y la OMS estos sistemas tienen como objetivo diferenciar el verdadero linaje mixto de las leucemias agudas con expresión aberrante de marcadores de otro linaje. El grupo más común, que representa del 60-70% de los casos, son aquellos que coexpresan antígenos mieloides y linfoides B y con menor frecuencia (20-25%) aquellas que coexpresan antígenos mieloides y linfoides T. El pronóstico de supervivencia en adultos es peor que la estimada en leucemias agudas con población única.

**Caso clínico:** Hombre de 32 años de edad, inicia su padecimiento en agosto del 2017, con cuadro progresivo con astenia, adinamia, palidez mucotegumentaria, se inicia abordaje diagnóstico con biometría hemática que evidencia bicitopenia a expensas de anemia normocítica y trom-

bocitopenia grado 4. Se realiza aspirado de médula ósea, morfológicamente con predominio de blastos de aspecto linfoide L1, con asociación de blastos de aspecto mieloide, se realiza citometría de flujo de médula ósea con población de 96.4% de blastos: 10.16% linaje mieloide (CD13+ bimodal, CD33+, CD35+ bimodal, CD 36+ bimodal, CD64+ bimodal, CD14 -, CD15 -, MPO positivo bimodal), 86.24% linaje linfoide T (CD2+ bimodal, cCD3+ bimodal, CD5-, CD7+ bimodal), marcadores no asociados a linaje (HLA-DR+, CD117+ bimodal, CD34+, TdT débil), cumpliendo con 8 puntos de la clasificación de la OMS 2008 siendo compatible con leucemia aguda de linaje mixto mieloide/linfoide T, cuenta con estudio citogenético que muestra 10 células con el cariotipo 47XY,+4,del(8)(p11), cromosoma filadelfia negativo se inicia tratamiento de inducción a la remisión a base de esquema HyperCVAD, integrando respuesta completa con enfermedad mínima residual de 0.05%.

**Conclusiones:** Un mejor conocimiento de este tipo de leucemias, permite la identificación de estos casos, que de otra manera estarían destinados a fracasar en la respuesta clínica a terapias estándar. Esto hace necesario el uso de tratamientos selectivos e intensivos, inclusive la posibilidad del trasplante de precursores hematopoyéticos, para mejorar la supervivencia global.

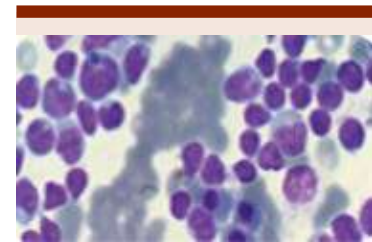


Figura 1.

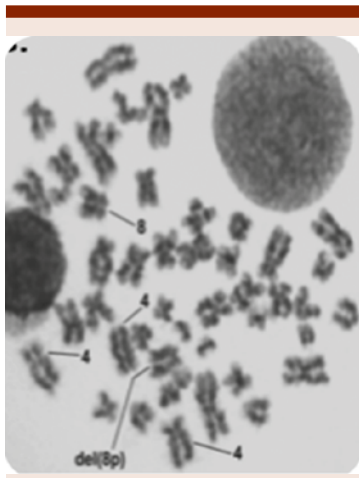


Figura 2.

**CCL0064 Leucemia linfocítica crónica atípica con gamapatía monoclonal IgM vs macroglobulinemia de Waldenström ¿cómo se diferencian?**

Carlos Roberto Hernández Pérez, Martín Bernabé Guevara Ochoa, Eduardo Terreros Muñoz  
 UMAE, Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional Siglo XXI

**Objetivos:** Identificar las características clínicas para el diagnóstico diferencial entre LLC atípica con IgM monoclonal y MW, en un paciente con clínica superpuesta.

**Antecedentes:** La leucemia linfocítica crónica (LLC) atípica presenta un fenotipo CD5, CD23 negativo y cuando se asocia con gamapatía monoclonal IgM, hace difícil el diagnóstico diferencial con macroglobulinemia de Waldenström (MW).

**Caso clínico:** Hombre de 61 años con síndrome anémico grave por anemia hemolítica autoinmune de anticuerpos fríos y eritroaglutinación in vitro, linfocitosis de 12000/μL e IgM monoclonal 2000 mg/dL. Exploración física con hepatoesplenomegalia, TAC

con adenomegalias mediastinales reactivas. El aspirado de médula ósea infiltrado por 50% de linfocitos maduros. Biopsia ósea con hiperplasia eritroide y linfoide reactiva. Citometría de flujo con linfocitos B CD23 negativo, clonales a cadenas kappa, CD200 débil. Se diagnosticó como MW con fenómeno autoinmune asociado (Figura 1). Se administró tratamiento con el esquema CDR (ciclofosfamida 1000 mg/m<sup>2</sup>SC, dexametasona 20 mg, rituximab 375 mg/m<sup>2</sup>SC) por 4 ciclos, logrando respuesta parcial (persistió IgM en 700 mg/dL; hemólisis moderada). Ha evolucionado a la mejoría con azatioprina que ha controlado la hemólisis y mantenimiento trimestral con rituximab.

**Conclusiones:** Aun cuando existen aspectos clínicos que orientan en la diferenciación de LLC atípica con IgM monoclonal de la MW, el estudio molecular para MYD88 sería la prueba más útil. Pero en nuestro medio es más accesible la citometría de flujo en sangre periférica: la MW muestra IgM de superficie con CD200 bajo.

**CCL0065 Infiltración aislada a órbita en paciente con diagnóstico de LLC. Reporte de caso**

Giselle Ledesma Soto, Porfirio Martínez Rodríguez, Vidal Diricio Delgado  
 Instituto Mexicano del Seguro Social

**Objetivos:** Presentación de un caso poco frecuente de LLC con recurrencia aislada a órbita.

**Antecedentes:** La infiltración a órbita en pacientes con diagnóstico de LLC es extremadamente inusual (Buchanetal., 2003; Kincaid&Green, 1983; McKelvieetal, 2001). La LLC puede involucrar nervio óptico, órbita, conjuntiva, coroides, retina y vítreo (Int J Ophthalmol 2016;9[1]:173-174), la quimioterapia convencional para LLC ha mostrado una buena respuesta en este tipo de pacientes.

**Caso clínico:** Femenino 55 años, antecedentes de importancia HAS diagnosticada hace 8 años en tratamiento con enalapril y tabaquismo positivo. Diagnóstico de Leucemia Linfocítica Crónica en 2014, con

Leucemia linfocítica crónica atípica con IgM		Macroglobulinemia de Waldenström	
Adenomegalias o esplenomegalia	60 %	Adenomegalias o esplenomegalia	20 %
Biometría hemática	Linfocitosis clonal	Biometría hemática	Anemia
Anemia hemolítica por Acs fríos	6 %	Anemia hemolítica por Acs fríos	50 %
Ig M monoclonal	< 3 gr/dL (generalmente)	Ig M monoclonal	> 3 gr/dL (generalmente)
Biopsia ósea	Infiltración > 30 % (no -paratrabecular)	Biopsia ósea	Infiltrado linfoplasmocitoide, pleomórfico con mastocitos (inter - trabecular)
Citogenética anormal (FISH) del 13q	80 % 55 %	Citogenética anormal (FISH) del 6q Molecular MYD88	50 % 45 % 95 %
CITOMETRÍA DE FLUJO	IgM citoplasmática	CITOMETRÍA DE FLUJO	IgM citoplasmática y superficie
	CD 20 débil		CD 20 fuerte
	CD 200 homogéneo fuerte		CD200 heterogéneo débil

Figura 1. Diagnóstico diferencial.



resultado de inmunofenotipo en sangre periférica del 06/05/2014 con 70% de linfocitos totales, y presencia de clonalidad, CD5+/-/CD20+/-/CD23+/-/CD25+/-/ZAP 70+, en estadio RAI II, BINET B. Tratada a base de Rituximab 4 dosis concluyendo en diciembre/2015, en diciembre/2016 cursó con incremento de leucocitos por lo que se dieron 3 dosis más de rituximab mensualmente, determinándose respuesta hematológica completa. En noviembre 2017 cursó con disminución intermitente de la agudeza visual y escotomas, valorada por Oftalmología quien descartó patología, posteriormente valorada por Neurología quien concluye las siguientes alteraciones: presencia de aura, dolor retroocular, colorimetría anormal, ametropía, solicitando IRM donde se observó en T2 lesión hipointensa retrobulbar con tracción de ambos nervios ópticos, se sospechó infiltración neoplásica por lo que se envió al servicio de órbita para toma de biopsia, con resultado histopatológico positivo para infiltración. Con BH dentro de normalidad Hb 15.1 gr/dL, Hto 44.9%, VCM 90.2 FL, HCM 30.9 pg, leucocitos 8200/ $\mu$ L, neutrófilos 4300/ $\mu$ L, linfocitos 3100/ $\mu$ L, plaquetas 284,000/ $\mu$ L. Por



Figura 1.

lo anterior se decide reinducción con quimioterapia.

**Conclusiones:** Existen pocos casos documentados en la literatura de LLC con infiltración de órbita, la recurrencia aislada en LLC es poco habitual, por lo que es necesario tener un alto índice de sospecha y evitar así el retraso en el inicio del tratamiento.

**CCL0066 Púrpura trombocitopénica trombótica: presentación de un caso refractario y su tratamiento**

*Karen Griselda Tovar Rojas, Juan Antonio Flores Jiménez, Dante Vega Cortés, Noé Banegas Deras, Ernesto Isahí Silva Franco, Evelyn Guadalupe Muñoz de la Vega, Lily Jazmín Bravo García, Larissa Lizbeth Lomelí Camarena, Rubí Yuritz López Fuerte*

Hospital Civil de Guadalajara Dr. Juan I Menchaca

**Objetivos:** Describir el manejo de un caso de PTT refractaria presentado en el Hospital Civil de Guadalajara Dr. Juan I Menchaca.

**Antecedentes:** La base del tratamiento de la PTT aguda es la plasmaféresis diaria. Aunque la plasmaféresis asociada con el uso de corticoides constituye el tratamiento de primera línea, hay casos que no muestran respuesta al mismo. Se considera PTT refractaria cuando se presenta trombocitopenia persistente o elevación de DHL después de un total de siete sesiones de plasmaféresis.

**Caso clínico:** Paciente femenino de 19 años de edad que comienza su padecimiento cinco días previos a su ingreso con hipermenorrea de 5 días de evolución y petequias. A su ingreso se reporta hemoglobina de 8.48 con volúmenes elevados y plaquetas de 31.940/ $\text{mm}^3$ , por sospecha de etiología inmune se inicia dexametasona 40 mg IV cada 24 h.

Un día posterior se evidencia descenso de cifras plaquetarias y se reporta Coombs directo negativo. Por persistir con datos de sangrado activo se inicia inmunoglobulina y se solicita determinación de actividad y anticuerpos contra ADAMTS13, resultando positiva la presencia de anticuerpos y actividad del 0%, por lo que se decide iniciar plasmaféresis. Tras tres dosis de metilprednisolona y siete sesiones de plasmaféresis no se evidencia mejoría significativa. Se decidió iniciar tratamiento con rituximab, en dosis de 375 mg/ $\text{m}^2$ , que fue suspendido por presencia de reacciones adversas. Debido a refractariedad, se administra dosis única de ciclofosfamida y vincristina. Al día siguiente se reportan plaquetas de 88.480/ $\text{mm}^3$ , y disminución de DHL. Al mostrar cifras estables de plaquetas, disminución de DHL y no presentar datos hemólisis se decide su egreso y se inicia tratamiento ambulatorio con eltrombopag. Acude una semana después mostrando cifras de plaquetas y hemoglobina con tendencia al aumento, DHL dentro de valores normales, frotis de sangre periférica sin datos de hemólisis.

**Conclusiones:** Presentamos en caso de una paciente con PTT refractaria quien en base a los reportes de éxito con el uso de inmunosupresores se decidió iniciar tratamiento con ciclofosfamida y vincristina, con lo cual se vio una mejoría clínica y de los resultados de laboratorio de forma significativa después de la aplicación de una sola dosis, logrando la remisión del cuadro. Si bien estos fármacos no son usados de primera elección en PTT representan actualmente una buena opción como terapia de rescate en casos de PTT refractaria a plasmaféresis, corticoides y rituximab, siempre y cuando las condiciones del paciente lo permitan.

### **CCL0067 Deficiencia adquirida de factor X asociado a amiloidosis de cadenas ligeras: reporte de un caso**

Ruth Gutiérrez Serdá,<sup>1</sup> Liliana Abril Gutiérrez Solís,<sup>2</sup> Yazmín Alejo Eleuterio,<sup>2</sup> Guillermo Díaz Vargas<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Centro Oncológico Estatal ISSE-MyM, <sup>2</sup> Hospital Dr. Nicolás San Juan

**Objetivos:** Se describe el caso de un hombre de 47 años, con deficiencia de factor X adquirido, asociado a amiloidosis de cadenas ligeras. (AL), abordaje diagnóstico en el Hospital Dr. Nicolás San Juan, 2o nivel de atención del ISEM.

**Antecedentes:** El déficit de factor X (FX) fue descrito por primera vez en dos pacientes, por Stuart y Prower en la década del 50. El déficit de FX es una entidad rara en la práctica clínica. El déficit de factor X, es el trastorno de la coagulación que con más frecuencia se produce en la amiloidosis AL, afectando al 8,7% Las deficiencias específicas de factores de la coagulación en AL se han reconocido durante mucho tiempo y se han explicado por la adsorción de factores de coagulación a las fibrillas amiloides. La evidencia que muestra la interacción de las cadenas ligeras amiloides con los factores de coagulación.

**Caso clínico:** Masculino de 47 años, campesino, con exposición a biomasa 20 años, alcoholismo tipo social, exposición a plaguicidas y pesticidas 12 años previos. Plastia de labio y paladar hendido a los 12 años de edad sin complicaciones Inicia padecimiento actual con dolor en mesogastrio, vomito gastrobiliar, sintomatología que progresa agregándose deterioro del estado de alerta por lo que acuden a hospital regional donde se encuentra datos de abdomen agudo con los siguientes laboratorios: leucocitos 10910, Hb 8.8, Hto 27.5, TP 40.5, TPT 64.5,

INR 4.48. Ingresando a quirófano con hallazgo de hemoperitoneo, sin evidencia de perforación de visera hueca con sangrado transquirúrgico de 1500ml, se realiza empaquetamiento y se solicita su traslado a esta unidad. Reingresa a quirófano con hallazgo de hematoma retroperitoneal en región I y III derechas, sangrado de mesenterio en capa, con hemoperitoneo de 1200 ml. Iniciando reanimación hídrica, así como transfusión de hemoderivados. Dos días después se realiza desempaquetamiento y cierre de cavidad. Continúa su estancia en terapia intermedia donde evoluciona de forma favorable. Se realizan pruebas de coagulación las cuales reportaron lo siguiente factor II 69.6, factor V 98.7, factor VII 87.9, factor VIII 187, factor X 5.2, factor XI 88.6, fibrinógeno 331. TP 38.5, TPT 35.3, Corrección 1:2 TTP 31.1, TP 16.2. Se solicita electroforesis con reporte cadenas ligeras Kappa 230, Lambda 10.59, AMO < 5% de células plasmáticas, biopsia periumbilical negativa.

**Conclusiones:** Paciente con un cuadro clínico de choque hipovolémico, sin causa aparente, sin embargo por alteraciones de la coagulación se inició protocolo de estudio y se diagnosticó déficit factor X y AL.

### **CCL0068 Hematoma disecante en cuello en paciente con hemofilia A severa con inhibidores positivos**

Luz Hermila González Figueroa, Judy Alexandra Rojas Ruiz, Carolina Flor Cruz García, Dulce María Aguilar Olvera, Tania Araceli Salazar Romero, Yadira Janet González Paredes, Angélica Cecilia Monsiváis Orozco, Rogelio Alejandro Paredes Aguilera

Instituto Nacional de Pediatría

**Objetivos:** Importancia de tratamiento multidisciplinario.

**Antecedentes:** La hemofilia, trastorno hereditario hematológico por deficiencia de factor VIII (hemofilia A) o IX (hemofilia B), que dará lugar a hemorragias recurrentes. 1 de cada 5000 recién nacidos varones presentan hemofilia A. Con una prevalencia de inhibidores en la hemofilia A de 5-7% y en pacientes con enfermedad grave es de 12-13%. Se reporta el caso de paciente con hemofilia A severa, inhibidores positivos que recibió inmunotolerancia sin respuesta; en tratamiento profiláctico con FEIBA que requirió de terapia combinada por hematoma disecante en cuello.

**Caso clínico:** Masculino 6 años inicia el 24.10.2017 con dolor y edema en hemicara izquierda 4hrs posterior a procedimiento dental. Realizan infiltración troncular con lidocaína y epinefrina y manejo restaurativo sin extracción dental. Profilaxis con FEIBA 8hrs previo a procedimiento (70 UI/kg/do). Valoración en urgencias con limitación en apertura oral por edema con progresión a región malar ipsilateral. Se aplica FEIBA 1000/U/ (50 u/K). Evolución tórpidas, progresión rápida de edema retrofaríngeo disecante y se extiende a región cervical, sobrepasa línea media con obstrucción de vía aérea, respiración bucal, sialorrea permanente, sin tolerar decúbito, limitación en habla, sin alteración en sensorio. TAC con desviación de la tráquea por hematoma disecante sin colapsar la vía aérea, por evolución y progresión de edema de más 80% en cuatro horas se asegura vía aérea, previa administración de FEIBA, completando dosis máxima por día (200 UI/kg/día). Intubación Oro-traqueal no exitosa, se realiza traqueotomía previa aplicación de factor VII. En las primeras 24 h con incremento del sangrado que requirió terapia combinada. Se administró Factor VII (100 µg/kg/

do) 6 dosis con FEIBA (2000 UI/kg/día) 2 dosis las primeras 24 h; incremento de sangrado por TAC, se realiza ajuste de tratamiento, con factor VII mega dosis (270 µg/kg/do), continuando con 9 dosis (100 µg/kg/do) y 2 dosis de FEIBA. Ácido aminocaproico, dosis de carga (120 mg/kg), mantenimiento (40 mg/kg). Evolución favorable que permitió reducción del a FEIBA 2 dosis/día y factor VII 6 dosis/día, ácido aminocaproico 3 dosis/día durante 3 días. Continuó FEIBA 10 días, con cierre de traqueostomía exitoso.

**Conclusiones:** Es de suma importancia la comunicación entre el servicio de hematología y Estomatología para tener una preparación adecuada del paciente y se proporcione el tratamiento dental apropiado evitando consecuencias indeseables. Es indispensable aumentar los niveles del factor de coagulación mediante terapia de reemplazo adecuada previo a procedimiento, y evitar la infiltración ya que existe riesgo de sangrado en los músculos junto con compromiso de vía aérea.

**CCL0069 Necrosis de médula ósea signo de malignidad**

*Ruth Gutiérrez Serdán,<sup>1</sup> José Antonio Aguilar Hidalgo,<sup>2</sup> Gema Lizeth Gómez Hernández,<sup>2</sup> Antonio Ruiz,<sup>2</sup> Eduardo Gómez Plata,<sup>1</sup> Jesús Duarte<sup>2</sup>*

<sup>1</sup> Centro Oncológico Estatal ISSE-MyM, <sup>2</sup> Hospital Dr. Nicolás San Juan

**Objetivos:** Describir un paciente con necrosis de médula ósea como primer hallazgo clínico de neoplasia en un hospital Dr. Nicolás San Juan del segundo nivel de atención.

**Antecedentes:** La necrosis de médula ósea (NMO) se caracteriza por la necrosis del tejido mieloide y estroma medular, con alteración de la morfología normal y preservación de hueso cortical. Siendo una presentación rara como manifestación primaria de neoplasia. La incidencia de esta enfermedad es extremadamente rara en un 0.3%. En el 90% de los casos de NMO se debe a causa maligna y de estas el 40% corresponden neoplasias sólidas.

**Caso clínico:** Masculino de 55 años de edad con antecedente de exposición a insecticidas y plaguicidas, campesino, con lumbalgia de 4 años. Refiere un cuadro de 15 días de evolución con dolor óseo intenso incapacitante, de características inflamatorias, que cede parcialmente con AINES, pérdida de peso, y presencia de síndrome consuntivo y hematomas. EF: Presenta palidez de tegumentos, datos de Sx. Anémico, datos de Sx. hemorrágico, sin datos de compromiso neural, apreciándose hematomas en tórax y abdomen anterior, no organomegalia ni linfadenopatía, exploración neurológica normal. Laboratorio y gabinete: Hb: 9.9 Hto: 29.9% VCM: 85, plaquetas: 39,000 leucocitos: 9,000, neutrófilos: 5.91, BUN: 27.1 Cr. 18 urea: 58, TGO: 157 TGP: 54 TP: 20.1 TPT: 28 INR: 1.9 DHL: 1200 reticulocitos: 1.0% (corregido: .75), frotis: eritroblastos 8% mielocitos, metas 3%. Prueba VIH no reactiva. Se realiza RM (13.07.17) Infiltración Epidural Anterior en L3 y L4 que condiciona raquiostenosis. L3/L4 Protrusión discal posterior central con componente paramedial derecho. Se realiza TAC (18.07.17) y resonancia con evidencia de lesiones líticas en cuerpos vertebrales lumbares, hueso sacre y probable crecimiento en región ganglionar izquierda Se interconsulta al servicio de Hematología por bicitopenia y lesiones líticas, se realizó aspirado de médula ósea y biopsia de hueso, con hallazgo de necrosis de médula ósea y células ajenas.

**Conclusiones:** La NMO es una entidad extremadamente rara, con un diagnóstico complejo. Dolor óseo (75%) y fiebre (68%) donde la anemia (91%) y la trombocitopenia (78%) son las anormalidades hematológicas más frecuentes. Reacción leucoeritoblástica observada en un (51%). Las causas neoplásicas son 90% de estas el 60% son hemato-



Figura 1.

lógicas y 30% tumores sólidos, y la anemia de células falciformes como la causa no neoplásica más común. La RM de MO nos sirve para identificar áreas de tejido no neurótico. La pancitopenia y los procesos embólicos son su mayor complicación y deben ser manejados como medidas de sostén hasta identificar el trastorno de fondo.

### **CCL0070 Importancia de la determinación de mutación de FLT3 en leucemia mieloide aguda y su negativización con midostaurina**

*Daniel Rivera Márquez, Eduardo Terreros Muñoz*

UMAЕ, Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional Siglo XXI

**Objetivos:** Presentación de un caso con LMA quien posterior a identificar la mutación NPM1 y FLT-3IDT evoluciona satisfactoriamente con el tratamiento de midostaurina.

**Antecedentes:** La leucemia mieloide aguda se presenta en 21,380 nuevos casos en EUA, con una incidencia de 1.0 por 100,000 habitantes en pacientes con 25 años, incrementa a 25 por 100,000 entre los 70-80 años de edad. Identificar en la LMA mutaciones en la cual las alteraciones de la diferenciación celular y subsecuente apoptosis se afectan (NPM1) y en combinación con la mutación o duplicación interna en tándem del FLT-3, obligan a direccionar el tratamiento al trasplante por el riesgo de recaída temprana.

**Caso clínico:** Mujer de 62 años, con antecedente de foco ectópico arrítmico auricular, sin enfermedades autoinmunes, neoplásicas o crónicas degenerativas. No hermanos. Presenta en junio de 2017 debilidad generalizada, fiebre, dolor abdominal, taquicardia y dolor opresivo torácico, se detecta leucocitosis con biometría hemática: Hb de 8.4gr, Leucocitos 223,880, Neutrófilos

7,550, Monocitos 193,150, Linfocitos 23,090, Plaquetas 65,000. DHL 1866. Se realiza aspirado de médula ósea (**Figura 1**) con diagnóstico LMA M4 de la clasificación FAB. La citometría de flujo: 90% de blastos CD 34++het/ CD117+/ CD123++/ HLA DR ++/ CD33++/ CD38+het / CD 13+/ CD7++het. El cariotipo 46XX. Determinación molecular de mutación NPM1 y FLT3-ITD positivos. Tratamiento y evolución. Inducción a la remisión con 7+3 el 27 de junio 2017, más midostaurina del día 8 al 21. Recibe 2 consolidaciones con 4+2 y midostaurina. Se realiza EMR 1.3%. Se decide mantenimiento con citarabina 50 mg c/12 h + 6MP 50 mg c/24 h por 5 días y del día 8 al 21 midostaurina 50 mg c/24 h. FLT3 el 20 de octubre de 2017 negativo. EMR enero 2018 en 0.03%.

**Conclusiones:** El pronóstico de las leucemias mieloides agudas

ha cambiado en los últimos años y el tener un cariotipo normal que anteriormente se consideraba de riesgo intermedio hoy en día se modifica al tener una mutación del gen FLT3 que le confiere un pronóstico desfavorable, ya que se trata de un subgrupo distinto e importante en LMA. La incorporación de los inhibidores FLT3 en esta enfermedad podría relacionarse con mejora significativa en el pronóstico para todos los pacientes.

### **CCL0071 Leucemia mielomonocítica crónica: reporte de 2 casos en el Instituto Nacional de Cancerología**

*Alejandra Mendoza Torres, Alfredo Héctor Francisco De la Torre Lujan, María de los Angeles Ivette Huerta Santos*

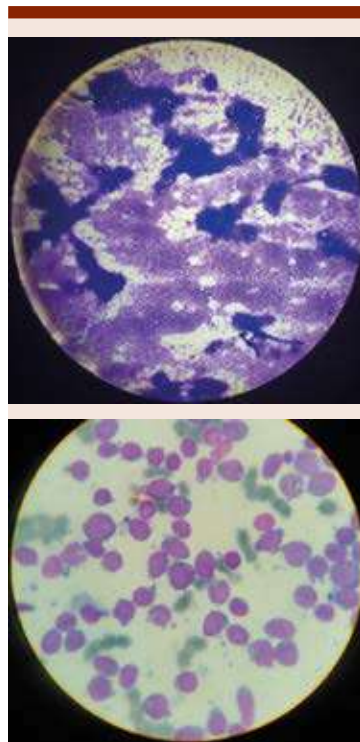
Instituto Nacional de Cancerología

**Objetivos:** Demostrar qué características clínicas y de laboratorio se asocian al mal pronóstico global de los pacientes con leucemia mielomonocítica crónica (LMMC).

**Antecedentes:** La leucemia mielomonocítica crónica (LMMC) es un desorden clonal de la célula progenitora hematopoyética caracterizado por la presencia de monocitosis absoluta ( $> 1 \times 10^9/L$ ) en sangre periférica y sobreposición de características de síndrome mielodisplásico y mieloproliferativo. Se presenta más comúnmente en adultos mayores, con edad media de diagnóstico de 65 a 75 años con discreta predilección por varones. Las mutaciones asociadas son TET2, SRSF2, ASXL1 y RAS. Durante el periodo de 2017 a 2018 se presentaron 3 casos con LMMC.

**Caso clínico:** Las características clínicas se engloban en el **Cuadro 1**.

**Conclusiones:** Pudimos observar que los pacientes previamente presentados cumplieron las características epidemiológicas reportadas en la literatura. Llama la atención la



**Figura 1.**



Características	Paciente 1	Paciente 2
Sexo	Masculino	Femenino
Edad (años)	72	76
Comorbilidades	No	Cáncer de ovario Cáncer vesical
Leucocitos	47 850 miles/mm <sup>3</sup>	13 400miles/mm <sup>3</sup>
Monocitos absolutos	11 700 miles/mm <sup>3</sup>	1500 miles/mm <sup>3</sup>
Linfocitos absolutos	1800 miles/mm <sup>3</sup>	900 miles/mm <sup>3</sup>
Hemoglobina	8.8 g/dL	12.1g/dL
Plaquetas	34,000 miles/mm <sup>3</sup>	92,000 miles/mm <sup>3</sup>
Blastos	0%	0%
Hepatoesplenomegalia	No	No
Alteraciones citogenéticas	Inversión pericentromérica de cromosoma 16	Monosomía del cromosoma 8 y 10% se observa delección en 20q.
Terapéutica empleada	Citarabina subcutánea (refractariedad) Hidroxiurea (citoreducción suboptima) Azacitidina + Citarabina subcutánea (citoreducción suboptima) Etoposido vía oral.	Hidroxiurea Danazol
Estado actual	Requerimiento plaquetario semanal	Reducción de cuenta leucocitaria. Independencia transfusional
Supervivencia global	10 meses	5 meses

presencia de alteraciones citogenéticas que no se asocian de manera frecuente. Wassie y colaboradores en un ensayo de supervivencia divi-

dieron a pacientes con LMMC en 3 categorías de riesgo, pacientes con cariotipos complejos o con monosomía fueron considerados de alto

riesgo. Por otro lado la eliminación de 20 q se presentó hasta en 8% de los casos. La respuesta terapéutica es el esperada, con dependencia de transfusiones y pobre respuesta a tratamiento de soporte. El sistema pronóstico del MD Anderson (MDAPS) identifica cifras de hemoglobina menos de 10 g/dL, blastos en médula ósea mayores de 10 y cuentas absolutas de linfocitos mayores de 2500 10<sup>9</sup>/L, como predictores independientes de disminución en la supervivencia global pese a tratamiento. El trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos es la única opción curativa. Otros tratamientos como hipometilantes e hidroxiurea son usados para control de los síntomas. El pronóstico es malo con una supervivencia global de aproximadamente 30 meses.

# 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: [comite\\_editorial@amehac.org](mailto:comite_editorial@amehac.org)
2. Las secciones se ordenan de la siguiente manera: autores, adscripciones, dirección para envío de correspondencia al editor
3. La extensión máxima de los *originales* será de 15 hojas, de los *casos clínicos* 8 hojas y cuatro figuras o cuadros. Las *revisiones* no excederán 15 hojas.  
Si todos los autores pertenecen a servicios diferentes pero a una misma institución el nombre de ésta se pondrá una sola vez y al final. La identificación de los autores deberá hacerse con números en superíndice.
4. Todo el material gráfico (cuadros, figuras y fotografías) deberá ser de calidad (nitidez y enfoque) para que su reproducción sea excelente. Se recomienda incluir todo tipo de ilustración enseguida de las referencias bibliográficas.
5. Las gráficas, dibujos y otras ilustraciones deben dibujarse profesionalmente o elaborarse con un programa de cómputo y adjuntarlas al mismo archivo del texto.
6. Los cuadros (y no tablas) deberán numerarse con caracteres arábigos. Cada uno deberá tener un título breve; al pie del mismo se incluirán las notas explicativas que aclaren las abreviaturas poco conocidas. No se usarán líneas horizontales o verticales internas. Todos los cuadros deberán citarse en el texto.
7. Tipo de artículos: la revista publica artículos originales en el área de investigación clínica o de laboratorio, editoriales, artículos de revisión, biotecnología, comunicación de casos y cartas al editor. Se reciben artículos en los idiomas español e inglés.
8. Resumen no mayor de 250 palabras, y deberá estar estructurado en antecedentes, material y método, resultados y conclusiones. Con esta estructura se deberán enunciar claramente los propósitos, procedimientos básicos, metodología, principales hallazgos (datos concretos y su relevancia estadística), así como las conclusiones más relevantes. Al final del resumen proporcionarán de 3 a 10 palabras o frases clave. Enseguida se incluirá un resumen (abstract) en inglés.
9. Abstract. Es una traducción correcta del resumen al inglés.
10. Texto. Deberá contener antecedentes, material y métodos, resultados y discusión, si se tratara de un artículo experimental o de observación. Otro tipo de artículos, como comunicación de casos, artículos de revisión y editoriales no utilizarán este formato.
  - a) Introducción. 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 resuma las observaciones importantes.
  - d) Discusión. Insista en los aspectos nuevos e importantes del estudio. No repita pormenores de los datos u otra información ya presentados en las secciones previas. Explique el significado de los resultados y sus limitaciones, incluidas sus consecuencias para la investigación futura. Establezca el nexo de las conclusiones con los objetivos del estudio y absténgase de hacer afirmaciones generales y extraer conclusiones que carezcan de respaldo. Proponga nueva hipótesis cuando haya justificación para ello.
  - e) Referencias. Numere las referencias consecutivamente siguiendo el orden de aparición en el texto (identifique las referencias en el texto colocando los números en superíndice y sin paréntesis). Cuando la redacción del texto requiera puntuación, la referencia será anotada después de los signos pertinentes. Para referir el nombre de la revista utilizará las abreviaturas que aparecen enlistadas en el número de enero de cada año del Index Medicus. No debe utilizarse el término "comunicación personal". Si se permite, en cambio, la expresión "en prensa" cuando se trata de un texto ya aceptado por alguna revista, pero cuando la información provenga de textos enviados a una revista que no los haya aceptado aún, citarse como "observaciones no publicadas". Se mencionarán todos los autores cuando éstos sean seis o menos, cuando sean más se añadirán las palabras y *col.* (en caso de autores nacionales) o *et al.* (si son extranjeros). Si el artículo referido se encuentra en un suplemento, agregará *Suppl X* entre el volumen y la página inicial. La cita bibliográfica se ordenará de la siguiente forma en caso de revista:  
Torres BG, García RE, Robles DG y col. Complicaciones tardías de la diabetes mellitus de origen pancreático. Rev Gastroenterol Mex 1992;57:226-229.  
Si se trata de libros o monografías se referirá de la siguiente forma:  
Hernández RF. Manual de anatomía. 2ª ed. México: Méndez Cervantes, 1991;120-129.  
Si se tratara del capítulo de un libro se indicarán el o los autores del capítulo, nombre del mismo, ciudad de la casa editorial, editor del libro, año y páginas.
11. Transmisión de los derechos de autor. Se incluirá con el manuscrito una carta firmada por todos los autores, conteniendo el siguiente párrafo: "El/los abajo firmante/s 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: [comite\\_editorial@amehac.org](mailto:comite_editorial@amehac.org)

# 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 corresponding computer disk data and indicating the article's title on the label, leading author's name and computer program with version. (e.g., Estrogen and climaterium. Guillermo Martínez. Word 6.0).  
Sections are ordered in the following form: page title, structured abstract, summary, introduction, materials and methods, results, discussion, references, tables and captions.
3. The maximum extension of originals will be 15 pages, for clinical cases 8 pages, and four for figures or tables. Reviews will not exceed 15 pages.  
The first page will contain the full title of the article, not exceeding 85 characters, the names of the authors, services or departments and institution(s) they belong to and the leading author's address. If all the authors belong to different services of the same institution, their name will be mentioned only once at the end. Authors identification should be done superscript Arabic numbers.
4. For identification, each page of the article should have, on the upper left corner, the initial of the name and last name of the leading author, and on the upper right corner, the consecutive page number.
5. All graphic material should be sent in slides, black-and-white, sharp and clearly defined. In the slide frame write in ink the code word to identify the article, the figure number, last name of the leading author and with an arrow the top part of the figure will be marked. If the slide includes material formerly published, it should come with the written authorization of the copyright holder.
6. Graphs, drawings and other illustrations should be professionally drawn or made by computer and attached in the same disk the text writing is, on the label written the program used.
7. Tables (and non-charts) should be numbered with Arabic numbers. Each should have a brief title; the footnotes will include explanatory notes to clarify abbreviations poorly known. Do not use horizontal or vertical inner lines. All tables should be quoted in the text.
8. Type of articles: the journal publishes original articles in the area of clinical or laboratory research, editorials, review articles, biotechnology, case communications and letters to the editor. Articles are received in Spanish and English languages.
9. Summary. The second page will include a summary, no longer than 250 words and will be structured in background, materials and methods, results and conclusions. Following this structure, purposes, basic proceedings, methodology, main outcomes (hard data and statistical significance), and most relevant conclusions. At the end of the summary there will be 3 to 10 keywords or sentences. Following this, an abstract written in English will be provided.
10. Abstract. This is the right translation of the summary to English.
11. Text. Text should contain introduction, materials and methods, results and discussion, if this is an experimental or observational article. Other articles, like case communications, review articles and editorials will not use this format.
  - a) Introduction. Briefly express the purpose of the article. Summarize the logic grounds of the study or observation. Quote only strictly pertinent references, without making a extensive review of the topic. Do not include data or conclusions of the job you are making known.

- b) Materials and methods. Describe clearly in the selection the way you selected the observed subjects or those who participated in the experiments (patients or laboratory animals, including controls). Identify methods, devices (name and address of the manufacturer in parentheses) and detailed procedures for others to reproduce the results. Briefly explain formerly published methods which are not widely known, describe new or substantially modified methods, manifesting the reasons why you used them and assessing their limitations. Identify every single medication and chemical product used, with generic name, dose and route of administration.
  - c) Results. Present them following in a logical sequence. Do not repeat data from tables or figures within the text; just emphasize or summarize the pertinent observations.
  - d) Discussion. Emphasize new and important aspects of the study. Do not repeat details in the data or other information previously mentioned in other sections. Explain the meaning of the results and their limitations, including their consequences for future research. Establish the connection of the conclusions with the study objectives and refrain from making general statements and making conclusions without support. Suggest a new hypothesis when it is justified.
  - e) References. Number the references consecutively following the appearance order in the text (identify the references within the text with superscript numbers without parentheses). When the text needs punctuation, the reference will be annotated after the pertinent signs. To refer the name of a journal use abbreviations listed every year in the January number of the Index Medicus. The term "personal communication" should not be used. On the other hand, it is allowed to use the expression "in press" when it refers to an already accepted text by some journal, but when the information comes from texts sent to a journal which has not accepted it yet, it should be referred to as "non-published observations". All authors should be mentioned when there are six or less, when there are more, add the words and cols. (in the case of national authors) or et al. (if foreigners). If the cited article is located in a supplement, add suppl X between the volume and the initial page.  
In the case of a journal, bibliographic citations will be ordered in this way:  
Torres BG, García RE, Robles DG et al. Late complications of diabetes mellitus of pancreatic origin. Rev Gastroenterol Mex 1992; 57:226-229.  
In the case of books or monographs, reference will be:  
Hernández RF. Anatomy manual. 2nd edition. Mexico: Méndez Cervantes, 1991; 120-129.  
In the case of a book chapter, indicate the author(s) in the chapter, the name of the chapter, city of the publishing house, the book's editor, year and pages.
12. Transfer-of-copyright. Along with the manuscript, deliver a letter signed by all the authors, with the following paragraph: "The undersigned author(s) transfer all copyrights to the journal, which will be the holder of all submitted material for publication". This transfer will be valid only in the case that the journal publishes the paper. No material can be reproduced without the journal's authorization.
  13. We recommend to include citations from Mexican or Latin American authors in the bibliographic references.

**Hematologia** reserves the right to make changes or include modifications in the study in order of better understanding of such, without modifying its content. Articles and all mailing relating with this publication should be addressed to the following e-mail: [comite\\_editorial@amehac.org](mailto:comite_editorial@amehac.org)

