

EDITORIAL

- 1 **Efectos adversos inmediatos de la transfusión en niños**
Amalia Guadalupe Bravo-Lindoro

ARTÍCULOS ORIGINALES

- 9 **Caracterización clínico-demográfica y exploración del pronóstico de pacientes diagnosticados de novo con mieloma múltiple atendidos en Dinámica IPS 2018**
John Fredy Cuervo-Pérez, Patricia Jaramillo-Arbelaez, Diana Mercedes Lozano-Bohorquez, Juan Bautista-López
- 32 **Prevalencia de mieloma múltiple en un hospital nacional de referencia de la Ciudad de México de 2011 a 2016**
Tania Lizbeth Martínez-Cornejo, Jessica Nájera-Martínez, Carmen Gabriela Torres-Alarcón, Arturo Iván Hernández-Bueno, Carolina García-Castillo, Álvaro Campos-Cortés, Ángel Carrillo-Jurado, María Concepción Ruiz-Martínez
- 41 **Procesos infecciosos en el trasplante de células progenitoras hematopoyéticas**
Carolina García-Castillo, Alberto Olaya-Vargas, Martín Pérez-García, Yadira Berenice Melchor-Vidal, Gabriela Cardoso-Yah, Carmen Gabriela Torres-Alarcón
- 51 **Frecuencia alélica y genotípica de antígenos plaquetarios humanos**
Isidro Alemán-Ávila, Octavio Martínez-Villegas, Héctor Alfredo Baptista-González, Fany Rosenfeld-Mann, Rocío Trueba-Gómez, Patricia Bouchán-Valencia, Georgina Coeto-Barona, Higinio Estrada-Juárez

CASOS CLÍNICOS

- 56 **Síndrome de delección del 5q**
David Esteban Arias-Mira
- 61 **Leucemia de células dendríticas plasmocitoides**
Fabiola Contreras-Ruiz, Alejandra Celina Esparza-Sandoval, Salvador Aguilar-del Ángel, Cesar Pezina-Cantú, Nereida Méndez-Ramírez, David Gómez-Almaguer, Cesar Homero Gutiérrez-Aguirre

IN MEMORIAM

- 68 **Alejandro Ruiz-Argüelles, 1952-2019**
Luis Llorente

CARTA AL EDITOR

- 71 *Richard T Maziarz*

Revista de **HEMATOLOGÍA**

Rev Hematol Mex 2020;21: enero-marzo

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†

PRESIDENTE

Dr. Óscar HERNÁNDEZ-ZAMUDIO

VICEPRESIDENTE

Dr. Luis Antonio MEILLÓN-GARCÍA

SECRETARIO

Dr. Julio Edgar SELVA-PALLARES

TESORERO

Dr. Ignacio Javier AGUIRRE-AGUIRRE

VOCAL DE ACTIVIDADES ACADÉMICAS

Dr. Carlos MARTÍNEZ-MURILLO

VOCAL DE MEMBRESÍA

Dr. Manuel Héctor CASTILLO-RIVERA

GERENTE ADMINISTRATIVO

Nora Monserrat DE LA TEJA-SUÁREZ

Revista de Hematología, año 21, número 1, enero-marzo 2020, 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.

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 15 de febrero de 2020.

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: 55 5678-2811, www.nietoeditores.com.mx.

CONTENIDO

EDITORIAL

- 1 **Efectos adversos inmediatos de la transfusión en niños**
Amalia Guadalupe Bravo-Lindoro

ARTÍCULOS ORIGINALES

- 9 **Caracterización clínico-demográfica y exploración del pronóstico de pacientes diagnosticados de novo con mieloma múltiple atendidos en Dinámica IPS 2018**
John Fredy Cuervo-Pérez, Patricia Jaramillo-Arbelaiz, Diana Mercedes Lozano-Bohorquez, Juan Bautista-López
- 32 **Prevalencia de mieloma múltiple en un hospital nacional de referencia de la Ciudad de México de 2011 a 2016**
Tania Lizbeth Martínez-Cornejo, Jessica Nájera-Martínez, Carmen Gabriela Torres-Alarcón, Arturo Iván Hernández-Bueno, Carolina García-Castillo, Álvaro Campos-Cortés, Ángel Carrillo-Jurado, María Concepción Ruiz-Martínez
- 41 **Procesos infecciosos en el trasplante de células progenitoras hematopoyéticas**
Carolina García-Castillo, Alberto Olaya-Vargas, Martín Pérez-García, Yadira Berenice Melchor-Vidal, Gabriela Cardoso-Yah, Carmen Gabriela Torres-Alarcón
- 51 **Frecuencia alélica y genotípica de antígenos plaquetarios humanos**
Isidro Alemán-Ávila, Octavio Martínez-Villegas, Héctor Alfredo Baptista-González, Fany Rosenfeld-Mann, Rocío Trueba-Gómez, Patricia Bouchán-Valencia, Georgina Coeto-Barona, Higinio Estrada-Juárez

CASOS CLÍNICOS

- 56 **Síndrome de delección del 5q**
David Esteban Arias-Mira
- 61 **Leucemia de células dendríticas plasmocitoides**
Fabiola Contreras-Ruiz, Alejandra Celina Esparza-Sandoval, Salvador Aguilar-del Ángel, Cesar Pezina-Cantú, Nereida Méndez-Ramírez, David Gómez-Almaguer, Cesar Homero Gutiérrez-Aguirre

IN MEMORIAM

- 68 **Alejandro Ruiz-Argüelles, 1952-2019**
Luis Llorente

CARTA AL EDITOR

- 71 *Richard T Maziarz*

CONTENTS

EDITORIAL

- 1 **Immediate adverse effects of transfusion in children**
Amalia Guadalupe Bravo-Lindoro

ORIGINAL ARTICLES

- 9 **Clinical-demographic characterization and prognostic exploration of patients diagnosed de novo with multiple myeloma seen in IPS Dynamics 2018**
John Fredy Cuervo-Pérez, Patricia Jaramillo-Arbelaiz, Diana Mercedes Lozano-Bohorquez, Juan Bautista-López
- 32 **Prevalence of multiple myeloma in a national hospital of reference of Mexico City from 2011 to 2016**
Tania Lizbeth Martínez-Cornejo, Jessica Nájera-Martínez, Carmen Gabriela Torres-Alarcón, Arturo Iván Hernández-Bueno, Carolina García-Castillo, Álvaro Campos-Cortés, Ángel Carrillo-Jurado, María Concepción Ruiz-Martínez
- 41 **Infectious processes in the transplantation of hematopoietic progenitor cells**
Carolina García-Castillo, Alberto Olaya-Vargas, Martín Pérez-García, Yadira Berenice Melchor-Vidal, Gabriela Cardoso-Yah, Carmen Gabriela Torres-Alarcón
- 51 **Allelic and genotypic frequency of human platelet antigens**
Isidro Alemán-Ávila, Octavio Martínez-Villegas, Héctor Alfredo Baptista-González, Fany Rosenfeld-Mann, Rocío Trueba-Gómez, Patricia Bouchán-Valencia, Georgina Coeto-Barona, Higinio Estrada-Juárez

CLINICAL CASES

- 56 **5q deletion syndrome**
David Esteban Arias-Mira
- 61 **Plasmacytoid dendritic blast cell neoplasia**
Fabiola Contreras-Ruiz, Alejandra Celina Esparza-Sandoval, Salvador Aguilar-del Ángel, Cesar Pezina-Cantú, Nereida Méndez-Ramírez, David Gómez-Almaguer, Cesar Homero Gutiérrez-Aguirre

IN MEMORIAM

- 68 **Alejandro Ruiz-Argüelles, 1952-2019**
Luis Llorente

LETTER TO THE EDITOR

- 71 *Richard T Maziarz*

Efectos adversos inmediatos de la transfusión en niños

Immediate adverse effects of transfusion in children.

Amalia Guadalupe Bravo-Lindoro

ANTECEDENTES

La transfusión en pediatría es uno de los procedimientos más comunes en la atención hospitalaria, es relativamente común en neonatos pretérmino, en pacientes con trastornos hemato-oncológicos, y se ha reportado que hasta 5% de los pacientes hospitalizados en las unidades de cuidados intensivos reciben al menos una transfusión durante su hospitalización.¹

Un efecto adverso de la transfusión se define como cualquier reacción indeseable que ocurre al aplicar un producto sanguíneo. Los mismos pueden clasificarse de acuerdo con el mecanismo implicado en: inmunológico y no inmunológico, o con el tiempo de inicio en: inmediato o agudo cuando ocurre en las primeras 24 horas de la transfusión y tardío cuando sobreviene posterior a este periodo. En este trabajo abordaremos los efectos adversos de tipo inmediato o agudo.

Efectos adversos inmediatos o agudos

Los efectos adversos de la transfusión tienen prevalencias variables de acuerdo con el tipo de reacción (**Cuadro 1**) y aproximadamente 1 de cada 200,000 a 420,000 se asocia con muerte.² Los pacientes pediátricos pueden tener mayor incidencia de efectos adversos de la transfusión que los adultos; en Estados Unidos el informe de la Asociación Americana de Bancos de Sangre (AABB) sobre colección, utilización y manejo de sangre en pacientes de 2013 reportó una frecuencia de 250 por cada 100,000 transfusiones de todos los componentes sanguíneos.³ Estudios efectuados en población pediátrica han

Subdirectora de Servicios Auxiliares de Diagnóstico y Tratamiento, Instituto Nacional de Pediatría, Ciudad de México.

Recibido: 10 de octubre 2019

Aceptado: 15 de octubre 2019

Correspondencia

Amalia Guadalupe Bravo Lindoro
amaliabl@yahoo.com.mx

Este artículo debe citarse como

Bravo-Lindoro AG. Efectos adversos inmediatos de la transfusión en niños. Hematol Méx. 2020 enero-marzo;21(1):1-7.
https://doi.org/10.24245/rev_hematol.v21i1.3891

Cuadro 1. Prevalencia de reacciones transfusionales

Tipo de reacción	Prevalencia de reacciones transfusionales (por cada 100,000 unidades transfundidas)
Alérgica	112.2
Anafiláctica	8
Hemolítica aguda	2.5-7.9
Febil no hemolítica	1000 a 3000
Sobrecarga circulatoria	10.9
Daño pulmonar asociado con transfusión	0.4 -1

Modificado de la referencia 2.

reportado prevalencia entre 538 y 620/100,000 transfusiones comparadas con un promedio de 252/100,000 transfusiones en pacientes adultos. Asimismo, los niños menores de dos años parecen ser los más vulnerables, las reacciones alérgicas son las más frecuentemente reportadas seguidas por las febriles no hemolíticas.⁴

Las reacciones transfusionales o efectos adversos de la transfusión son regularmente reportadas al médico por el personal de enfermería durante la administración del producto y a menudo la primera manifestación consiste en modificaciones de los signos vitales o aparición de nuevos síntomas durante el procedimiento.

En general, ante una reacción transfusional debe detenerse la transfusión manteniendo una vena permeable con solución salina isotónica, evaluando inmediatamente las áreas cardíaca, respiratoria y renal, dando el apoyo terapéutico requerido. Los registros del producto etiquetado deberán cotejarse con los del paciente y de inmediato se reportará el incidente al laboratorio de banco de sangre o servicio de transfusión para realizar las pruebas necesarias. Todas estas medidas se consideran universales independientemente del tipo de reacción transfusional.

Tipos de efectos adversos inmediatos

Reacción alérgica y anafiláctica

Este tipo de reacción ocurre durante la transfusión o después de las primeras cuatro horas en población pediátrica. Los concentrados de plaquetas y de eritrocitos son los causantes más comunes, son tres y siete veces más frecuentes, respectivamente, en niños que en población adulta. Los síntomas son causados por mediadores como la histamina, liberados por activación de los mastocitos y los basófilos. La mayor parte de las reacciones son leves a moderadas y se manifiestan con prurito, exantema, urticaria y angioedema localizado. Las reacciones más graves son de tipo anafiláctico y generalmente ponen en peligro la vida; se manifiestan con broncoespasmo, dificultad respiratoria e hipotensión. Las reacciones alérgicas de intensidad leve a moderada, manifestadas únicamente por alteraciones cutáneas, pueden tratarse con antihistamínicos de tipo H1, difenhidramina (25 a 50 mg cada 6 a 8 horas por vía oral, IM o IV) o clorpiramina (avapena 10 a 20 mg cada 12 h vía IM o IV). Si el cuadro se alivia, puede reiniciarse la transfusión, bajo supervisión estricta y, de reaparacer los síntomas o agregarse nuevos, la transfusión debe detenerse.^{2,4-6}

En casos de reacción anafiláctica, además de las medidas de soporte ventilatorio inmediato, se requiere la aplicación de epinefrina subcutánea a razón de 0.01 a 0.3 mg/kg (dilución 1:1000, 0.01 a 0.3 mL/kg) y difenhidramina IV o IM 1 mg/kg/do (máximo 50 mg), repitiendo cada 20 a 30 minutos hasta un máximo de 3 dosis. Cuando la reacción no cede o se agrava, puede administrarse metilprednisolona IV a dosis de 1-2 mg/kg/do (máximo 125 mg) y salbutamol en nebulización (0.01-0.005 mL/kg) en una solución a 0.5%.⁶ Los pacientes con antecedente de reacciones alérgicas deben ser vigilados estrechamente cuando reciban transfusiones subsecuentes. No se ha demostrado

en reacciones leves que la administración previa de antihistamínicos, esteroides o ambos disminuya la aparición de los síntomas. Cuando existe una reacción alérgica moderada a severa, deberá evaluarse adecuadamente una nueva transfusión; en caso de ser indispensable, puede premedicarse con antihistamínicos y el producto deberá ser desplammatizado o, en caso de plaquetas, añadir soluciones aditivas. A pesar de la administración extensa de esteroides, su eficacia no se ha comprobado totalmente. Es importante que en los pacientes con anafilaxia se descarte la deficiencia de inmunoglobulina A, haptoglobina u otros procesos alérgicos.^{2,7-15}

Reacción hemolítica aguda

Aunque la reacción hemolítica aguda afortunadamente es poco frecuente, es indispensable que el personal médico y paramédico conozca sus manifestaciones para establecer el manejo adecuado; el diagnóstico temprano y el tratamiento oportuno pueden disminuir las complicaciones y la mortalidad.

La reacción hemolítica aguda es secundaria a la destrucción de eritrocitos en las primeras 24 horas posteriores a una transfusión. La gran mayoría de estas reacciones ocurren con la transfusión de sangre total o concentrado eritrocitario y son secundarias a incompatibilidad con el sistema ABO, pero pueden asociarse también los antígenos Pk, Vel, Lewis (Le a), Kidd (Jk a y Jk b) y Kell (K1), Duffy, S y s del sistema MN aunque su frecuencia es muy baja.^{8,9,16}

Las incompatibilidades menores entre anticuerpos transfundidos por plasma y eritrocitos del receptor se han documentado también, aunque su espectro de gravedad es variable debido a la dilución de los anticuerpos transfundidos; es de importancia cuando se transfunden grandes cantidades de plasma del grupo O a receptores de grupo A, AB, o B y en pacientes pediátricos.

La reacción hemolítica aguda es iniciada por la interacción de los anticuerpos del receptor con sus correspondientes antígenos de los eritrocitos incompatibles del donador, seguida por la activación de la vía clásica del complemento, lo que resulta en lisis intravascular del glóbulo rojo. Después de la unión antígeno-anticuerpo (eritrocitos del donador con anticuerpos del receptor) se produce hemólisis intravascular que libera hemoglobina (Hb) y enzimas dentro del espacio intravascular. La hemoglobina se disocia rápidamente; la porción heme es oxidada a metahemoglobina y la globina se enlaza a la haptoglobina en el plasma. Los productos de oxidación del heme son enlazados por la hemopexina. Los excesos de heme que no pueden ser captados por las hemopexinas se enlazan a la albúmina formando metahemalbúmina. Cuando la capacidad de las proteínas transportadoras se excede, la hemoglobina es filtrada a nivel glomerular por lo que puede aparecer en orina (concentraciones de más de 150 mg/dL). El sistema de complemento también activa otros sistemas, como el de coagulación, produciendo coagulación intravascular diseminada (CID), que se caracteriza por el consumo de diferentes factores de coagulación y plaquetas con depósitos de fibrina en los capilares, que al afectar la circulación renal, puede causar diversos grados de insuficiencia renal. Como resultado de la activación del factor XII, se estimula el activador de precalicreína para convertir la precalicreína en calicreína, que a través de la remoción enzimática de un péptido terminal se convierte en bradicinina que genera relajación arteriolar, con el desvío de la sangre de arteria a capilares venosos con reducción considerable de la presión media. La acción de los fragmentos de complemento (C3a, C5a y el complejo de C5, 6, 7) y una variedad de células efectoras que incluyen mastocitos pueden producir otros efectos farmacológicos, como la liberación de una variedad de compuestos vasoactivos que incluyen

serotonina e histamina. Cantidades variables de catecolaminas se liberan también de la médula adrenal durante la reacción hemolítica como respuesta al estrés. Las manifestaciones clínicas dependen del antígeno implicado, la cantidad de eritrocitos transfundidos, el título de anticuerpos y el rango térmico óptimo de actividad. En 80% de los casos los únicos síntomas son fiebre y calosfríos, además de dolor lumbar intenso, hipotensión y disnea. En pacientes bajo anestesia es posible que los síntomas tempranos no se reconozcan, manifestándose exclusivamente con hipotensión, sangrado difuso y hemoglobinuria. En cuanto un paciente manifieste signos y síntomas que sugieran una reacción transfusional aguda es indispensable su confirmación porque requerirá un tratamiento rápido y oportuno. Debe detenerse la transfusión y mantener una vena permeable con solución fisiológica, mientras se realizan los estudios de confirmación en el banco de sangre donde debe demostrarse la incompatibilidad; corroborar los datos de identificación del paciente y del donador muchas veces es suficiente para el diagnóstico. El tratamiento dependerá de las condiciones clínicas del paciente. Se debe estar preparado para el manejo de las complicaciones más frecuentes (hipotensión, insuficiencia renal, insuficiencia cardiopulmonar y coagulación intravascular diseminada). Debido a que la mayor parte de las reacciones transfusionales agudas ocurren por errores humanos, algunas de las medidas preventivas son de gran utilidad, entre las que están:^{6,9}

- Correlación de la muestra del paciente y la solicitud, que debe verificarse a la recepción de la muestra en el banco de sangre, cualquier discrepancia implica rechazo.
 - Antes de la entrega del producto sanguíneo, el personal del banco de sangre deberá verificar la identidad del producto preparado con la solicitud del paciente.
 - Antes de transfundir, un mínimo de dos personas deben probar que el producto sea el requerido para el paciente (doble verificación).
 - Control estricto de los signos vitales y estado clínico del paciente antes, durante y al final de la transfusión.
 - En urgencia transfusional, liberar producto con responsiva médica; en caso de imposibilidad para realizar la prueba cruzada se enviará sangre grupo O Rh específico a menos que se conozca por reportes oficiales previos del banco de sangre el grupo sanguíneo del paciente, con al menos dos tipajes anteriores hechos en dos momentos diferentes en que al menos en uno se realice grupo sanguíneo con prueba directa e inversa.
 - Educar al personal de salud en relación con la detección temprana de este tipo de reacciones.
 - Cada hospital deberá tener sus políticas de operación referentes a la administración de productos sanguíneos. Puede utilizar la repetición de grupo sanguíneo pie de cama, lecturas de código de barra tipo pulsera en la cabecera del paciente entre otros.
- Otra causa de hemólisis aguda de tipo no inmunitaria puede ser cuando se administra en la misma línea intravenosa del concentrado eritrocitario soluciones diferentes a solución salina isotónica, o cuando existe una lesión de la membrana del eritrocito secundaria a calor o daño mecánico (uso de sistemas de administración inadecuados o no validados).²

Reacción febril no hemolítica

Es una reacción de tipo inmunológico. La reacción febril no hemolítica se define como el

incremento de la temperatura mayor o igual a 1°C asociado con una transfusión y sin ninguna otra explicación.⁵ Resulta de:

- La interacción de anticuerpos del receptor contra antígenos leucocitarios o plaquetarios en el componente transfundido, que dan por resultado la liberación de pirógenos endógenos (interleucina 1 y 6 y factor de necrosis tumoral α [TNF- α]).
- Por la infusión de modificadores de la respuesta biológica como las citocinas que se acumulan en el componente durante el almacenamiento.
- Liberación de citocinas por macrófagos activados del paciente en respuesta a los leucocitos del donador.
- El almacenamiento de las plaquetas favorece la liberación del ligando CD40 que estimula a las células endoteliales que producen prostaglandina E2 con actividad similar a las citocinas pirogénicas.

La reacción febril no hemolítica es un diagnóstico de exclusión tomando en cuenta que la fiebre puede ser una manifestación inicial de una reacción hemolítica aguda o secundaria a contaminación bacteriana; cualquier elevación inexplicable de la temperatura corporal asociada con una transfusión justifica una rápida atención y diagnóstico. Pueden coexistir, además de la fiebre, otros síntomas, como calosfríos, cefalea, náusea y vómito. El cuadro clínico puede aparecer al final de la transfusión, lo que sugiere que la reacción se asocia con dosis-respuesta. Cuando el paciente tenga elevación de la temperatura o calosfríos durante la transfusión, la misma deberá suspenderse rápidamente, manteniendo una vena permeable y excluir el diagnóstico diferencial con una RTH. Si se descarta podrá administrarse antipirético, el más prescrito es el acetaminofén oral a dosis de 10-15 mg/kg/dosis. En la actualidad la administración de productos

leucorreducidos ha disminuido la aparición de estas reacciones, aunque no las evita totalmente. La medicación con antipiréticos antes de la transfusión no ha demostrado ningún beneficio. La administración de soluciones aditivas en plaquetas es una indicación aceptada para disminuir la reacción febril no hemolítica de este producto sanguíneo y se reporta disminución de 0.5 a 0.17%.^{2,16}

Transfusión asociada con sobrecarga circulatoria

En 2018 el Sistema de Hemovigilancia del Reino Unido (SHOT) lo definió como aparición de los síntomas dentro de 24 horas después de la transfusión con la evidencia de los siguientes criterios obligatorios (A, B o ambos): **A.** Daño respiratorio agudo o agravamiento del mismo. **B.** Basado en examen físico, radiografía de tórax u otro examen no invasivo de alteración de la función cardíaca. Y alguno o todos los siguientes criterios adicionales: **C.** Evidencia de alteración cardiovascular no explicada por la condición médica del paciente, como taquicardia, hipertensión, ingurgitación yugular, cardiomegalia o edema periférico. **D.** Evidencia de sobrecarga de líquidos incluyendo: equilibrio positivo, mejora después de diuresis o ambas situaciones. **E.** Aumento de las concentraciones de péptido natriurético tipo B (BNP) o péptido natriurético cerebral N-terminal-pro NT-pro BNP a más de 1.5 veces el valor previo a la transfusión.^{17,18} La sobrecarga circulatoria es especialmente importante en el neonato prematuro y puede ser secundaria a un cálculo inadecuado del volumen a transfundir o velocidad de infusión, a insuficiencia cardíaca o a la adición de una cantidad muy elevada de líquidos (equilibrio positivo de líquidos previo a la transfusión). Los pacientes con insuficiencia cardíaca, respiratoria o renal son los más propensos a padecer esta complicación. El diagnóstico diferencial incluye insuficiencia respiratoria asociada con transfusión, sepsis por contaminación bacteriana y reacción hemolítica aguda. El tratamiento consiste en detener la transfusión,

soporte ventilatorio adecuado y administración de diurético. Los pacientes susceptibles a este padecimiento deben ser vigilados estrechamente durante la transfusión y la infusión del producto sanguíneo debe ser lenta.

Lesión pulmonar aguda relacionada con la transfusión

Se distingue por edema pulmonar no cardiogénico después de la transfusión.¹⁴ Sin embargo, su fisiopatología no está totalmente aclarada. Los anticuerpos anti-HLA y los antineutrófilo pueden causar una lesión pulmonar aguda relacionada con la transfusión, pero se postula que la mayoría de los casos ocurren a través de un modelo de dos eventos. El primero es un trastorno clínico que provoca la activación del endotelio pulmonar, lo que lleva al secuestro de neutrófilos en el pulmón. Los pacientes que tengan elevación de la concentración de IL-8, cirugía hepática, abuso en el consumo crónico de alcohol, choque, presión de aire elevada durante la ventilación mecánica y balance de líquidos positivo pueden ser más susceptibles. El segundo evento es el resultado de la transfusión de productos sanguíneos, que activan a los neutrófilos causando daño endotelial y posteriormente la lesión pulmonar aguda. Esto puede ser el resultado de la transferencia pasiva de anticuerpos o mediadores proinflamatorios en el componente transfundido. El riesgo de lesión pulmonar después de la transfusión varía según el componente sanguíneo. El riesgo se ha reducido sustancialmente mediante estrategias dirigidas a la selección de donante (por ejemplo, uso de donantes masculinos solo para plasma y *pool* de plaquetas) y el estudio de anticuerpos anti HLA/HNA con nueva prueba en mujeres con embarazos previos.²

La manifestación clínica del daño pulmonar asociado con transfusión incluye disnea, taquipnea e hipoxemia, a veces acompañada de

taquicardia, fiebre, hipotermia e hipotensión o hipertensión. En la radiografía de tórax hay infiltrados intersticiales bilaterales, pero este hallazgo es inespecífico y difícil de distinguir del edema por sobrecarga. El diagnóstico se establece sobre la base de hallazgos clínicos y radiográficos junto con una asociación temporal con la transfusión (generalmente dentro de 6 horas, aunque se han descrito casos tardíos que ocurren incluso 72 horas después de la transfusión). El manejo es de apoyo, con oxígeno suplementario o ventilación mecánica según sea el caso, así como restricción de líquidos.

La hemovigilancia se define como el conjunto de procedimientos organizados de vigilancia relativos a los efectos y reacciones adversas o inesperadas que pueden producirse a lo largo de toda la cadena transfusional, desde la extracción de sangre y componentes sanguíneos hasta el seguimiento de los receptores. Todo ello con el objetivo de conocer las reacciones y efectos adversos de la transfusión, su prevalencia y las causas de los mismos, así como prevenir y tratar su aparición o recurrencia, estableciendo las partes de la cadena transfusional más vulnerables e introducir las acciones preventivas y correctivas necesarias, con lo que se permite aumentar la seguridad, eficacia y eficiencia de la donación, transfusión o ambas.¹³ Los comités hospitalarios de medicina transfusional son parte vital de la hemovigilancia en el medio hospitalario, quienes, de acuerdo con su diagnóstico local a través de auditorías internas sobre el uso de sangre y sus componentes y la obligatoriedad de reporte de reacciones adversas entre otras funciones, emiten recomendaciones preventivas y correctivas que permiten mejorar el acto transfusional.^{11,12}

Las reacciones adversas de la transfusión inmediatas tienen diferentes mecanismos fisiopatológicos y una gran variación en los riesgos de acuerdo con las características particulares de los pacientes. Es muy importante que, en su manejo, el personal

médico y paramédico esté perfectamente capacitado para el reconocimiento rápido y suspender la transfusión, así como para establecer comunicación con el servicio de transfusión. El diagnóstico correcto es esencial para proporcionar el tratamiento adecuado y garantizar la seguridad de futuras transfusiones. Muchas de las recomendaciones tienen evidencia baja, derivada de los pocos estudios prospectivos existentes particularmente en la población pediátrica. Sin embargo, derivado de las particularidades de la etapa pediátrica, las reacciones adversas ocasionadas por plaquetas y eritrocitos son más frecuentes que en los adultos. La tasa de reacciones alérgicas por plaquetas se ha reportado hasta tres veces la tasa de adultos y la tasa de reacciones alérgicas a los glóbulos rojos fue más de siete veces la tasa de adultos. La segunda reacción más frecuente en pediatría es la reacción febril no hemolítica que también puede ser dos veces más frecuente en los niños que en los adultos.

Definitivamente, derivado de los riesgos transfusionales mayores en la población pediátrica, las conductas relacionadas con la indicación de las transfusiones deberán valorarse perfectamente en cuanto a su relación riesgo-beneficio.

REFERENCIAS

- Oakley F, Woods M, Arnold S, Young P. Transfusion reactions in pediatric compared with adult patients: a look at rate, reaction type, and associated products. *Transfusion* 2015; 55:563-70. doi: 10.1111/trf.12827
- Delaney M, Wendel S, et al. Transfusion reactions, prevention, diagnostic and treatment. *Lancet* 2016;388(10061):2825-2836. doi: 10.1016/S0140-6736(15)01313-6.
- Whitaker BL, Rajbhandary S, Harris A. The 2013 AABB blood collection, utilization, and patient blood management survey report (Internet) Bethesda: AABB;2015[cited 2019 Sep 9]. Available from: <https://www.aabb.org/research/hemovigilance/bloodsurvey/Documents/2013-AABB-Blood-Survey-Report.pdf>
- Vassoughi S, Perez G, Whitaker B, Fung M, Stotler B. Analysis of pediatric adverse reactions to transfusions. *Transfusion* 2017;00:1-9. doi: 10.1111/trf.14359.
- Yanagisawa R, Shimodaira S, et al. Factors related to allergic transfusion reactions and febrile non-hemolytic transfusion reactions in children. *Vox Sang* 2016;110:376-384. doi: 10.1111/vox.12373.
- Bravo A, Aguilar D, Bejar Y. Efectos adversos no infecciosos de la transfusión sanguínea. En: *Terapia Transfusional en Pediatría*. Prado, 2009;481-511.
- Tinegate H, Birchall J, Gray A, et al, and the BCSH Blood Transfusion Task Force. Guideline of the investigation and management of acute transfusion reactions. Prepared by de BCSH Blood Transfusion Task Force. *Br J Haematol* 2012;159:143-53. doi: 10.1111/bjh.12017.
- Kopko P, Golsfinger D. Modern approaches to the diagnosis and management of red cell transfusion reaction. *Red Cell Transfusion*. Reid M, Nance S, editors. Humana Press 1998:189-204.
- Bravo A. Reacción hemolítica aguda. *Rev Mex Med Tran* 2010;1:18-21.
- Norma Oficial Mexicana NOM-253-SSA1-2012 "Para el uso de sangre y sus componentes con fines terapéuticos".
- Savage W. The unique challenges of hemovigilance for pediatric patients. *Transfusion* 2015;55:466-7. doi: 10.1111/trf.12955.
- Bolton-Maggs. Transfusion and hemovigilance in pediatrics. *Pediatr Clin North Am* 2013;60:1527-1540. doi: 10.1016/j.pcl.2013.08.010.
- Muñiz E, León G, Torres O. Manual Iberoamericano de Medicina Transfusional. 2015
- Carson J, Triulzi D, Ness P. Indications for and adverse effects of red-cell transfusion. *N Engl J Med* 2017;377:1261-1272. DOI: 10.1056/NEJMr1612789.
- Radillo A. Reacciones adversas a de la transfusión y su manejo. En: *Medicina Transfusional*. 3ª ed. Prado, 2017. 607-303.
- Cohn CS, Stubbs JS, Schwarch J, et al. A comparison of adverse reactions rates for PAS C versus plasma platelet units. *Transfusion* 2014;54:1927-34. doi: 10.1111/trf.12597.
- Serious Hazards of Transfusion (SHOT-Report-2018). (Internet) Consultado 8 de septiembre 2019 Available from: https://www.shotuk.org/wp-content/uploads/myimages/SHOT-Report-2018.Web_Version.pdf
- Wiersum-Osselton J, Whitaker BL, Grey S, et al. Revised international surveillance case definition of transfusion associated circulatory overload: a classification agreement validation study. *Lancet Haematol* 2019;6:e350-58. doi: 10.1016/S2352-3026(19)30080-8.

Caracterización clínico-demográfica y exploración del pronóstico de pacientes diagnosticados *de novo* con mieloma múltiple atendidos en Dinámica IPS 2018

Clinical-demographic characterization and prognostic exploration of patients diagnosed *de novo* with multiple myeloma seen in IPS Dynamics 2018.

John Fredy Cuervo-Pérez,^{1,2} Patricia Jaramillo-Arbelaez,^{1,2} Diana Mercedes Lozano-Bohorquez,² Juan Bautista-López^{2,3}

Resumen

ANTECEDENTES: El mieloma múltiple es la segunda neoplasia hematológica más frecuente y sus signos y síntomas se relacionan con aumento de células plasmáticas clonales y la producción de inmunoglobulinas.

OBJETIVOS: Caracterizar las condiciones clínicas y demográficas de pacientes diagnosticados *de novo* con mieloma múltiple, además de realizar una aproximación del pronóstico de los mismos.

MATERIAL Y MÉTODO: Estudio descriptivo y retrospectivo de pacientes diagnosticados con mieloma múltiple, atendidos en Dinámica IPS durante 2018.

RESULTADOS: Se incluyeron 25 pacientes; la mayoría de los pacientes eran hombres, con mediana de edad de 62 años. Los parámetros de laboratorio más afectados fueron las concentraciones de hemoglobina y β -2 microglobulina, asimismo, los análisis morfológicos de médula ósea mostraron que la mayor parte de los aspirados medulares eran hiperclulares. La aproximación del pronóstico se realizó agrupando los resultados de las pruebas de laboratorio, especialmente la citometría de flujo, donde se evidenció que la expresión de marcadores CD56, CD81, CD28 y CD117 se relaciona con diversas características clínicas de relevancia para el pronóstico del paciente.

CONCLUSIONES: La caracterización de los pacientes incluidos en el estudio es muy similar a la reportada. La enfermedad es más prevalente en hombres y las personas más afectadas son las que se encuentran en la séptima década de la vida. Los parámetros de laboratorio más afectados son las concentraciones de hemoglobina y de β -2 microglobulina.

PALABRAS CLAVE: Mieloma múltiple; citometría de flujo; anemia.

Abstract

BACKGROUND: Multiple myeloma is the second most frequent hematological neoplasm, and its signs and symptoms are related to the increase of clonal plasma cells and the production of immunoglobulins.

OBJECTIVE: To characterize the clinical and demographic conditions of patients diagnosed with *de novo* multiple myeloma, in addition to make a prognostic approximation of them.

MATERIAL AND METHOD: A descriptive and retrospective study of patients diagnosed with multiple myeloma, treated in IPS Dynamics during 2018.

RESULTS: A total of 25 patients were included, most patients were men, with a median age of 62 years. The most affected laboratory parameters were the levels of hemoglobin and β -2 microglobulin. Morphological analyses of bone marrow showed that most of the spinal aspirates were hypercellular. The prognostic approach was made by grouping the results of the laboratory tests, especially flow cytometry, where it was evidenced that the expression of markers CD56, CD81,

¹ Escuela de microbiología, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia.

² Diagnóstico y asistencia médica Dinámica IPS Medellín, Colombia.

³ Universidad Nacional, sede Medellín, Colombia.

Recibido: 22 de julio 2019

Aceptado: 7 de octubre 2019

Correspondencia

John Fredy Cuervo Pérez
fredy.cuervo@udea.edu.co

Este artículo debe citarse como

Cuervo-Pérez JF, Jaramillo-Arbelaez P, Lozano-Bohorquez DM, Bautista-López J. Caracterización clínico-demográfica y exploración del pronóstico de pacientes diagnosticados *de novo* con mieloma múltiple atendidos en Dinámica IPS 2018. Hematol Méx. 2020 enero-marzo;21(1):9-31.
https://doi.org/10.24245/rev_hematol.v21i1.3316

CD28 and CD117 were related to diverse clinical characteristics of relevance for the prognosis of the patient.

CONCLUSIONS: The characterization of the patients included in the study is very similar to that reported. The disease is more prevalent in men and the people most affected are those found in the seventh decade of life. The most affected laboratory parameters are hemoglobin and β -2 microglobulin concentrations.

KEYWORDS: Multiple myeloma; Flow cytometry; Anemia.

ANTECEDENTES

El mieloma múltiple es una neoplasia hematológica caracterizada por la expansión clonal de células plasmáticas malignas, que se acumulan en la médula ósea, generando alto contenido de proteína monoclonal (anticuerpos completos o parciales).¹ La proliferación celular y la producción de anticuerpos generan desplazamiento de las otras líneas celulares normales, lo que conlleva a citopenias, infecciones, anemia, enfermedad ósea y disfunción renal e, incluso, a la muerte.^{1,2}

La incidencia del mieloma múltiple es de aproximadamente 4 casos por 100,000 personas y representa entre 10 y 15% de las neoplasias hematológicas.³

La Organización Mundial de la Salud (OMS) estimó que en 2018 se produjeron aproximadamente 159,000 casos nuevos de mieloma múltiple en el mundo, de los que alrededor de 1300 sucedieron en Colombia y en ese país la mortalidad fue cercana a 800 individuos.⁴

La enfermedad tiene diversas características clínicas y demográficas que se han estudiado a través de los años por diversos grupos en varios países y, a partir de estos estudios, se han defi-

nido criterios para el diagnóstico, pronóstico y tratamiento de la enfermedad.⁵

El grupo internacional de trabajo de mieloma múltiple definió los criterios clínicos de diagnóstico, entre éstos están los siguientes:

- Células plasmáticas anormales en médula ósea $\geq 10\%$ o plasmocitoma probado con biopsia, evidencia de daño orgánico que pueda atribuirse al trastorno proliferativo celular, específicamente, calcio sérico ≥ 11.5 mg/dL, creatinina sérica > 1.73 mmol/L (o > 2 mg/dL) o aclaramiento de creatinina menor de 40 mL/min, anemia con valor de hemoglobina > 2 g/dL, por debajo del límite inferior de la normalidad o un valor de hemoglobina < 10 g/dL, lesiones óseas y en ausencia de daño orgánico las células plasmáticas anormales en médula ósea deben ser $\geq 60\%$.

A pesar de que la enfermedad se ha caracterizado en muchos países, aún se desconoce por qué hay poblaciones más susceptibles a esta enfermedad, la incidencia de mieloma múltiple es menor en las poblaciones asiáticas y ocurre dos veces más en población afrodescendiente que en blanca; además, el mieloma múltiple es

ligeramente más frecuente en hombres que en mujeres con relación 1.4:1 y la edad media al diagnóstico es de 65-70 años.^{6,7} Solo 15 y 2% de los pacientes son menores de 50 y 40 años, respectivamente,⁸⁻¹⁰ además, se ha encontrado que las características clínicas pueden variar de un lugar a otro; estudios realizados en diversos países han mostrado resultados diferentes, en un estudio realizado en Rusia en cinco centros médicos entre 2009 y 2012 mostró una relación mujer-hombre 1.5-1, donde 60% de los pacientes eran mujeres.¹¹

En la actualidad se trabaja con datos obtenidos de estudios realizados en su mayor parte en población norteamericana, asiática, especialmente China y Japón, y europea, porque en Colombia y Latinoamérica en general son pocos los estudios publicados sobre caracterización del mieloma múltiple. En 2008 el Hospital Universitario Fundación Santa Fe de Bogotá publicó un trabajo con pacientes diagnosticados con mieloma múltiple entre 1983 y 2006 en el que se caracterizaron 54 pacientes.¹² En Latinoamérica la situación es muy similar porque se cuenta con muy pocos trabajos de caracterización clínica del mieloma múltiple. Asimismo, un estudio realizado en Brasil en 2017 evidenció que 56.4% de los pacientes eran mujeres y 43.6% eran hombres; en Bolivia se realizó un estudio en 2011-2012 que caracterizó población con mieloma múltiple *de novo* y se incluyeron 14 pacientes y la relación hombre mujer fue 1:1 con edad promedio de 57 años; estos estudios muestran que las características demográficas son distintas a lo reportado en Norteamérica, Asia y Europa, que es con los datos con los que actualmente se trabaja.^{13,14}

Respecto al pronóstico del mieloma múltiple, los pacientes tienen supervivencia variable que va desde unos pocos meses a varios años; es importante identificar los factores de pronóstico que

permitan prescribir un tratamiento más efectivo e individualizado con lo que se pretende aumentar la esperanza de vida de los pacientes.¹⁵

Los factores de pronóstico se asocian con el paciente y el tumor; los vinculados con el paciente son la edad y las condiciones generales de salud del individuo al momento del diagnóstico, se ha descrito que los pacientes menores de 40 años tienen media de supervivencia de 54 meses, mientras que los pacientes mayores de 70 años solo de 23 meses; además, los pacientes con insuficiencia renal suelen tener pronóstico desfavorable. Los factores de pronóstico relacionados con el tumor son la morfología celular, número de células plasmáticas circulantes, las concentraciones de β -2 microglobulina, el inmunofenotipo y la genética de las células tumorales, entre otros.¹⁶

Para la valoración del pronóstico se ha propuesto un sistema basado en las concentraciones de β -2 microglobulina y albúmina, este sistema, conocido como el ISS (del inglés *International Staging System*), indica que los pacientes pueden estar incluidos en uno de los tres grupos de este sistema de clasificación de pronóstico, el grupo 1 indica buen pronóstico y el 3 mal pronóstico.¹⁷

El estudio de los anticuerpos monoclonales a través de la citometría de flujo ha evidenciado que la existencia de CD27 (+) es indicativa de buen pronóstico, mientras que la existencia de CD28 (+) o CD117(-) se relaciona con enfermedad agresiva y de mal pronóstico.¹⁸ Otras pruebas de laboratorio, como la citomorfología realizada por aspirado de médula ósea indica que cuando la población de células plasmáticas es de naturaleza inmadura (plasmoblastos) en su mayor parte, hay mayor probabilidad de tener una enfermedad de curso clínico agresivo, o si estas células muestran alteraciones morfológicas como

proyecciones o inclusiones citoplasmáticas, el pronóstico del paciente es poco favorable.¹⁹ De esta manera, la tendencia en cuanto al pronóstico de la enfermedad es observar asociaciones entre los resultados emitidos por las diferentes técnicas de laboratorio y extrapolar esos datos a la supervivencia del paciente; el estudio realizado por Mateo y su grupo indicó alta asociación entre la expresión de CD28(+) con delección del cromosoma 17 y la alta proliferación celular.²⁰

Los aspectos anteriores justifican la realización de más estudios que permitan, primero, ampliar la caracterización clínico-demográfica de nuestra población, además de realizar una aproximación de pronóstico de la población con mieloma múltiple y ver qué similitudes y diferencias hay con respecto a lo publicado en la actualidad en Colombia, que permita a los profesionales de la salud plantear nuevas hipótesis, implementar estrategias terapéuticas y realizar un seguimiento de la enfermedad más acorde con los hallazgos de cada paciente.

El objetivo de esta investigación fue caracterizar las condiciones clínicas y demográficas de pacientes diagnosticados *de novo* con mieloma múltiple atendidos en Dinámica IPS durante 2018, además de realizar una aproximación del pronóstico de los mismos.

MATERIAL Y MÉTODO

Estudio descriptivo y retrospectivo de pacientes que fueron diagnosticados con mieloma múltiple durante 2018.

Se incluyeron todos los pacientes diagnosticados con mieloma múltiple *de novo* y que tuvieran exámenes de aspirado de médula ósea y citometría de flujo. Se excluyeron los pacientes que hubieran comenzado tratamiento contra la enfermedad.

Recolección de la información y control de sesgos

La información de los resultados de citometría de flujo y mielograma se recolectaron de manera directa en el laboratorio. Se revisó su historia clínica con el objetivo de verificar si era un caso *de novo*. Se realizó una base de datos para recopilar la información epidemiológica, los datos de laboratorio, resultados de la citometría de flujo y del aspirado de médula ósea.

La citometría de flujo y el aspirado de médula ósea fueron analizados por expertos del área de la institución, lo que permite que los resultados del estudio tengan mayor validez.

Para este estudio la citometría de flujo utilizó anticuerpos liofilizados, bajo parámetros del sistema BD OneFlow, al usar este tipo de anticuerpos disminuyó el sesgo originado por errores de pipeteo durante el procesamiento de las muestras. Para cada muestra se procesaron los tubos de BD OneFlow PCST y BD OneFlow PCD, respectivamente, según lo recomendado por el Consorcio EuroFlow. Las muestras se adquirieron en un citómetro de 8 colores, FACS Canto II. El análisis de los datos se realizó en el programa Infinicyt 2.0. La combinación de anticuerpos que permite identificar poblaciones en ambos tubos es: CD38, CD138 y CD45. El tubo BD OneFlow PCST permite, además, evaluar la pérdida de antígenos propios de células plasmáticas (CD19), la expresión de antígenos aberrantes para esta población (CD56), evalúa la expresión de β -2 microglobulina y permite determinar la expresión de cadenas ligeras de las inmunoglobulinas de citoplasma, como signo indirecto de clonalidad. El tubo BD OneFlow PCD permite evaluar la expresión de CD27, CD28, CD117 y CD81, marcadores útiles para diferenciar poblaciones de células plasmáticas reactivas vs neoplásicas, y cuya expresión se ha relacionado con el pronóstico de la enfermedad.

El aspirado de médula ósea se coloreó con tinción de Wright. Por cada mielograma se realizó una lectura de 300 células, sacando el promedio de células plasmáticas en sus diferentes estadios de maduración, además del porcentaje de basofilia, proyecciones citoplasmáticas, tamaño celular e inclusiones citoplasmáticas de las células plasmáticas maduras e inmaduras.

Análisis estadístico de la información

Para el análisis estadístico se elaboró una base de datos en el programa SPSS 24, con los datos de cada paciente y con las distintas variables para citometría de flujo, citomorfología, parámetros de laboratorio y variables sociodemográficas. Se realizaron pruebas de normalidad de acuerdo con el tamaño de muestra ($n = 25$), para ello se realizó la prueba Shapiro Wilk. Para datos muestrales con tamaño de muestra menor a 50 se realizó análisis univariado para establecer las frecuencias de cada variable incluida en el estudio.

Los análisis bivariados utilizados para realizar la aproximación de pronóstico del estudio utilizaron pruebas estadísticas, como U de Mann-Whitney, Spearman, Kruskal-Wallis y prueba χ^2 , lo anterior dependiendo de la naturaleza de las variables analizadas y siguiendo una distribución no paramétrica obtenida en cada una de las variables.

RESULTADOS

La población de estudio estuvo conformada por 25 pacientes, todos diagnosticados *de novo* con mieloma múltiple, recolectados de enero a octubre de 2018. Se encontró que 64% de los pacientes eran hombres, la mediana de la edad fue de 65 años y los valores centrales para la edad estuvieron entre 62 y 70 años. Entre las características clínicas, 48% de los pacientes manifestaba dolor óseo y 44%, insuficiencia renal (**Cuadro 1**).

Los exámenes de laboratorio mostraron que la mediana de la hemoglobina fue de 10.2 g/dL y 25% de los pacientes tenían valores iguales o inferiores a 8.7 g/dL, la mediana del calcio sérico fue de 9.5 mg/dL y 25% de los pacientes tenían valores de calcio superiores a 11.8 mg/dL. Los pacientes con datos en la historia clínica del tipo de inmunoglobulina (Ig) aumentada en el momento del diagnóstico del mieloma múltiple correspondieron en 40% a IgG, la mediana de la β -2 microglobulina fue de 3.6 mg/dL y 25% de los pacientes tenían cifras iguales o superiores a 4.8 mg/dL. La mediana de la albúmina fue de 3.2 g/dL, la mediana de la creatinina fue de 1.30 mg/dL y 68% de los pacientes tenía ISS 1 o 2, correspondientes a un pronóstico bueno o intermedio, respectivamente (**Cuadro 1**).

El **Cuadro 2** resume los patrones de expresión de los antígenos encontrados mediante citometría de flujo en los pacientes analizados en el estudio, la separación celular en la citometría de flujo se realizó mediante el marcador CD38, que fue positivo en el 100% de los casos, para el antígeno CD138 se evidenció que su expresión disminuyó en muestras que tenían más de 24 horas de tomadas, por lo que se dio especial relevancia para la separación celular al antígeno CD38. Los antígenos de superficie típicamente asociados con etapas tempranas de maduración de células B, como el CD45 y el CD19, se expresaron en 12% de los pacientes para el CD45, mientras que el CD19 fue negativo en la totalidad de los pacientes. El CD56, una molécula de adhesión, fue positivo en 60% de los casos, el CD117 fue positivo en 56% de los casos, el CD81 fue positivo en 68% de los pacientes, mientras que el CD27 y el CD28 fueron positivos en 64 y 44% de los pacientes, respectivamente. La clonalidad de las células plasmáticas se evidenció mediante la restricción de una o de ambas cadenas ligeras de las inmunoglobulinas (kappa o lambda), 72% de los pacientes tenían restricción de la cadena kappa, mientras que 24% lo eran para lambda.

Cuadro 1. Variables demográficas y de laboratorio

Variable	Núm. (%)
Sexo	
Masculino	16 (64)
Femenino	9 (36)
Edad, mediana (rango intercuartílico)	65 (62-70)
Características clínicas	
Dolor óseo	
Sí	12 (48)
No	12 (48)
Sin información	1 (4)
Insuficiencia renal	
Sí	11 (44)
No	10 (40)
Sin información	4 (16)
Datos de laboratorio	
Hemoglobina, mediana (rango intercuartílico)	10.2 (8.7-12.3)
Calcio, mediana (rango intercuartílico)	9.5 (8.8-11.9)
Tipo de Ig, número y porcentaje de pacientes	
IgG	10 (40)
IgA	5 (20)
Sin información	10 (40)
b-2 microglobulina, mediana (rango intercuartílico)	3,6 (2.4-4.8)
Albúmina, mediana (rango intercuartílico)	3.2 (2.8-3.9)
Creatinina, mediana (rango intercuartílico)	1.3 (1-2.2)
International Staging System (ISS)	
Estadio 1	7 (28)
Estadio 2	10 (40)
Estadio 3	5 (20)
Sin información	3 (12)

La β -2 microglobulina, una proteína que se encuentra en la superficie celular, fue positiva en 88% de los casos (**Cuadro 2**).

En la citomorfología, 84% de los pacientes tenían aspirado de médula ósea normocelular o hiper-

Cuadro 2. Variables de la citometría de flujo (continúa en la siguiente página)

CD38	Núm. (%)
Positivo débil	11 (44)
Positivo	13 (52)
Positivo brillante	1 (4)
CD138	
Negativo	2 (8)
Positivo débil	3 (12)
Positivo	13 (52)
Positivo brillante	7 (28)
CD45	
Negativo	22 (88)
Positivo débil	3 (12)
CD56	
Negativo	9 (36)
Positivo débil	2 (8)
Positivo	8 (32)
Positivo brillante	5 (20)
Sin información	1 (4)
Beta-2 microglobulina	
Negativo	2 (8)
Positivo débil	4 (16)
Positivo	6 (24)
Positivo brillante	12 (48)
Sin información	1 (4)
CD19	
Negativo	25 (100)
IgKappa	
Negativo	6 (24)
Positivo	13 (52)
Positivo brillante	5 (20)
Sin información	1 (4)
IgLambda	
Negativo	18 (72)
Positivo	3 (12)
Positivo brillante	3 (12)
Sin información	1 (4)
CD117	
Negativo	11 (44)

Cuadro 2. Variables de la citometría de flujo (continuación)

CD38	Núm. (%)
Positivo débil	4 (16)
Positivo	7 (28)
Positivo brillante	3 (12)
CD81	
Negativo	8 (32)
Positivo débil	10 (40)
Positivo	7 (28)
CD27	
Negativo	9 (36)
Positivo débil	8 (32)
Positivo	5 (20)
Positivo brillante	3 (12)
CD28	
Negativo	14 (56)
Positivo débil	2 (8)
Positivo	5 (20)
Positivo brillante	4 (16)

celular. Con respecto al tamaño de las células plasmáticas, 48% de los pacientes tenían células de tamaño medio a grande, 60% de los pacientes no tenía inclusiones citoplasmáticas, la basofilia y las proyecciones citoplasmáticas se observaron en 84 y 48% de los pacientes, respectivamente. En cuanto a la madurez de las células plasmáticas, se observó que la mediana de las células inmaduras fue de 7% y solo 25% de los pacientes obtuvo valores de células inmaduras por encima de 20%, mientras que la mediana de las células plasmáticas maduras fue de 20% y 50% de los valores centrales se ubicaron entre 8 y 46% de células maduras, y 25% de los pacientes tenían conteos iguales o superior a 46% de este tipo de celularidad (**Cuadro 3**).

Se exploró el pronóstico de los pacientes incluidos en el estudio, para ello se realizaron pruebas no paramétricas siguiendo el supuesto de distribución no normal obtenido en el análisis de los

Cuadro 3. Variables de la citomorfología

	Núm. (%)
Celularidad médula ósea	
Hipocelular	4 (16)
Normocelular	5 (20)
Hipercelular	16 (64)
Tamaño celular	
Pequeño	13 (52)
Mediano	8 (32)
Grande	4 (16)
Inclusiones celulares	
Sí	10 (40)
No	15 (60)
Basofilia	
Sí	21 (84)
No	4 (16)
Proyecciones citoplasmáticas	
Sí	12 (48)
No	13 (52)
Células inmaduras, mediana (rango intercuartílico)	7 (0-20)
Células maduras, mediana (rango intercuartílico)	20 (8-46)

datos, los parámetros evaluados fueron datos de laboratorio, epidemiológicos y los resultados de las técnicas de diagnóstico; las variables de agrupación en su mayor parte fueron los datos de citometría de flujo, realizando combinaciones con los marcadores que han sido motivo de estudio en otras investigaciones para el pronóstico del mieloma múltiple, porque para este estudio los parámetros de forma individual en su mayor parte no arrojaron datos relevantes, a excepción del marcador CD56 cuando se relacionó con la citomorfología. En las exploraciones estadísticas donde no se obtuvieron valores p significativos se compararon las frecuencias obtenidas de cada uno de los análisis.

Se observó que 75% de los pacientes mayores de 65 años tenían hipercelularidad en la médula

ósea al momento del diagnóstico, esto comparado contra 53% de los pacientes menores de 65 años que tenían hiper celularidad de la médula ósea; además de lo anterior, se observó que la mediana de células plasmáticas inmaduras en pacientes mayores de 65 años fue de 10%, mientras que en menores de 65 años fue de 5%.

En el **Cuadro 4** se muestra que los valores de β -2 microglobulina fueron estadísticamente diferentes entre los pacientes con edades menores o iguales a 65 años y los mayores de 65 años con valor $p = 0.023$; las medianas de β -2 microglobulina fueron de 2.4 mg/dL en el grupo de pacientes de 65 años o menores y de 4.5 mg/dL en el de mayores de esa edad.

La **Figura 1** muestra la correlación de células plasmáticas obtenidas por citometría de flujo y el aspirado de médula ósea evidenciando correlación positiva mediante la prueba de Spearman.

La tendencia para estudiar el pronóstico del mieloma múltiple utilizando citometría de flujo es mediante la combinación de marcadores, de

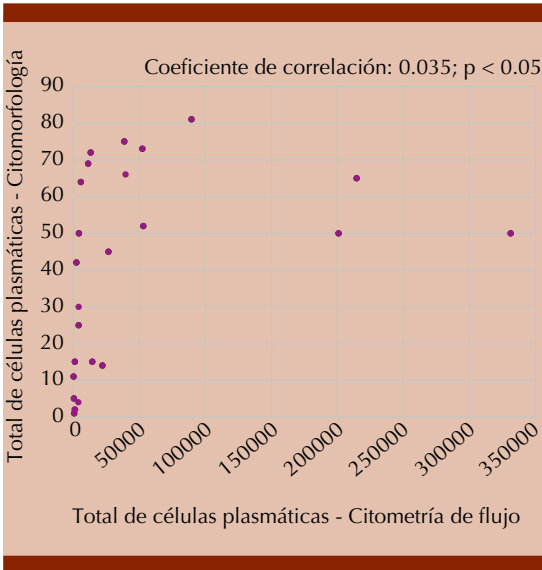


Figura 1. Correlación del total de células plasmáticas en citomorfología y citometría de flujo.

esta manera, cuando se evaluaron los marcadores CD28 y CD117 (**Cuadro 5**) en conjunto, se observó que la mediana de calcio fue menor cuando se observó en la citometría de flujo la combinación de CD28- y CD117+ con con-

Cuadro 4. Prueba U de Mann-Whitney en menores y mayores de 65 años

	Hemoglobina	Calcio	β -2 microglobulina	Creatinina	Albúmina	Células inmaduras	Células maduras
U de Mann-Whitney	70.5	44.5	26	30	43	72	54
Sig. asintótica (bilateral)	0.954	0.459	0.023	0.441	0.934	0.739	0.191
Grupos menos de 65 y mayores de 65 años							
	≤ 65				> 65		
	Mediana	Mínimo	Máximo	% de N columnas	Mediana	Mínimo	Máximo
Hemoglobina	9.80	6.60	16.40	100%	10.20	7.80	15.80
Calcio	9.50	8.49	12.60	100%	9.30	7.40	12.10
β -2 microglobulina	2.40	1.92	4.82	100%	4.50	.84	15.16
Albúmina	3.23	2.08	4.20	100%	3.30	2.29	4.46
Creatinina	1.03	.70	4.24	100%	1.49	.62	3.47
Células inmaduras	5	0	44	100%	10	0	72
Células maduras	11	1	64	100%	30	2	68

Cuadro 5. Exploración del pronóstico con CD28 y CD117 con parámetros clínicos

Variables	CD117+/CD28+	CD117+/CD28-	CD117-/CD28+	CD117-/CD28-	p
Características clínicas, núm. (%)					
Sí	3 (42.9)	3 (42.9)	2 (50)	4 (57.1)	0.812
No	3 (42.9)	4 (57.1)	2 (50)	3 (42.9)	
Sin información	1 (14.3)	0	0	0	
Dolor óseo					
Sí	3 (42.9)	2 (28.6)	2 (50)	4 (57.1)	0.928
No	3 (42.9)	4 (57.1)	1 (25)	2 (28.6)	
Sin información	1 (14.3)	1 (14.3)	1 (25)	1 (14.3)	
Insuficiencia renal					
Sí	3 (42.9)	2 (28.6)	2 (50)	4 (57.1)	0.982
No	3 (42.9)	4 (57.1)	1 (25)	2 (28.6)	
Sin información	1 (14.3)	1 (14.3)	1 (25)	1 (14.3)	
Datos de laboratorio					
Hemoglobina, mediana (rango intercuartílico)	11.1 (8.7-14.6)	9.8 (9.2-11.4)	10.2 (7.7-16)	10.2 (8.1-13.8)	0.982
Calcio, mediana (rango intercuartílico)	10.6 (8.7-12.1)	8.8 (8.8-9.3)	9.55 (9.2-10)	9 (8.49-11.9)	0.730
IgG	5 (71.4)	2 (28.6)	1 (25)	2 (28.6)	0.211
IgA	1 (14.3)	1 (14.3)	0	3 (42.9)	
Sin información	1 (14.3)	4 (57.1)	3 (75)	2 (28.6)	
β2-microglobulina, mediana (rango intercuartílico)	3.775 (2.33-4.5)	3.155 (2.1-5.6)	2.95 (1.625-4.705)	4.105 (2.8-4.82)	0.827
Albúmina, mediana (rango intercuartílico)	3.9 (3.2-4)	3.035 (2.9-3.23)	3.79 (2.8-4.16)	3.4 (2.3-3.8)	0.485
Creatinina, mediana (rango intercuartílico)	1.37 (1.03-3.1)	1.22 (0.78-2.3)	1.49 (1.49-1.49)	1.28 (1.07-1.91)	0.973
Estadio 1	2 (28.6)	1 (14.3)	2 (50)	2 (28.6)	0.980
Estadio 2	3 (42.9)	3 (42.9)	1 (25)	3 (42.9)	
Estadio 3	1 (14.3)	2 (28.6)	1 (25)	1 (14.3)	
Sin información	1 (14.3)	1 (14.3)	0	1 (14.3)	

centración de calcio de 8.8 mg/dL, además, se observó mediana de hemoglobina de 11.1 g/dL.

El **Cuadro 6** muestra que la combinación de CD28+ y CD117- evidenció la mediana más alta de células plasmáticas inmaduras con respecto al resto de combinaciones de ambos marcadores con valor de 10% de células plasmáticas inmaduras.

Cuando se observaron los datos de laboratorio de varios parámetros clínicos en combinación de CD28 y CD81 (**Cuadro 7**), se encontró que la existencia de CD81- y CD28- se asoció con mediana de concentración de hemoglobina de 12 g/dL, mientras que CD28- y CD81+ se relacionaron con mediana de este parámetro de laboratorio de 9.7 g/dL; además, esta última combinación mostró concentraciones altas de β -2 microglobulina y concentraciones bajas de albúmina con valores en mediana de 4.1 y 2.9 mg/dL, respectivamente. La mediana del calcio y creatinina sérica se vio más aumentada

en la combinación de CD28+ y CD81+ con valor de 10.4 y 1.53 mg/dL, respectivamente.

El valor de la hemoglobina en la combinación de CD28 y CD56 (**Cuadro 8**) fue menor cuando se observó la combinación CD28+ y CD56+ con mediana de 8.6 g/dL, además, con esta combinación hubo valores estadísticamente bajos de albúmina con valor de la mediana de 2.8 g/dL, mientras que la expresión de CD28- y CD56- evidenció las frecuencias más altas de calcio, creatinina y β -2 microglobulina con valores de 11.9, 1.63 y 4.82 g/dL, respectivamente; la mediana de células plasmáticas inmaduras fue mayor en presencia de CD28+ y CD56+, con porcentaje de 20%, en cuanto al tamaño celular se evidenció que los pacientes que expresaron CD28-/CD56+ tenían morfología de células plasmáticas pequeñas y maduras en el 100% de los casos ($p = 0.005$). **Cuadro 9**

La asociación de los marcadores CD81 y CD117 (**Cuadro 10**) mostró que cuando ambos se mani-

Cuadro 6. Exploración del pronóstico con CD28 y CD117 con citomorfología

Variables de la citomorfología		CD117+/CD28+ Núm. (%)	CD117+/CD28- Núm. (%)	CD117-/CD28+ Núm. (%)	CD117-/CD28- Núm. (%)	P
Celularidad médula ósea	Hipocelular	1 (14.3)	1 (14.3)	0	2 (28.6)	0.437
	Normocelular	3 (42.9)	0	1 (25)	1 (14.3)	
	Hipercelular	3 (42.9)	6 (85.7)	3 (75)	4 (57.1)	
Tamaño celular	Pequeño	2 (28.6)	4 (57.1)	1 (25)	6 (85.7)	0.093
	Mediano	4 (57.1)	3 (42.9)	1 (25)	0	
	Grande	1 (14.3)	0	2 (50)	1 (14.3)	
Inclusiones celulares	Sí	1 (14.3)	6 (85.7)	2 (50)	1 (14.3)	0.018
	No	6 (85.7)	1 (14.3)	2 (50)	6 (85.7)	
Basofilia	Sí	5 (71.4)	6 (85.7)	3 (75)	7 (100)	0.491
	No	2 (28.6)	1 (14.3)	1 (25)	0	
Proyecciones citoplasmáticas	Sí	2 (28.6)	5 (71.4)	2 (50)	3 (42.9)	0.444
	No	5 (71.4)	2 (28.6)	2 (50)	4 (57.1)	
Células inmaduras, mediana (rango intercuartílico)		5 (0-20)	7 (3-31)	10 (5-17.5)	0 (0-20)	0.723
Células maduras, mediana (rango intercuartílico)		11 (3-49)	27 (8-35)	37 (12-58.5)	11 (5-46)	0.873

Cuadro 7. Exploración del pronóstico con CD28 y CD81 con parámetros clínicos

Variables	CD28+/CD81+	CD28+/CD81-	CD28-/CD81+	CD28-/CD81-	p
Características clínicas, n (%)					
Dolor óseo	Sí	1 (20)	4 (66.7)	6 (50)	1 (50)
	No	4 (80)	1 (16.7)	6 (50)	1 (50)
	Sin información	0	1 (16.7)	0	0
Insuficiencia renal	Sí	3 (60)	2 (33.3)	5 (41.7)	1 (50)
	No	1 (20)	3 (50)	6 (50)	0
	Sin información	1 (20)	1 (16.7)	1 (8.3)	1 (50)
Datos de laboratorio					
Hemoglobina, mediana (rango intercuartílico)	10.65 (8.95-12.85)	9.9 (8.7-16)	9.75 (8.65-11.5)	12 (11.1-12.9)	0.741
Calcio, mediana (rango intercuartílico)	10.4 (9.6-12.1)	9.5 (8.7-10.6)	9 (8.8-11.9)	8.6 (8.6-8.6)	0.346
Tipo de Ig	IgG	2 (40)	4 (66.7)	4 (33.3)	0
	IgA	1 (20)	0	3 (25)	1 (50)
	Sin información	2 (40)	2 (33.3)	5 (41.7)	1 (50)
β-2microglobulina, mediana (rango intercuartílico)	3.45 (1.625-5.205)	3.275 (2.33-4.5)	4.105 (2.4-5.6)	3.155 (2.4-3.91)	0.911
Albúmina, mediana (rango intercuartílico)	3.295 (2.8-3.79)	3.95 (3.2-4.16)	2.9 (2.3-3.4)	3.515 (3.23-3.8)	0.256
Creatinina, mediana (rango intercuartílico)	1.53 (1.49-1.57)	1.17 (1.03-3.1)	1.22 (1.07-2.2)	1.055 (0.7-1.41)	0.787
International Staging System (ISS)	Estadio 1	1 (20)	3 (50)	2 (16.7)	1 (50)
	Estadio 2	2 (40)	2 (33.3)	5 (41.7)	1 (50)
	Estadio 3	1 (20)	1 (16.7)	3 (25)	0
	Sin información	1 (20)	0	2 (16.7)	0

Cuadro 8. Exploración del pronóstico con CD28 y CD56 con parámetros clínicos

Variables	CD28+/CD56+	CD28+/CD56-	CD28-/CD56+	CD28-/CD56-	p
Características clínicas, n (%)					
Dolor óseo	Sí	1 (25)	4 (66.7)	5 (45.5)	2 (66.7)
	No	2 (50)	2 (33.3)	6 (54.5)	1 (33.3)
	Sin información	1 (25)	0	0	0
Insuficiencia renal	Sí	1 (25)	4 (66.7)	4 (36.4)	2 (66.7)
	No	1 (25)	2 (33.3)	5 (45.5)	1 (33.3)
	Sin información	2 (50)	0	2 (18.2)	0
Datos de laboratorio					
Hemoglobina, mediana (rango intercuartílico)	8.6 (7.7-8.7)	11.1 (10.2-16)	9.8 (9.2-11.6)	10.2 (6.6-13.8)	0.139
Calcio, mediana (rango intercuartílico)	9.65 (8.2-10.5)	9.55 (9.5-12.1)	8.8 (8.6-9.3)	11.9 (7.4-12.1)	0.576
Tipo de Ig	IgG	3 (75)	3 (50)	4 (36.4)	0
	IgA	0	0	2 (18.2)	2 (66.7)
	Sin información	1 (25)	3 (50)	5 (45.5)	1 (33.3)
β-2microglobulina, mediana (rango intercuartílico)	2.735 (1.625-3.78)	3.99 (2.33-5.92)	3.7 (2.4-4.51)	4.82 (2.8-7.7)	0.562
Albúmina, mediana (rango intercuartílico)	2.84 (2.8-3.2)	4 (3.9-4.16)	3.17 (2.9-3.4)	3.38 (2.3-4.46)	0.043
Creatinina, mediana (rango intercuartílico)	0.895 (0.62-1.17)	1.57 (1.49-3.1)	1.22 (0.78-1.91)	1.635 (1.07-2.2)	0.372
International Staging System (ISS)	Estadio 1	1 (25)	3 (50)	2 (18.2)	1 (33.3)
	Estadio 2	3 (75)	1 (16.7)	5 (45.5)	1 (33.3)
	Estadio 3	0	2 (33.3)	2 (18.2)	1 (33.3)
	Sin información	0	0	2 (18.2)	0

Cuadro 9. Exploración del pronóstico con CD28 y CD56 con citomorfología

Variables de la citomorfología		CD28+/CD56+ Núm. (%)	CD28+/CD56- Núm. (%)	CD28-/CD56+ Núm. (%)	CD28-/CD56- Núm. (%)	p
Celularidad médula ósea	Hipocelular	0	1 (16.7)	2 (18.2)	1 (33.3)	0.097
	Normocelular	0	3 (50)	0	1 (33.3)	
	Hipercelular	4 (100)	2 (33.3)	9 (81.8)	1 (33.3)	
Tamaño celular	Pequeño	0	2 (33.3)	8 (72.7)	2 (66.7)	0.005
	Mediano	1 (25)	4 (66.7)	3 (27.3)	0	
	Grande	3 (75)	0	0	1 (33.3)	
Inclusiones celulares	Sí	3 (75)	0	6 (54.5)	1 (33.3)	0.073
	No	1 (25)	6 (100)	5 (45.5)	2 (66.7)	
Basofilia	Sí	3 (75)	5 (83.3)	10 (90.9)	3 (100)	0.750
	No	1 (25)	1 (16.7)	1 (9.1)	0	
Proyecciones citoplasmáticas	Sí	3 (75)	1 (16.7)	7 (63.6)	1 (33.3)	0.186
	No	1 (25)	5 (83.3)	4 (36.4)	2 (66.7)	
Células inmaduras, mediana (rango intercuartílico)		20 (15-22.5)	4.5 (0-10)	7 (0-20)	0 (0-72)	0.276
Células maduras, mediana (rango intercuartílico)		39.5 (25-56)	10 (4-54)	27 (8-46)	9 (2-11)	0.229

festaron negativos CD81- y CD117-, la mediana de la hemoglobina fue más alta que en el resto de las combinaciones de ambos marcadores, con valor de 14.4 g/dL, y los valores de la mediana de la albúmina y β -2 microglobulina fueron de 3.98 g/dL y 2.94 mg/dL, respectivamente, mientras que los valores de células plasmáticas inmaduras para esta combinación de marcadores de citometría de flujo fueron menores que en el resto de combinaciones posibles con ambos marcadores (**Cuadro 11**).

En presencia de CD56- y CD81- la mediana de hemoglobina fue de 13.55 g/dL (**Cuadro 12**), mientras que para las otras combinaciones de estos dos marcadores el valor más elevado de hemoglobina ocurrió cuando se expresó CD56- y CD81+ con mediana de 10.2 g/dL; asimismo, la negatividad para estos dos marcadores mostró que las concentraciones de albúmina eran significativamente más altas con mediana de 4.08 g/dL, en cuanto a la relación de estos dos

marcadores con respecto a la citomorfología (**Cuadro 13**), se observó que la positividad de ambos CD56 y CD81 se relacionó estadísticamente con médulas ósea hipercelulares ($p = 0.018$).

Un paciente que tenía una alta cantidad de eventos en el análisis de citometría de flujo mostró dos subpoblaciones celulares, una población que era CD81+, CD27 débil CD28- CD117 débil y la otra subpoblación fue CD81, CD28+, CD27 fuerte y CD117-.

De forma individual, la exploración de pronóstico del CD56 con la citomorfología mostró valores estadísticamente significativos (**Cuadro 14**). Su positividad se asoció con hipercelularidad de la médula ósea ($p = 0.009$), además, su negatividad se asoció con ausencia de inclusiones citoplasmáticas ($p = 0.019$); asimismo, su positividad también se relacionó con proyecciones citoplasmáticas ($p = 0.035$).

Cuadro 10. Exploración del pronóstico con CD81 y CD117 con parámetros clínicos

Variables	CD81+/CD117+	CD81+/CD117-	CD81-/CD117+	CD81-/CD117-	p
Características clínicas, n (%)					
Dolor óseo	Sí	2 (25)	5 (55.6)	4 (66.7)	1 (50)
	No	6 (75)	4 (44.4)	1 (16.7)	1 (50)
	Sin información	0	0	1 (16.7)	0
Insuficiencia renal	Sí	3 (37.5)	5 (55.6)	2 (33.3)	1 (50)
	No	5 (62.5)	2 (22.2)	2 (33.3)	1 (50)
	Sin información	0	2 (22.2)	2 (33.3)	0
Datos de laboratorio					
Hemoglobina, mediana (rango intercuartílico)	10.45 (9.45-11.5)	9.8 (7.9-12)	9.9 (8.7-11.1)	14.45 (12.9-16)	0.299
Calcio, mediana (rango intercuartílico)	10.7 (8.8-12.6)	9.3 (8.695-11.15)	9.1 (8.6-10.6)	9.5 (9.5-9.5)	0.633
Tipo de Ig	IgG	3 (37.5)	3 (33.3)	4 (66.7)	0
	IgA	2 (25)	2 (22.2)	0	1 (50)
	Sin información	3 (37.5)	4 (44.4)	2 (33.3)	1 (50)
β-2microglobulina, mediana (rango intercuartílico)	3.445 (2.1-5.6)	4.105 (2.605-5.37)	3.485 (2.33-4.5)	2.945 (2.4-3.49)	0.871
Albúmina, mediana (rango intercuartílico)	2.9 (2.9-3.17)	3.1 (2.3-3.79)	3.565 (3.2-4)	3.98 (3.8-4.16)	0.199
Creatinina, mediana (rango intercuartílico)	1.57 (1.22-2.3)	1.32 (1.07-1.91)	1.1 (0.7-3.1)	1.41 (1.41-1.41)	0.757
International Staging System (ISS)	Estadio 1	1 (12.5)	2 (22.2)	2 (33.3)	2 (100)
	Estadio 2	3 (37.5)	4 (44.4)	3 (50)	0
	Estadio 3	2 (25)	2 (22.2)	1 (16.7)	0
	Sin información	2 (25)	1 (11.1)	0	0

Cuadro 11. Exploración del pronóstico con CD81 y CD117 con citomorfología

Variables de la citomorfología		CD81+/CD117+ Núm. (%)	CD81+/CD117- Núm. (%)	CD81-/CD117+ Núm. (%)	CD81-/CD117- Núm. (%)	P
Celularidad médula ósea	Hipocelular	1 (12.5)	2 (22.2)	1 (16.7)	0	0.806
	Normocelular	1 (12.5)	1 (11.1)	2 (33.3)	1 (50)	
	Hiper celular	6 (75)	6 (66.7)	3 (50)	1 (50)	
Tamaño celular	Pequeño	5 (62.5)	5 (55.6)	1 (16.7)	2 (100)	0.124
	Mediano	3 (37.5)	1 (11.1)	4 (66.7)	0	
	Grande	0	3 (33.3)	1 (16.7)	0	
Inclusiones celulares	Sí	5 (62.5)	3 (33.3)	2 (33.3)	0	0.348
	No	3 (37.5)	6 (66.7)	4 (66.7)	2 (100)	
Basofilia	Sí	6 (75)	8 (88.9)	5 (83.3)	2 (100)	0.795
	No	2 (25)	1 (11.1)	1 (16.7)	0	
Proyecciones citoplas- máticas	Sí	4 (50)	4 (44.4)	3 (50)	1 (50)	0.995
	No	4 (50)	5 (55.6)	3 (50)	1 (50)	
Células inmaduras, mediana (rango intercuartílico)		5 (0-25.5)	10 (0-20)	9.5 (5-20)	4 (0-8)	0.806
Células maduras, mediana (rango inter- cuartílico)		23 (5-47.5)	20 (9-46)	20.5 (9-35)	34 (4-64)	0.998

DISCUSIÓN

Los resultados evidenciaron que la población masculina es más afectada con relación 1.7-1 hombre/mujer, que fue ligeramente mayor a lo reportado en otras poblaciones.¹ La mediana de la edad de los pacientes diagnosticados con mieloma múltiple fue de 65 años, lo que corresponde a personas que se encuentran en la séptima década de vida.

En cuanto a las manifestaciones clínicas, se observó que cerca de la mitad de los pacientes manifestaba algún tipo de dolor o lesión ósea, además, la insuficiencia renal afectó a 44% de los individuos estudiados; estas dos manifestaciones clínicas forman parte de los criterios CRAB (del inglés *calcium, renal, anemia, bone*), con los que el personal médico se apoya para establecer el diagnóstico de mieloma múltiple, correlacionando con pruebas de laboratorio. Las lesiones óseas y la insuficiencia renal se

observan en un gran porcentaje de los pacientes con mieloma múltiple, en 2003 Clínica Mayo encontró que 58% de los pacientes manifiestan dolor óseo al momento del diagnóstico,²¹ similar a lo encontrado en este estudio.

Entre los valores hematológicos en mieloma múltiple, uno de los más afectados es la concentración de hemoglobina, que se ve disminuida por el desplazamiento celular en la médula ósea causado por la proliferación de las células plasmáticas neoplásicas; además, muchos de los pacientes afectados con la enfermedad pueden tener reacciones autoinmunitarias que generan lisis, lo que afecta los eritrocitos; también puede verse fibrosis en la médula de los pacientes, lo que provoca disminución en las líneas celulares, igualmente la falta de producción de eritropoyetina cuando existe disfunción renal.^{22,23} En este estudio se evidenció que la mediana de la hemoglobina fue de 10.2 g/dL y que aproximadamente 75% de los pacientes tenían valores

Cuadro 12. Exploración del pronóstico con CD56 y CD81 con parámetros clínicos

Variables	CD56+/CD81+	CD56+/CD81-	CD56-/CD81+	CD56-/CD81-	p
Características clínicas, n (%)					
Dolor óseo	Sí	4 (36.4)	2 (50)	3 (60)	3 (75)
	No	7 (63.6)	1 (25)	2 (40)	1 (25)
	Sin información	0	1 (25)	0	0
Insuficiencia renal	Sí	4 (36.4)	1 (25)	4 (80)	2 (50)
	No	5 (45.5)	1 (25)	1 (20)	2 (50)
	Sin información	2 (18.2)	2 (50)	0	0
Datos de laboratorio					
Hemoglobina, mediana (rango intercuartílico)	9.55 (8.1-11.4)	9.9 (8.65-12)	10.2 (10.2-11.1)	13.55 (9.9-16.2)	0.469
Calcio, mediana (rango intercuartílico)	8.95 (8.8-9.85)	8.6 (7.5-10.6)	11.9 (9.6-12.1)	9.5 (9.1-10.8)	0.495
Tipo de Ig	IgG	5 (45.5)	2 (50)	1 (20)	2 (50)
	IgA	1 (9.1)	1 (25)	2 (40)	0
	Sin información	5 (45.5)	1 (25)	2 (40)	2 (50)
β-2 microglobulina, mediana (rango intercuartílico)	2.41 (2.1-4.51)	3.485 (2.73-4.205)	4.82 (4.49-5.92)	2.91 (2.265-5.695)	0.400
Albúmina, mediana (rango intercuartílico)	2.9 (2.545-3.285)	3.215 (3.02-3.515)	3.79 (2.3-4.46)	4.08 (3.95-4.18)	0.030
Creatinina, mediana (rango intercuartílico)	1.22 (0.78-2.3)	0.935 (0.66-1.29)	1.53 (1.28-1.885)	3.1 (1.03-3.47)	0.297
International Staging System (ISS)	Estadio 1	2 (18.2)	1 (25)	1 (20)	3 (75)
	Estadio 2	5 (45.5)	3 (75)	2 (40)	0
	Estadio 3	2 (18.2)	0	2 (40)	1 (25)
	Sin información	2 (18.2)	0	0	0

Cuadro 13. Exploración del pronóstico con CD56 y CD81 con citomorfología

Variables de la citomorfología		CD56+/CD81+ Núm. (%)	CD56+/CD81- Núm. (%)	CD56-/CD81+ Núm. (%)	CD56-/CD81- Núm. (%)	p
Celularidad médula ósea	Hipocelular	2 (18.2)	0	1 (20)	1 (25)	0.018
	Normocelular	0	0	1 (20)	3 (75)	
	Hipercelular	9 (81.8)	4 (100)	3 (60)	0	
Tamaño celular	Pequeño	6 (54.5)	2 (50)	3 (60)	1 (25)	0.666
	Mediano	3 (27.3)	1 (25)	1 (20)	3 (75)	
	Grande	2 (18.2)	1 (25)	1 (20)	0	
Inclusiones celulares	Sí	7 (63.6)	2 (50)	1 (20)	0	0.106
	No	4 (36.4)	2 (50)	4 (80)	4 (100)	
Basofilia	Sí	9 (81.8)	4 (100)	5 (100)	3 (75)	0.536
	No	2 (18.2)	0	0	1 (25)	
Proyecciones citoplas- máticas	Sí	7 (63.6)	3 (75)	1 (20)	1 (25)	0.202
	No	4 (36.4)	1 (25)	4 (80)	3 (75)	
Células inmaduras, mediana (rango inter- cuartílico)		10 (0-25)	14 (7.5-20)	0 (0-10)	4.5 (2-8.5)	0.543
Células maduras, mediana (rango intercuar- tílico)		25 (8-46)	42 (32.5-56.5)	11 (9-54)	6.5 (3.5-10)	0.103

Cuadro 14. Exploración pronóstica del CD56 con la citomorfología

	CD56				p
	Negativo		Positivo		
	Núm.	%	Núm.	%	
Celularidad médula ósea					
Hipocelular	2	22.2	2	13.3	0.009
Normocelular	4	44.4	0	0	
Hipercelular	3	33.3	13	86.7	
Tamaño celular					
Pequeño	4	44.4	8	53.3	0.641
Mediano	4	44.4	4	26.7	
Grande	1	11.1	3	20	
Inclusiones celulares					
Sí	1	11.1	9	60	0.019
No	8	88.9	6	40	
Basofilia					
Sí	8	88.9	13	86.7	0.873
No	1	11.1	2	13.3	
Proyecciones citoplasmáticas					
Sí	2	22.2	10	66.7	0.035
No	7	77.8	5	33.3	

iguales o menores al límite inferior de referencia de los valores normales,²⁴ lo que concuerda con otros estudios que han evaluado síntomas y hallazgos de laboratorio, que han evidenciado que aproximadamente 70% de los pacientes tiene anemia al momento del diagnóstico,^{12,21} en este estudio algunos pacientes llegaron, incluso, a valores cercanos a 6 g/dL. En cuanto al calcio sérico el estudio evidenció que alrededor de 25% de los pacientes tenían concentraciones elevadas de calcio por encima del índice biológico de referencia (IBR, 8.5-10.2 mg/dL;²⁵ el calcio sérico elevado se relaciona con la resorción ósea, debido a que está aumentado el nivel de actividad de los osteoclastos y disminuida la capacidad de formación de hueso por parte de los osteoblastos.^{1,26} El porcentaje de pacientes productores de IgG e IgA es muy similar al visto en la bibliografía donde priman estos dos isótopos de inmunoglobulinas.²¹

Uno de los parámetros de laboratorio más utilizados para definir el pronóstico al momento del diagnóstico es medir las concentraciones de β -2 microglobulina; en nuestro estudio se observó que más de 75% de los pacientes tenían al momento del diagnóstico concentraciones mayores del intervalo biológico de referencia (IBR, 0.8-2.2 mg/dL), las concentraciones altas de esta proteína se relacionan con alta proliferación tumoral.^{27,28} Aproximadamente 50% de los individuos del estudio tuvieron disminuida la albúmina sérica, lo que refleja su eliminación vía orina, esto es un indicativo de insuficiencia renal, la mediana de la creatinina fue de 1.30 mg/dL, lo que indica que aproximadamente la mitad de los pacientes tenía aumento de este metabolito en suero; estas concentraciones se relacionan de forma directa con la disminución en la función renal generada por el mieloma múltiple.²⁹

El ISS (*International Staging System*) utiliza las concentraciones de albúmina y de β -2 microglobulina para dar una aproximación de la

supervivencia de los individuos con mieloma múltiple, y clasificarlos en estadios I, II, y III, con medianas de supervivencias de 62, 44 y 29 meses, respectivamente.^{24,28} Para la población de estudio se observó que 20% de las personas se clasifican como pacientes con mal pronóstico porque en este grupo obtuvo valores de β -2 microglobulina mayores a 5.5 mg/dL.

El inmunofenotipo por citometría de flujo de las células plasmáticas normales a menudo expresa positividad para CD19 y CD45, pero en células de mieloma múltiple, esta expresión suele restringirse al máximo;³⁰ en nuestro estudio todos los pacientes mostraron negatividad para el CD19 y menos de 15% fueron positivos para CD45, los marcadores más utilizados en citometría de flujo para la identificación de células plasmáticas son el CD38 y el CD138; el CD38 suele disminuir su expresión con respecto a las células plasmáticas normales que muestran positividad usualmente brillante,^{31,32} lo que se hace visible en este estudio, porque solo 4% de los pacientes mostraron expresión brillante de este marcador y 44% de los pacientes lo expresaron de forma débil.

El marcador que mejor define las células plasmáticas patológicas es el CD56, que es una molécula característica de las células NK, esta molécula ha estado presente en estudios de citometría de flujo en mieloma múltiple, en porcentajes que van desde 70 a 78% de los casos, como lo reportaron Bataille y su grupo en 2006, mientras que en células plasmáticas normales no se expresa.^{32,33} En este estudio esta molécula estuvo presente en 60% de los casos, de los que tan solo 8% eran positivos débiles. Otro marcador presente con frecuencia en mieloma múltiple es el CD28, esta molécula se relaciona con activación celular y se ha encontrado presente en diversos estudios en porcentajes entre 19 y 48% de los pacientes recién diagnosticados con mieloma múltiple; adicional a lo anterior,

Raja y colaboradores, en una revisión de 2010, informaron que la expresión de este antígeno era más frecuente en personas con recaída de la enfermedad.^{32,34} En estudio este marcador estuvo presente en 44% de los pacientes, de los que 36% tenían expresión fuerte de este antígeno.

El marcador CD27 tiene gran importancia porque es una molécula inmunológica que se encuentra en células de memoria, células plasmáticas sanas y células linfoides del centro germinal, su expresión en células plasmáticas patológicas está disminuida en 50% de los pacientes, además, su positividad se relaciona con mejor pronóstico,^{32,34} mientras que en este estudio este antígeno fue negativo en 36% de los casos. El CD117 es un antígeno asociado con estirpe mieloide, este marcador ha tenido gran relevancia para el estudio del mieloma múltiple porque se ha visto en paciente con ausencia de translocaciones e hiperdiploidías. Diversos estudios de caracterización de los marcadores por citometría de flujo reportan positividad de este antígeno en frecuencias de 17 a 35%,^{33,35} valores muy por debajo a los observados en este estudio, en el que se observó que 56% tenía expresión de CD117 y 40% de los pacientes tenía expresión fuerte.

Uno de los antígenos expresados en células de mieloma múltiple más estudiados en los últimos años es el CD81, este marcador se ha reportado en diversos estudios con frecuencia de expresión de aproximadamente 45% en mieloma múltiple y en más de la mitad de estos casos ocurrió una expresión heterogénea en la que coexistían poblaciones CD81+ y CD81-, con porcentajes de células plasmáticas positivas que iban de 5 a 92% para este marcador.^{36,37} En este estudio se vio que 68% de los pacientes tenían positividad para este marcador, 64% de los pacientes positivos tuvieron expresión heterogénea de CD81, con positividad entre 10.3 y 81.9% de células plasmáticas.

El estudio de las cadenas ligeras permite establecer la clonalidad de las células plasmáticas patológicas y diferenciarlas de las células plasmáticas normales, en este estudio se evidenció que todos los pacientes tenían restricción de alguna de las dos cadenas ligeras, la restricción más frecuente fue de la cadena ligera kappa, que estuvo presente en 72% de los casos.

La citomorfología del estudio mostró que 64% de los aspirados de médula ósea correspondían a médulas hipercelulares, lo que se relaciona con alta proliferación celular; con respecto a la maduración celular, predominaron plasmocitos maduros, indicativo de una enfermedad menos agresiva en comparación con los casos de morfología de células plasmáticas inmaduras (proplasmocitos, y plasmablastos), estas células se caracterizan por cromatina laxa, con nucléolos y gran tamaño.³⁸ Estudios publicados en Francia y Bélgica indican que aproximadamente 14% de los pacientes al momento del diagnóstico tenían en su totalidad células inmaduras (plasmoblastos) y que aproximadamente 20-50% de los pacientes pueden tener proplasmocitos.³⁸ En nuestro estudio se obtuvo que 68% de los pacientes al momento del diagnóstico tenían algún porcentaje de células plasmáticas inmaduras o con maduración intermedia, además, se evidenció la existencia de células de morfología pequeña a mediana en 84% de los pacientes; también se observó que la mayor parte de los aspirados no evidenció plasmocitos con inclusiones intracelulares, pero sí con aumento de tamaño, bordes citoplasmáticos irregulares y basofilia citoplasmática.

En este estudio se realizó una exploración de pronóstico basada en los resultados obtenidos y en la comparación de estos valores con otros estudios en los que se hizo seguimiento a los pacientes para determinar la supervivencia de los individuos afectados por mieloma múltiple.

La evaluación en conjunto de los marcadores CD28 y CD117 mostró que los valores de calcio y hemoglobina variaban según la expresión positiva o negativa de uno o ambos marcadores, por ejemplo, se vio que la mediana de calcio fue menor cuando se observó por citometría de flujo la combinación de CD28- y CD117+ con valor de 8.8 mg/dL y para la hemoglobina la mediana fue de 11.1 g/dL, ambos valores cercanos a lo fisiológicamente normal; estudios previos reportan que la expresión de CD117+ se relaciona con buen pronóstico al actuar como molécula de adhesión, favoreciendo el anclaje de las células plasmáticas a nichos medulares y evitando así enfermedad extramedular, mientras que su negatividad se relaciona con concentraciones bajas de hemoglobina.^{39,40} La expresión positiva de CD28 se relaciona con pronóstico desfavorable y actividad proliferativa alta. Gema y su grupo en 2008 obtuvieron un valor significativo ($p = 0.0001$), lo que evidenció que la positividad de CD28 se relacionó con hiper celularidad en la médula ósea evaluada por citomorfología, como la evidenciada en este estudio, donde los valores más elevados de células maduras e inmaduras se observaron en la combinación de CD28+ y CD117-.³⁹

La ausencia de expresión de CD81- y CD28- se asoció con mediana de concentración de hemoglobina de 12 g/dL, mientras que los valores de hemoglobina se vieron disminuidos con mediana de 9.7 g/dL, para la expresión de CD28- y CD81+ este dato se correlaciona con los resultados obtenidos por Paiva y colaboradores en 2012, en los que se describió que los pacientes CD81+ tuvieron un tiempo de progresión a la enfermedad sintomática más corto que los pacientes con CD81-.³⁶ En este estudio también se observó que las concentraciones de β -2 microglobulina estuvieron aumentadas y las de albúmina disminuidas, lo que refleja mayor proliferación celular y aumento del daño renal.²⁸ La existencia de CD28+ y CD81+ evidenció

que los valores del calcio y creatinina se vieron aumentados, lo que indica pronóstico adverso para los individuos que mostraron este último perfil de fenotipo por citometría de flujo.¹⁸

El CD56 es una molécula relacionada con el nicho de localización de las células plasmáticas; de hecho, CD56 es una molécula de adhesión entre las células plasmáticas, y entre éstas y los osteoblastos, esta molécula suele expresarse en la mayoría de los pacientes con mieloma múltiple, con porcentajes de 70 a 78% de los casos aproximadamente, y su deficiencia puede relacionarse con una enfermedad agresiva.⁴¹⁻⁴⁴ En este estudio se observó que cuando estuvieron presentes CD56+ y CD28+ el valor de la hemoglobina en su mediana fue de 8.6 g/dL, lo que evidencia un valor bajo de este parámetro hemático, esta misma tendencia se ha reportado en varios estudios, aunque no se ha encontrado un valor p estadísticamente significativo para decir que cuando CD56+ es positivo, los valores de hemoglobina están disminuidos, pero se ha encontrado evidencia de que la negatividad para CD56 se relaciona con enfermedad más extramedular y, por ende, con un pronóstico más adverso; aunado a lo anterior, se ha observado que existe aumento de los valores de la creatinina y de las concentraciones de β -2 microglobulina, lo que es más frecuente en los casos de mieloma múltiple negativos para CD56,⁴¹ tal como se observó en el estudio con valores de β -2 microglobulina de 482 mg/dL y de creatinina 1.63 mg/dL; asimismo, este estudio evidenció que la positividad para CD56 se relacionó con hiper celularidad y mayor porcentaje de células plasmáticas en el aspirado de médula ósea; aunque no se obtuvo un valor p significativo ($p = 0.09$). Estudios similares, con un número alto de pacientes, encontraron que la positividad de CD56 se relaciona con una enfermedad más medular y CD56- con una enfermedad más extramedular, con valores más bajos de células plasmáticas en la médula ósea.^{32,41} En

este estudio se observó que hubo valores p estadísticamente significativos en combinación con estos dos marcadores de citometría de flujo, los valores de albúmina fueron menores cuando CD28 y CD56 fueron positivos y el tamaño celular era menor cuando estaba positivo CD56 y negativo CD28.

En presencia de CD56- y CD81- la mediana de hemoglobina fue de 13.55 g/dL, lo que puede estar relacionado con la negatividad de CD56, porque este marcador, al estar negativo, refleja mayor enfermedad extramedular, lo que podría verse en menor afectación medular en el mieloma múltiple.⁴⁵ Asimismo, la positividad para estos dos marcadores mostró que las concentraciones de albúmina eran significativamente más bajas que las vistas en las restantes combinaciones de ambos marcadores con mediana de 2.9 g/dL ($p = 0.03$), lo que puede ser reflejo de la positividad de CD81, porque se ha informado que los pacientes con mieloma múltiple que albergan células plasmáticas, con expresión de CD81+, tuvieron menor supervivencia y progresión más rápida de la enfermedad, por el contrario, las concentraciones altas de albúmina se consideran un factor de buen pronóstico.^{45,46} La existencia de CD56 y CD81 en el estudio se relacionó de forma significativa con aspirados de médula ósea hiper celulares.

Sin embargo, cuando se han realizados estudios en los que solo se ha observado el comportamiento de la enfermedad en presencia de CD56-, sin correlacionarlo con otros marcadores, se han observado enfermedades más agresivas y con menor tiempo de supervivencia.³⁷

La mediana de β -2 microglobulina de los pacientes mayores de 65 años fue estadísticamente diferente a la de los menores de 65 años, lo que indica que los pacientes con edades superiores a 65 años tienen pronóstico menos favorable y supervivencia más reducida.⁴⁷

De forma individual, la exploración pronóstica del CD56 con la citomorfología mostró que su positividad se asoció con hiper celularidad de la médula ósea, lo que destaca que esta molécula, al estar presente, se vincula con mayor adhesión celular a la médula ósea,⁴¹ aunque no se ha encontrado evidencia de la relación de este antígeno con la morfología celular, con excepción de mayor tendencia a estar ausente en células de morfología inmadura.⁴⁵

CONCLUSIONES

La caracterización de los pacientes incluidos en el estudio es muy similar a la reportada. La enfermedad es más prevalente en hombres que en mujeres y las personas más afectadas son las que se encuentran en la séptima década de vida. Los parámetros de laboratorio más afectados son las concentraciones de hemoglobina y de β -2 microglobulina, debido a que más de 70% de los pacientes tenían ambos valores afectados en relación con los valores biológicos de referencia.

La caracterización citomorfológica mostró que gran parte de los aspirados eran hiper celulares y en su mayor parte la morfología correspondía a células plasmáticas maduras.

La expresión de CD56 evidenció tener mayor correlación sobre los valores de hemoglobina, β -2 microglobulina y albúmina que el resto de los marcadores analizados en el estudio, además de asociarse de forma estadísticamente significativa con parámetros de citomorfología.

Cuando se realizó la exploración del pronóstico mediante la agrupación de los antígenos por citometría de flujo, se evidenció que los resultados obtenidos eran muy similares a los expuestos por otros autores y que la expresión de CD28, CD81 y la negatividad de CD117 se relacionaron con una enfermedad más agresiva.

La principal limitación del estudio fue el número de pacientes incluidos, un total de 25, este tamaño de muestra influyó en el análisis estadístico, porque los valores *p*, en la mayor parte de las pruebas realizadas, no dieron valores estadísticamente significativos debido a la falta de potencia estadística, lo que demuestra la necesidad de aumentar el número de pacientes analizados en futuros estudios.

Consideraciones éticas

Se tendrá en cuenta la Resolución 008430 del 4 de octubre de 1993 del Ministerio de Salud de Colombia, en la investigación con seres humanos, se considera una investigación sin riesgo para el participante. Se tendrán en cuenta el principio de justicia en la selección de los participantes con los criterios de inclusión que serán pacientes con mieloma múltiple *de novo*. En este estudio se le garantiza a la institución y a los participantes confidencialidad y completo anonimato de los datos del participante.

Los investigadores declaran no tener conflicto de interés.

REFERENCIAS

1. O'Donnell E, Cottini NR F, Anderson. Williams Hematology. 9th ed. McGraw-Hill Education. New York USA, 2016;1733-72.
2. San Miguel J. Multiple myeloma. Postgraduate Haematology. 6th ed. Wiley Blackwell, 2011;577-98.
3. McKenna RW, Kyle RA, Khuel WM, et al. Plasma cell neoplasms. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. 4th ed. International Agency for Research on Cancer, Lyon France, 2017;241-53.
4. GLOBOCAN 2018. World Health Organization (WHO). Fecha de consulta 01 de noviembre de 2018 11:37 am. Disponible en URL: http://globocan.iarc.fr/Pages/burden_sel.aspx.
5. Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A, et al.: International myeloma working group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *Lancet Oncol* 2014;15:e538-48. doi: 10.1016/S1470-2045(14)70442-5.
6. Weiss BM, Abadie J, Verma P, Howard RS, Kuehl WM. A monoclonal gammopathy precedes multiple myeloma in most patients. *Clin Trials and Obs* 2009;113(22):5418-22. doi: 10.1182/blood-2008-12-195008.
7. Soderberg KC, Kaprio J, Verkasalo PK, et al: Overweight, obesity and risk of haematological malignancies: A cohort study of Swedish and Finnish twins. *Eur J Cancer* 2009;45:1232-1238. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2008.11.004>.
8. Davies FE, Avet-Loiseau H BP. Epidemiology, etiology and molecular pathogenesis. *Remedica*, London, 2010.
9. Morgan GJ, Davies FE LM. Myeloma aetiology and epidemiology. *Biomed Pharmacother* 2002;56:226-34. DOI: 10.1016/S0753-3322(02)00194-4.
10. Blade J, Kyle RA, Griep PR. Presenting features and prognosis in 72 patients with multiple myeloma who were younger than 40 years. *Br J Haematol* 1996;93:345-351. DOI: 10.1046/j.1365-2141.1996.5191061.x.
11. Solovev MV, et al. Epidemiology and clinical characteristics of patients with multiple myeloma. results of a prospective multicenter study in Russian Federation. *Blood* 2015; 126(23):4248. <https://doi.org/10.1182/blood.V126.23.4248.4248>.
12. Segovia J, et al. Mieloma múltiple en el Hospital Universitario Fundación Santa Fe de Bogotá (1983-2006). *Acta Méd Colomb* 2008;33(4):276-281.
13. Ferreira K, et al. Clinical characterization and survival of patients with multiple myeloma in a state of northeast Brazilian. *Revista Cubana de Hematología, Inmunol y Hemoter* 2017;33(2):1-9.
14. Aguilar W. Aspectos epidemiológicos, clínicos y laboratoriales en pacientes con mieloma múltiple en el servicio de hematología del hospital materno infantil de la caja nacional de salud, periodo marzo 2012-febrero 2013. *Rev Med La Paz* 2016;22(2):36-41.
15. Sawyer JR. The prognostic significance of cytogenetics and molecular profiling in multiple myeloma. *Cancer Genet* 2011;204(1):3-12. doi: 10.1016/j.cancergencyto.2010.11.002.
16. Wojciech Gorczyca. Plasma cell neoplasms. In: *Atlas of Differential Diagnosis in Neoplastic Hematopathology*. 3rd ed. 2014;359-81.
17. Amor A. Discrasias de células plasmáticas. *Gammopatías monoclonales. mieloma múltiple*. Pregrado de Hematología. 4a ed. 2017;417-41.
18. Oyaert M, et al. Use of multiparameter flow cytometry in multiple myeloma and other plasma cell neoplasms. *Belg J Hematol* 2015;6(2):46-53.
19. Seili-Bekafigo I, et al. Myeloma cell morphology and morphometry in correlation with clinical stages and survival. *Diagn Cytopathol* 2013;41(11):947-954.
20. Mateo G, San Miguel JF, Orfao A. Immunophenotyping of plasma cells in multiple myeloma. *Methods Mol Med* 2005;113:5-24. DOI: 10.1385/1-59259-916-8:5.
21. Kyle R, et al. Review of 1027 patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Mayo Clin Proc* 2003;78:21-33. DOI: 10.4065/78.1.21

22. Nikhil C, Munshi, Sundar Jagannath. Plasma cell neoplasms. Hematology basic principles and practice. Philadelphia: Elsevier, 2013;1303-1337.
23. McKenna RW, Kroft SH, Linden MA. Plasma cell neoplasms. Hematopathology 2nd ed. Philadelphia: Elsevier, 2015;473-496.
24. Hernández M, García J, Raya Sánchez M, Moraleda Jiménez J. Anemia concepto, clínica y clasificación. Pregrado de hematología. 4^a ed. Madrid: Luzan S, 2017;35-55.
25. Dominiczak MH, Fraser WD. Metabolismo del hueso y homeostasis del calcio. Bioquímica Médica. 4a ed. 2014;343-352.
26. Chesi M, Leif Bergsagel P. Pathogenesis of multiple myeloma. In: Multiple myeloma diagnosis and treatment. New York: Springer, 2014;35-46.
27. Gazapo E, Gazapo R, Caturla A. Utilidad clínica de la determinación de β -2 microglobulina. Med Clin (Barc) 1996;106:751-755.
28. Vivek R, Greipp P. Staging of multiple myeloma. Multiple myeloma diagnosis and treatment. Nueva York: Springer, 2014;47-53.
29. Robert A, Rajkumar S. Criteria for diagnosis and response. Multiple myeloma diagnosis and treatment. Rochester: Springer, 2014;1-15.
30. Guo J, Su J, He Q, Li X, Zhao Y, Gu S, Fei C, Chang C, et al. The prognostic impact of multiparameter flow cytometry immunophenotyping and cytogenetic aberrancies in patients with multiple myeloma. Hematology. 2016 Apr;21(3):152-61. doi: 10.1179/1607845415Y0000000010.
31. Lin P, Owens R, Tricot G, Wilson C. Flow cytometric immunophenotypic analysis of 306 cases of multiple myeloma. Am J Clin Pathol 2004;121:482-488. DOI: 10.1309/74R4-TB90-BUWH-27JX.
32. Bataille R, Jégou G, Robillard N, Barrille-Nion S, Harousseau J, Moreau P, Amiot M, Pellat-DC. The phenotype of normal, reactive and malignant plasma cells. Identification of "many and multiple myelomas" and of new targets for myeloma therapy. Haematologica 2006;91(9):1234-40.
33. Gorczyca W. Plasma cell neoplasms. atlas of differential diagnosis in neoplastic hematopathology. 3rd ed. Boca Raton: CRC Press, 2014;359-381.
34. Raja K, Kovorova L, Hajek R. Review of phenotypic markers used in flow cytometry analysis of MGUS and MM, and applicability of flow cytometry in other plasma cells disorders. Br J Haematol 2010;149:334-351. doi: 10.1111/j.1365-2141.2010.08121.x.
35. Reyes N, et al. Citometría de flujo en el estudio de discrasias de células plasmáticas. Rev Hematol Mex 2011;12(2):90-98.
36. Paiva B. et al. Clinical significance of CD81 expression by clonal plasma cells in high-risk smoldering and symptomatic multiple myeloma patients. Leukemia 2012;26:1862-1869. doi: 10.1038/leu.2012.42. Epub 2012 Feb 15.
37. Arana P, et al. Prognostic value of antigen expression in multiple myeloma: a PETHEMA/GEM study on 1265 patients enrolled in four consecutive clinical trials. Leukemia 2018 Apr;32(4):971-978. doi: 10.1038/leu.2017.320.
38. Ribourtout B, Zandecki M. Plasma cell morphology in multiple myeloma and related disorders. Morphologie 2015;99(325):38-62. doi: 10.1016/j.morpho.2015.02.001.
39. Gema M, et al. Prognostic value of immunophenotyping in multiple myeloma: A study by the PETHEMA/GEM cooperative study groups on patients uniformly treated with high-dose therapy. J Clin Oncol 2008;26: 2737-2744. doi: 10.1200/JCO.2007.15.4120.
40. Schmidt-Hiebe M. CD117 expression in gammopathies is associated with an altered maturation of the myeloid and lymphoid hematopoietic cell compartments and favorable disease features. Haematologica 2011;96(2):328-332. doi: 10.3324/haematol.2010.031872.
41. Sahara N, Takeshita A. Prognostic significance of surface markers expressed in multiple myeloma: CD56 and other antigens. Leuk Lymphoma 2004;45:61-65. DOI: 10.1080/1042819031000149377.
42. Kraj M, et al. Clinicopathological correlates of plasma cell CD56 (NCAM) expression in multiple myeloma. Leuk Lymphoma 2008;49:298-305. doi: 10.1080/10428190701760532.
43. Chang H, Samiee S, Yi QL. Prognostic relevance of CD56 expression in multiple myeloma: a study including 107 cases treated with high-dose melphalan-based chemotherapy and autologous stem cell transplant. Leuk Lymphoma 2006;47: 43-47. DOI: 10.1080/10428190500272549.
44. Harrington AM, Hari P, Kroft SH. Utility of CD56 immunohistochemical studies in follow-up of plasma cell myeloma. Am J Clin Pathol 2009;132:60-66. doi: 10.1309/AJCP0P7TQ3VHHKPC.
45. Sahara N, Takeshita A, Shigeno K, Fujisawa S, Takeshita K, Naito K, Ihara M, Ono T, Tamashima S, Nara K, Ohnishi K, Ohno R. Clinicopathological and prognostic characteristics of CD56-negative multiple myeloma. Br J Haematol 2002;117:882-885. DOI: 10.1046/j.1365-2141.2002.03513.x.
46. Chen J, Neng Hsu S, Chuan Huang T, Ying Wu Y, Lin C, Ying Chang P, Chin Chen Y, Liang Ho C. Prognostic significance of initial serum albumin and 24 hour daily protein excretion before treatment in multiple myeloma. PLoS One 2015 Jun 8;10(6):e0128905. DOI:10.1371/journal.pone.0128905.
47. Diem H, Fateh-Moghadam A, Lamerz R. Prognostic factors in multiple myeloma: role of β 2-microglobulin and thymidine kinase. Clin Invest 1993;71:918-923. https://doi.org/10.1007/BF00185604.

Prevalencia de mieloma múltiple en un hospital nacional de referencia de la Ciudad de México de 2011 a 2016

Prevalence of multiple myeloma in a national hospital of reference of Mexico City from 2011 to 2016.

Tania Lizbeth Martínez-Cornejo,¹ Jessica Nájera-Martínez,³ Carmen Gabriela Torres-Alarcón,⁴ Arturo Iván Hernández-Bueno,² Carolina García-Castillo,⁵ Álvaro Campos-Cortés,³ Ángel Carrillo-Jurado,³ María Concepción Ruiz-Martínez⁶

Resumen

ANTECEDENTES: El mieloma múltiple es una neoplasia maligna, caracterizada por la proliferación de células plasmáticas en la médula ósea, representa aproximadamente 10% de las neoplasias malignas.

OBJETIVO: Conocer la prevalencia del mieloma múltiple en un hospital de tercer nivel de la Ciudad de México.

MATERIAL Y MÉTODO: Estudio retrospectivo efectuado de 2011 a 2016 en pacientes con diagnóstico de mieloma múltiple.

RESULTADOS: Durante el estudio ingresaron 93 nuevos casos en un periodo de 6 años, el número de casos nuevos varió entre 12 y 18 por año, con promedio de edad de 63.06 ± 10.3 ; el grupo de mayor afectación fue el de 54 a 73 años, con 73% de los casos; fue más frecuente en hombres con 64.5%. No hubo diferencias estadísticamente significativas en los estudios paraclínicos al diagnóstico entre uno y otro género. El 75.3% tuvo anemia, los hombres fueron los más afectados.

CONCLUSIONES: La prevalencia de mieloma múltiple en el Servicio de Hematología de un hospital de tercer nivel de atención fue de 8.5%. La prevalencia de mieloma múltiple en este hospital es de 33.4 por cada 100,000 pacientes atendidos y de 2.13 por cada 100,000 derechohabientes.

PALABRAS CLAVE: Mieloma múltiple; prevalencia; osteopenia.

Abstract

BACKGROUND: Multiple myeloma is a malignant neoplasia characterized by uncontrolled proliferation and accumulation of plasma cells in the bone marrow, associated with production of a monoclonal protein. It accounts for around 10% of all haematological malignant neoplasias.

OBJECTIVE: To know the prevalence of multiple myeloma in a third level hospital in Mexico City.

MATERIAL AND METHOD: An observational, descriptive, retrospective, crosscut study was conducted from 2011 to 2016, in patients with diagnosis of multiple myeloma.

RESULTS: In the 6-year study, 93 new cases were registered. The number of new cases ranged between 12 and 18 per year, with a mean age of 63.06 ± 10.3 ; the most affected group was that of 54 to 73 years old, who made up 73% of all cases. The disease was more frequent in men (64.5%) than in women. No statistically significant differences were found in paraclinical studies at diagnosis between males and females. Anemia was present in 75.3% of cases, with men being more affected than women.

CONCLUSIONS: Prevalence of multiple myeloma in the haematology service of a third-level hospital was of 8.5%. Prevalence in this hospital is 33.4 per each 100,000 patients seen and 2.13 per each 100,000 rightful claimants.

KEYWORDS: Multiple myeloma; Prevalence; Osteopenia.

¹ Servicio de Hematología y Banco de Sangre.

² Servicio de Ginecología y Obstetricia. Hospital General de Especialidades Médicas de Mérida, Yucatán, México.

³ Servicio de Hematología.

⁴ Banco de Sangre.

⁵ Jefa del Servicio de Inmuno-Hematología y Nefrología. Hospital Central Militar, Ciudad de México.

⁶ Servicio de Hematología y Banco de Sangre, Hospital Militar Regional de Especialidades Médicas, Mazatlán, Sinaloa, México.

Recibido: 8 de julio 2019

Aceptado: 3 de octubre 2019

Correspondencia

Tania Lizbeth Martínez Cornejo
campabu@hotmail.com

Este artículo debe citarse como

Martínez-Cornejo TL, Nájera-Martínez J, Torres-Alarcón CG, Hernández-Bueno AI y col. Prevalencia de mieloma múltiple en un hospital nacional de referencia de la Ciudad de México de 2011 a 2016. Hematol Mex. 2020 enero-marzo;21(1):32-40. https://doi.org/10.24245/rev_hematol.v21i1.2977

ANTECEDENTES

El mieloma múltiple es una enfermedad neoplásica que afecta a la población adulta, se caracteriza por infiltración en la médula ósea y otros tejidos de células malignas originadas de linfocitos B, se asocia con morbilidad significativa debido a la destrucción final de órganos.¹ La denominación “múltiple” es porque en la mayoría de los pacientes la enfermedad muestra focos en varias partes del esqueleto, que evidencian alteración de la estructura ósea, se distingue principalmente por anemia, hipercalcemia, insuficiencia renal y lesiones óseas. El mieloma tiene incidencia mundial anual de 3 a 4 casos por cada 100,000 habitantes y mediana de edad al diagnóstico aproximada de 62 años.² Tiene gran variabilidad geográfica, la principal incidencia referida es en población caucásica occidental de 4-5 casos por 100,000 habitantes, en el Reino Unido es de 9 casos por 100,000 habitantes y las cifras mayores de 8-10 casos corresponden a población afroamericana. En población asiática es menos frecuente, 1-2 casos por 100,000 habitantes/año. La incidencia aumenta progresivamente con la edad alcanzando un pico entre 50 y 70 años, su manifestación antes de los 35 años es poco frecuente. Existe mayor número de casos entre los grupos étnicos afrocaribeños, en comparación con los caucásicos, japoneses e hispanos. De acuerdo con los datos del GLOBOCAN 2012, en México el mieloma múltiple ocupa el lugar 23 entre los cánceres más frecuentes, con prevalencia en ambos sexos estimada de 2.9 por cada 100,000 habitantes.^{3,4}

Esta frecuencia se ve afectada por el sexo, es más prevalente en el sexo masculino con 3.20 por cada 100,000 habitantes en comparación con las mujeres: 2.62 por cada 100,000 habitantes. En Latinoamérica, México ocupa el cuarto lugar en incidencia y prevalencia con base en los datos de GLOBOCAN 2012.³ Reportes del poder legislativo federal afirman que en México el mieloma

múltiple se diagnostica en 2,500 nuevos casos al año, lo que coloca al país en el primer lugar de casos registrados en América Latina con frecuencia de 1.3 casos por 100,000 habitantes.⁵

El mieloma múltiple es una enfermedad multifactorial, resultado de la interacción entre diversos factores ambientales; algunos estudios han demostrado predisposición genética implicada en la carcinogénesis. La evolución del mieloma múltiple es un proceso complejo que consiste en diversos pasos que implican cambios genéticos tempranos y tardíos en la célula B tumoral, así como condiciones selectivas que favorecen un microambiente óptimo en la médula ósea para que sucedan tales cambios. En la patogénesis se incluye la gammapatía monoclonal de significado indeterminado (GMSI) y la progresión a mieloma múltiple asintomático, esto se ha relacionado con translocaciones que afectan el locus de la cadena pesada de inmunoglobulina, ocasionando inicio y mantenimiento del clon proliferativo, lo que se acompaña de otras alteraciones cromosómicas y desregulación de genes, especialmente de las ciclinas D1, D2 o D3, llegando a constituir una clasificación de pronóstico, en la que el perfil genético juega un papel importante. Adicional a la inestabilidad genética se suman eventos, como la mutación de RAS, metilación de p16, alteraciones del oncogén MYC, translocaciones secundarias, mutación de p53 y alteraciones del microambiente, tales como inducción de angiogénesis, supresión de inmunidad, aumento de IL-6 y VEGF, aumento del receptor del activador del factor nuclear KB ligando (RANKL) y disminución de osteoprotegerina.^{6,7}

Una de las características principales de la fisiopatología del mieloma es la acumulación anormal de células dentro de la médula ósea, produciendo alteración de la función normal, provocando la aparición de anemia, disminución del número de leucocitos o plaquetas (o ambas),

destrucción e invasión del hueso que rodea la cavidad de la médula ósea (lesiones líticas óseas múltiples). Se acompaña de producción, por parte de las células del mieloma, de una proteína monoclonal (componente monoclonal o pico M) que es liberada a la sangre, orina o ambas, y disminución de la función inmunológica normal, que se traduce en concentraciones disminuidas de las inmunoglobulinas normales con susceptibilidad aumentada a las infecciones.⁸

La manifestación clínica suele ser poco característica. Los pacientes pueden tener debilidad, náuseas y pérdida de peso, síntomas generales que dificultan en la mayoría de los casos el diagnóstico temprano.⁹ Los criterios diagnósticos de mieloma múltiple incluyen: 1) proteína monoclonal sérica, urinaria o ambas, 2) células plasmáticas monoclonales en médula ósea (10%) o plasmocitoma, 3) daño a órgano o tejido blanco (el criterio más importante para el diagnóstico es el daño a órgano blanco). Los factores de pronóstico del mieloma múltiple son muy heterogéneos, por tanto, su curso tiene gran variabilidad; actualmente dos sistemas de clasificación de pronóstico son de gran importancia en el paciente, el primero creado en 1975 por Durie-Salmon, basado en la carga tumoral estimada; en la actualidad este sistema sigue utilizándose, divide a los enfermos en tres estadios que se basan en la carga tumoral existente respecto a la proteína monoclonal en suero, orina o ambas, así como en el grado de la afectación ósea y renal.¹⁰

El avance tecnológico ha generado nuevos parámetros con significado pronóstico, como la beta 2-microglobulina, índices de actividad proliferativa de las células plasmáticas, deshidrogenasa láctica (DHL), proteína C reactiva (PCR), así como alteraciones citogenéticas.¹¹ En 2005 expertos internacionales desarrollaron un nuevo sistema de clasificación (*International Staging System*, ISS).¹¹

El tratamiento del mieloma múltiple tiene por objeto reducir el daño a los órganos y mejorar la calidad de vida del paciente reduciendo el dolor. En la actualidad no existe un tratamiento curativo; sin embargo, el tratamiento ha evolucionado en las últimas dos décadas mejorando la supervivencia del paciente con esta enfermedad.¹² El estado funcional del paciente se evalúa por la escala *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG), la escala va desde 0 a 5 en que 0 corresponde a perfecta salud y 5 a paciente muerto. El objetivo principal de este estudio fue conocer la prevalencia del mieloma múltiple en un hospital de la Ciudad de México de tercer nivel.

MATERIAL Y MÉTODO

Estudio observacional, descriptivo, retrospectivo y transversal, realizado en el servicio de Inmunohematología del Hospital Central Militar de la Ciudad de México, revisando datos de pacientes que fueron diagnosticados con mieloma múltiple en el periodo comprendido de enero de 2011 a diciembre de 2015, mediante una hoja de recolección de datos.

Para las variables cuantitativas, se calcularon medidas de tendencia central (media, moda y mediana), así como de dispersión (desviación estándar). Para las variables cualitativas se expresaron las frecuencias en porcentajes, la determinación de la prevalencia se realizó por medio de la prevalencia puntual.

RESULTADOS

Se atendieron 97 casos de pacientes con diagnóstico confirmado de mieloma múltiple. Se eliminaron 4 casos que correspondían a pacientes civiles, quedando la muestra conformada por 93 pacientes. El lugar de origen fue Veracruz en 19.4% (18 pacientes), seguidos de la Ciudad de México con 11.8% (11 pacientes), el Estado de México con 8.6% (8 pacientes), Oaxaca con

7.5% (7 pacientes) y Guanajuato con 6.5% (6 pacientes; **Cuadro 1**). La edad promedio de los pacientes fue de 63.06 ± 10.3 años, con intervalo de edad de 44 años (39-83), el número de pacientes menores a 50 años fue de 11.8% (**Figura 1**).

El sexo masculino tuvo promedio de edad de 63.28 ± 10.8 años vs el sexo femenino 62.67 ± 9.6 años, sin diferencia en la edad con

Cuadro 1. Datos demográficos y geográficos de los pacientes

Variable	N = 93
Edad (años)	63.06 ± 10.3
Edad por género	
Masculino	63.28 ± 10.8
Femenino	62.6 ± 9.6
Género (%)	
Masculino	36
Femenino	64
Estado de origen (%)	
Veracruz	14.4
Ciudad de México	11.8
Estado de México	8.6
Oaxaca	7.5
Otros	57.7

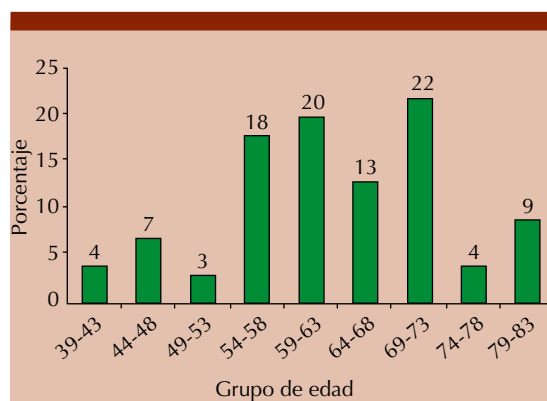


Figura 1. Distribución por edad de los pacientes.

respecto al sexo. El 76.3% de los pacientes ($n = 71$) tenía antecedente de alguna comorbilidad, la nefropatía ocurrió en mayor proporción ocupando 22.6% ($n = 21$), seguida de la hipertensión arterial con 19.4% ($n = 8$) y la diabetes mellitus con 16.1% (**Figura 2**).

El antecedente de exposición a mielotóxicos se observó en 38.7% ($n = 36$), de los que la exposición a pesticidas y fertilizantes fue la más documentada con 12.9%.

El 49.5% de los pacientes ($n = 46$) tenían índice de masa corporal de 18-25 kg/m^2 ; 45.7% ($n = 42$) y estadio III A, correspondiente a carga tumoral de más de $1.2 \text{ células} \times 10^{12}/\text{m}^2$ con creatinina menor a 2 mg/dL . El segundo lugar lo ocupó el estadio IIB con 41.3% ($n = 38$), correspondiente a una carga tumoral de 0.6 a $1.2 \text{ células} \times 10^{12}/\text{m}^2$ con creatinina mayor a 2 mg/dL . El estadio Durie-Salmon no se asoció con el sexo ni con el grupo de edad, 5.4% tenía clasificación IA, correspondiente a casos indolentes. Con respecto a la clasificación ECOG, este dato se obtuvo de

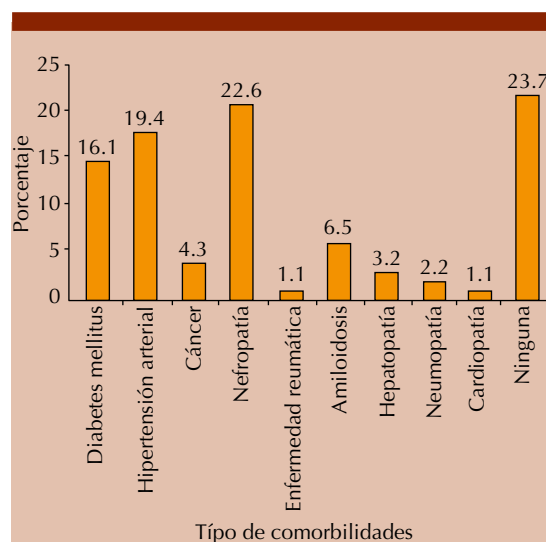


Figura 2. Antecedentes de comorbilidad.

87 pacientes. El 47.1% de los pacientes (n = 41) tenía ECOG-2, que corresponde a una persona sintomática con menos de 50% del día en la cama. Las clasificaciones 4 y 5 no se documentaron. La clasificación ECOG-1 se observó en 16.1% (n = 14). **Figura 1**

No se encontraron diferencias entre la clasificación ECOG y el sexo ni el grupo de edad. La existencia de lesiones líticas ocurrió en 88.2% de los pacientes (n = 82) y el plasmocitoma en 41.9% (n = 39). El 75.3% (70 pacientes) tenía anemia, este dato se categorizó por sexo de acuerdo con la clasificación de la OMS, sin haber alguna diferencia estadística en esta variable. La clasificación ISS basada en las concentraciones de B2-microglobulina/albumina se obtuvo en solo 13% de los sujetos.

Se registraron los datos de estudios de laboratorio al diagnóstico, como hemoglobina, que tuvo valores mínimos de 4 a 16.4 g/dL con promedio de 9.8 ± 2.9 g/dL. El 75.3% de los pacientes (n = 70) tenía anemia, este dato se categorizó por sexo de acuerdo con la clasificación de la OMS, sin haber diferencias.

Los valores de calcio tuvieron un promedio de 9.91 ± 2.11 mg/dL, estos valores se recodificaron en presencia de hipercalcemia, definida como concentraciones de calcio sérico mayores de 11 mg/dL, la frecuencia reportada fue de 23.7% (**Cuadro 2**).

En caso del cariotipo, este estudio solo se realizó en 9 pacientes; en 3 casos se reportó sin crecimiento, 4 con resultado normal y 2 casos con alteraciones de las que destacó uno con monosomía del 22 y un caso 45XY y deleción (13.14). El inmunofenotipo se reportó en 3 pacientes de los que en dos casos el resultado fue normal y en un caso se detectó monoclonal correspondiente a IgA.

En cuanto al tipo de inmunoglobulinas que mostraron los pacientes, este dato estuvo presente en 93.5% (n = 87) de los que la IgG se observó en 58.6% (n = 51), seguido de la IgA con 26.4% (23 pacientes) y el no secretor en 14.9%.

El número de casos nuevos en el periodo de estudio fue de 93 casos, de manera anual el número de caso varió entre 12 y 18 casos por año, con promedio de 15.5 casos por año. La prevalencia que se calculó fue de tipo puntual, es decir, del número de casos entre en total de la población en un tiempo determinado. Los datos fueron proporcionados en la sección de bioestadística del archivo clínico en los años que incluyó el periodo de estudio (2011-2016). En el periodo 2011 a 2016 se atendieron 1086 pacientes de primera vez y se obtuvieron 93 casos de mieloma múltiple, por lo que la prevalencia fue de 8.5% (**Figura 3**).

Los datos de tratamiento no se encontraron en un paciente. El esquema mayormente prescrito fue

Cuadro 2. Datos bioquímicos analizados

Variable	Todos (n = 93)	Hombres (n = 60)	Mujeres (n = 33)	Valor de p
Hemoglobina (mg/dL)	9.8 ± 2.9	10.19 ± 3	9.10 ± 2.61	0.83
Creatinina (mg/dL)	3.25 ± 4.5	2.9 ± 4.24	3.90 ± 5.13	0.318
TFG (mL/min)	54.42 ± 46	55.71 ± 46.4	46.66 ± 45.36	0.37
β 2-microglobulina	$7.24 \pm 8.56^\dagger$	$4.82 \pm 3.75^\dagger$	$14.52 \pm 17.37^\ddagger$	0.182
Albumina (g/dL)	3.14 ± 0.75	3.22 ± 0.69	2.99 ± 0.84	0.161
Calcio sérico (mg/dL)	9.91 ± 2.11	9.64 ± 1.75	10.42 ± 2.61	0.92

TFG: tasa de filtración glomerular.

‡ Seis pacientes con la prueba. † Seis pacientes con la prueba. # Dos pacientes con la prueba.

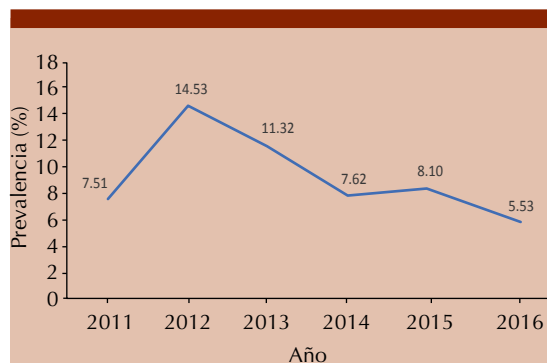


Figura 3. Prevalencia de mieloma múltiple.

bortezomib, talidomida, dexametasona, ácido zoledrónico (BTDZ) en 57% de los pacientes. Otro esquema prescrito fue: melfalán, talidomida, dexametasona, ácido zoledrónico (MTDZ) en 20.9% y en tercer lugar lenalidomida, dexametasona, ácido zoledrónico (LDZ) en 12.1%. Como dato adicional se buscó la supervivencia, a la fecha de mayo de 2017 se encontró muerte en 40.9% de los pacientes ($n = 38$) y supervivencia en 31.2% ($n = 29$), mientras que de 27.9% de los casos ($n = 26$) esta información se desconoce.

DISCUSIÓN

En el periodo del estudio se atendieron 93 casos nuevos de mieloma múltiple, 64.5% eran hombres; nuestros resultados son similares a lo descrito en la mayor parte de los artículos de la bibliografía internacional y nacional; sin embargo, difieren de lo publicado por Barrios-Hernández,¹⁴ porque en su muestra de 15 pacientes con mieloma múltiple de la zona sur de Tamaulipas la mayoría de los pacientes era de sexo femenino (57%); sin embargo, sus resultados pueden deberse a un tamaño menor de muestra.

El mieloma es una enfermedad relacionada con la edad, es más frecuente a partir de 60-70

años. De acuerdo con Kumar,¹⁵ es 4.3 veces más frecuente por edad y 2 veces más por ancestros (raza negra). En nuestra muestra el promedio de edad fue de 63.06 ± 10.3 años. El grupo de edad mayormente afectado fue el de 69 a 73 años con 20.4% de los casos y la mayor afectación se observó en el grupo de 54 a 73 años con 73% de los casos, los pacientes de 39 a 49 años representaron 11.8%. La manifestación en pacientes jóvenes menores de 40 años ocurrió en dos casos (2.2%); en la afectación de pacientes menores de 50 años y de menores de 40, los valores reportados en nuestra investigación correspondieron a lo descrito por Bladé¹⁶ en una población estadounidense; el autor reporta que la manifestación esperada en menores de 40 años es de 0.3-2% y en menores de 50 de 12%. La edad de afectación a militares en el activo fue de 47.8 ± 7.3 , los menores de 50 años representaron 11.8%.

El 76.3% de los pacientes tenía una comorbilidad, de la que destacó la enfermedad renal crónica en 21 pacientes, lo que muestra daño a órgano blanco. La enfermedad reumática se manifestó en 1.1%, un valor por debajo de lo esperado de acuerdo con la Guía de Práctica Clínica mexicana, que menciona que existe asociación positiva entre el mieloma y la artritis reumatoide. La hipercalcemia se observó en 23.7% de los pacientes, resultados similares a lo reportado en la Guía de Práctica Clínica mexicana que muestra que la cifra esperada de hipercalcemia es de 18-30% de los pacientes. De estos casos en más de la mitad la hipercalcemia fue grave (> 12.5 mg/dL).

La biometría hemática documentó anemia en 75.3% de los pacientes de manera general al momento del diagnóstico con hemoglobina promedio de 9.8 ± 2.9 g/dL. Al estratificarlos por sexo, los hombres fueron los más afectados porque 45.2% tenía anemia y las mujeres padecieron anemia en 30.1%. Estos datos son

similares a los presentados por Ruíz-Argüelles y su grupo,¹⁷ su muestra abarcó a 66 pacientes con mieloma múltiple en 20 años y la anemia afectó a 75% de las mujeres y a 96% de los hombres; con promedio de hemoglobina de 10.2 g/dL; la anemia en los hombres es más frecuente que en mujeres y los intervalos de promedio de hemoglobina fueron similares. La hipertensión y la nefropatía son las dos comorbilidades que ocurren con mayor proporción en estos pacientes.

Con respecto a los factores de pronóstico, la clasificación de ISS solo estuvo presente en 11 debido a la falta de disponibilidad de la prueba de $\beta 2$ M, este aspecto es una de nuestras áreas de oportunidad porque actualmente la determinación de $\beta 2$ M es imprescindible en todos los pacientes con mieloma múltiple, ya que se considera el factor pronóstico individual más importante. En el estudio citogenético realizado en nueve pacientes solo uno tuvo delección del 13.14. Según lo reportado por Terpos y colaboradores,¹⁸ las anormalidades citogenéticas, como la pérdida del cromosoma 13, se encuentran en más de 50% de los pacientes con mieloma, lo que representa factores que le confieren al paciente un pronóstico adverso, en nuestra investigación no fue posible identificar la frecuencia de estas alteraciones citogenéticas debido a la falta de este estudio en la mayoría de los pacientes.

Según el estadio Durie-Salmon, el estadio clínico III-A representó 45.7%, el estadio IIB 41.3%, el estadio clínico IA, correspondientes a casos indolentes, representó 5.4%. La frecuencia tan alta (88.2%) de lesiones líticas al diagnóstico demuestra la estrecha asociación de las células del mieloma con las células de reabsorción ósea, lo que confirma la teoría de Silvestris,¹⁹ que menciona que las células troncales hematopoyéticas favorecen la osteólisis. Los intervalos esperados al diagnóstico son de 70-80%, por

lo que en nuestra muestra este daño ocurrió en mayor proporción, lo que indica mayor evolución de la enfermedad. Healy²⁰ reportó una frecuencia de lesiones líticas al diagnóstico de 80%, las localizaciones más frecuentes son en el esqueleto axial. En el Hospital Ángeles Pedregal de la Ciudad de México Valencia-Huerta y su grupo²¹ reportaron dos casos con infiltración por mieloma múltiple en regiones inusuales, como la escápula y la rodilla. En Argentina la frecuencia de lesiones líticas al diagnóstico fue de 79% según Contte. Es una realidad que debido a los síntomas generales que manifiestan estos pacientes en muchos casos el diagnóstico es tardío, si bien la mayor parte de las manifestaciones son óseas, cuando éstas sobrevienen la enfermedad ya se encuentra en una etapa más avanzada.²⁰⁻²² El mieloma múltiple tipo IgG tuvo mayor frecuencia (58.6%), seguido por el mieloma no secretor (14.9%).

El mieloma múltiple sigue siendo una enfermedad incurable; sin embargo, de los cuatro pacientes que fueron aptos para trasplante de células troncales hematopoyéticas, dos fueron diagnosticados en 2012, uno en 2013 y el cuarto en 2014, lo que confiere supervivencia de 5, 4 y 3 años, respectivamente. Los estudios epidemiológicos respecto a enfermedades oncohematológicas, como el mieloma múltiple, permiten conocer mejor la incidencia de estos procesos contribuyendo a la mejor aplicación de los medios y conocimientos terapéuticos existentes. Esta investigación se realizó con un enfoque retrospectivo en el que muchos datos no estuvieron disponibles en los expedientes, ya sea físico o electrónico. La prevalencia de periodo en el servicio de hematología de un hospital de tercer nivel de atención es de 8.5%. La prevalencia más alta en el servicio de hematología ocurrió en 2012 (14.5%), la prevalencia general fue de 8.5% y estos datos son superiores a lo descrito en las Guías Mexicanas de Mieloma Múltiple (4.2 a 7.7%); sin embargo, la prevalencia descrita en la

bibliografía mexicana corresponde a la experiencia de un solo centro. La prevalencia más alta en el Hospital Central Militar se observó en 2013 con 43.4 por 100,000 pacientes atendidos, en ese año también se registró la mayor prevalencia de mieloma en la SEDENA con 2.52 por 100,000 derechohabientes; los resultados muestran similitud con lo descrito en GLOBOCAN 2012 sin mostrar aumento en su prevalencia en el periodo de estudio.

Este estudio tuvo limitaciones respecto a la interpretación de los resultados y observaciones de un estudio epidemiológico de una enfermedad tan heterogénea como es el mieloma múltiple; sin embargo, los resultados pueden ser concluyentes al incluir a población nacional de diferentes zonas geográficas.

CONCLUSIÓN

La prevalencia de mieloma múltiple en el Hospital Central Militar en el periodo de 2011 a 2016 fue de 93 casos, lo que corresponde a 33.4 por 100,000 pacientes atendidos en el Hospital Central Militar y a 2.52 por 100,000. De acuerdo con la manifestación, se estima que en los próximos años el número de casos nuevos sea de 12-18 casos por año. La prevalencia de mieloma múltiple es similar a la reportada en la bibliografía nacional.

Agradecimientos

Los autores de este trabajo recibieron apoyo de financiamiento para facilitar el proceso de edición y sometimiento del manuscrito. Takeda México no influyó directa ni indirectamente en el contenido del manuscrito, el cual es única responsabilidad de los autores.

REFERENCIAS

1. Peller PJ. Multiple myeloma. *PET Clin* 2015 Apr;10(2):227-41. doi: 10.1016/j.cpet.2014.12.008.
2. Kyle RA, Steensma DP. History of multiple myeloma. *Recent Results Cancer Res* 2011;183:3-23. doi: 10.1007/978-3-540-85772-3_1.
3. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, Parkin DM, Forman D, Bray F. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer* 2015;136(5):E359-86. doi: 10.1002/ijc.29210.
4. Díaz-Maqueo J. Historia del mieloma múltiple. *Rev Biomed* 2006;17(3):225-229.
5. Poder Legislativo Federal Comisión Permanente. Pod Legis Fed Com Perm Segunda Com Relac exteriores, Def Nac y Educ Pública. 2017. http://www.senado.gob.mx/sgsp/gaceta/63/2/2017-08-23-1/assets/documentos/Dict_2da_Inclusion_Educativa.pdf. Accessed May 2, 2018.
6. Palumbo A, Anderson K. Multiple myeloma. *N Engl J Med* 2011;364(11):1046-1060. doi: 10.1056/NEJMra1011442.
7. Zink A, Rohrbach H, Szeimies U, Hagedorn HG, Haas CJ, Weyss C, Bachmeier B, Nerlich AG. Malignant tumors in an ancient Egyptian population. *Anticancer Res* 1999 Sep-Oct;19(5B):4273-7.
8. Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A, Blade J, Merlini G, Mateos MV, Kumar S, Hillengass J, Kastritis E, Richardson P. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *Lancet Oncol* 2014;15(12):e538-e548. doi: 10.1016/S1470-2045(14)70442-5.
9. Ramsenthaler C, Kane P, Gao W, Siegert RJ, Edmonds PM, Schey SA, Higginson IJ. Prevalence of symptoms in patients with multiple myeloma: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Haematol* 2016;97(5):416-429. doi: 10.1111/ejh.12790.
10. Durie BGM, Salmon SE. A clinical staging system for multiple myeloma correlation of measured myeloma cell mass with presenting clinical features, response to treatment, and survival. *Cancer* 1975;36(3):842-854. DOI: 10.1002/1097-0142(197509)36:3<842::aid-cncr2820360303>3.0.co;2-u
11. Greipp PR, San Miguel J, Durie BG, Crowley JJ, Barlogie B, Bladé J, Boccadoro M, Child JA, Avet-Loiseau H, Kyle RA, et al. International staging system for multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2005;23(15):3412-20. DOI: 10.1200/JCO.2005.04.242.
12. Oken MM, Creech RH, Tormey DC, Horton J, Davis TE, McFadden ET, Carbone PP. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol* 1982;5(6):649-55.
13. Kumar SK, Callander NS, Alsina M, Atanackovic D, Biermann JS, Castillo J, Chandler JC, Costello C, Faiman M, Fung HC, et al. NCCN Guidelines Insights: Multiple Myeloma, Version 3.2018. *J Natl Compr Canc Netw* 2018;16(1):11-20. <https://doi.org/10.6004/jnccn.2018.0002>.
14. Barrios Hernández IL GMJ. Presentación clínica del mieloma múltiple en pacientes de un hospital regional. *Rev Esc Med Dr. José Sierra Flores* 2013;27(1):16-20.

15. Kumar SK, Rajkumar V, Kyle RA, van Duin M, Sonneveld P, Mateos MV, Gay F, Anderson KC. Multiple myeloma. *Nat Rev Dis Primer* 2017;3:1-20. doi: 10.1038/nrdp.2017.46.
16. Bladé J, Kyle RA. Multiple myeloma in young patients: Clinical presentation and treatment approach. *Leuk Lymphoma* 1998;30(5-6):493-501. DOI: 10.3109/10428199809057562.
17. Ruiz-Argüelles GJ, Gómez-Rangel JD, Ruiz-Delgado GJ, Aguilar-Romero L. Multiple myeloma in Mexico: a 20-year experience at a single institution. *Arch Med Res* 2004;35(2):163-167. DOI: 10.1016/j.arc-med.2003.09.013.
18. Terpos E, Eleutherakis-Papaïakovou V, Dimopoulos M-A. Clinical implications of chromosomal abnormalities in multiple myeloma. *Leuk Lymphoma* 2006;47(5):803-814. DOI: 10.1080/10428190500464104.
19. Silvestris F, Lombardi L, De Matteo M, Bruno A, Dammacco F. Myeloma bone disease: pathogenetic mechanisms and clinical assessment. *Leuk Res* 2007;31(2):129-138. DOI: 10.1016/j.leukres.2006.04.014.
20. Healy CF, Murray JG, Eustace SJ, Madewell J, O'Gorman PJ, O'Sullivan P. Multiple myeloma: a review of imaging features and radiological techniques. *Bone Marrow Res* 2011. <https://doi.org/10.1155/2011/583439>.
21. Valencia Huerta O, Valenzuela Duarte AJ, Ortiz Contreras K, Romo Aguirre C, Zarate Osorno A, Gomez-Perez MG, Hurtado Monroy R. Localización inusual de lesiones líticas de mieloma múltiple con resonancia magnética. *Rev Fac Med UNAM* 2015;58(1):40-47.
22. Contte M, Isnardi S, Sieza Y. Enfermedad ósea en el mieloma múltiple. *Rev Arg de Hemat* 2010;14(2):29-40.

Procesos infecciosos en el trasplante de células progenitoras hematopoyéticas

Infectious processes in the transplantation of hematopoietic progenitor cells.

Carolina García-Castillo,⁴ Alberto Olaya-Vargas,¹ Martín Pérez-García,² Yadira Berenice Melchor-Vidal,³ Gabriela Cardoso-Yah,⁵ Carmen Gabriela Torres-Alarcón⁶

Resumen

OBJETIVO: Conocer la frecuencia e identificar los agentes causales de infecciones en pacientes que recibieron un trasplante de células progenitoras hematopoyéticas en el centro de trasplantes del Centro Médico ABC Observatorio de la Ciudad de México, en un periodo de 5 años (2009-2015).

MATERIAL Y MÉTODO: Estudio retrospectivo que incluyó a pacientes que recibieron un trasplante de células progenitoras hematopoyéticas. Se registraron todos los pacientes con neutropenia febril a quienes se les tomaron cultivos de uno o varios sitios. Se registró la existencia de infección, así como el tipo de agentes etiológicos, en un periodo postrasplante temprano que comprendió los primeros 100 días.

RESULTADOS: Se incluyeron 156 pacientes. Los procesos infecciosos documentados representaron 37.1% (n = 58), sin diferencias en la frecuencia por grupo de edad; las infecciones fueron mayores en pacientes que recibieron como fuente de células a la médula ósea y a la sangre de cordón umbilical en comparación con la sangre periférica. El tipo de acondicionamiento mieloablatoivo se asoció con la manifestación del proceso infeccioso. Se identificaron 25 agentes causales; 81% de los casos fueron por bacterias. Los procesos infecciosos sobrevivieron en la etapa previa al injerto hasta en 72.4% (n = 42).

CONCLUSIONES: La prevalencia de los procesos infecciosos en el trasplante de células progenitoras hematopoyéticas fue de 37.2%, en su mayor parte debido a bacterias gramnegativas endógenas (*E. coli*) y los estafilococos coagulasa negativos.

PALABRAS CLAVE: Trasplante de células progenitoras hematopoyéticas; neutropenia febril; infección.

Abstract

OBJECTIVE: To know the frequency and to identify the causative agents of infections in patients who received a transplant of hematopoietic progenitor cells in the transplant center of Centro Médico ABC Observatorio in Mexico City, in a period of 5 years (2009-2015).

MATERIAL AND METHOD: A retrospective study was performed including patients who received a transplant of hematopoietic progenitor cells. All patients with febrile neutropenia who were taken cultures of one or several sites were registered. The presence of infection was recorded as well as the type of etiological agents, in an early post-transplant period that comprised the first 100 days.

RESULTS: There were included 156 patients. Documented infectious processes represented 37.1% (n = 58), without differences in frequency by age group; infections were higher in patients who received as a source of cells to the bone marrow and umbilical cord blood in comparison with peripheral blood. The type of conditioning myeloablative was associated with the presentation of the infectious process. Twenty-five causal agents were identified; 81% of cases were due to bacteria. The infectious processes were presented in the pregraft stage up to 72.4% (n = 42).

CONCLUSIONS: The prevalence of infectious processes in hematopoietic progenitor cell transplantation was 37.2%, mostly due to endogenous gramnegative bacteria (*E. coli*) and negative coagulase staphylococci.

KEYWORDS: Hematopoietic stem cell transplantation; Febrile neutropenia; Infections.

¹ Unidad de Trasplante de células hematopoyéticas y terapia celular.

² Departamento de Oncología.

Instituto Nacional de Pediatría, Ciudad de México.

³ Unidad de Trasplante de Médula Ósea, Centro Médico ABC Observatorio, Ciudad de México.

⁴ Jefa del Servicio de Inmuno-Hematología y Nefrología.

⁵ Departamento de Oncología.

⁶ Banco de Sangre.

Hospital Central Militar, Ciudad de México.

Recibido: 23 de septiembre 2019

Aceptado: 7 de octubre 2019

Correspondencia

Carmen Gabriela Torres Alarcón
dragabytorresalarcon@hotmail.com

Este artículo debe citarse como

García-Castillo C, Olaya-Vargas A, Pérez-García M, Melchor-Vidal YB y col. Procesos infecciosos en el trasplante de células progenitoras hematopoyéticas. Hematol Méx. 2020 enero-marzo;21(1):41-50.
https://doi.org/10.24245/rev_hematol.v21i1.3885

ANTECEDENTES

El trasplante de células progenitoras hematopoyéticas es un tratamiento prescrito para reconstituir el sistema hematopoyético. Someter a un paciente a este tipo de trasplante implica un riesgo mayor de infecciones, inherentes al desequilibrio inmunológico de su enfermedad que se sinergiza por la administración de dosis altas de quimioterapia previas al proceso de trasplante (etapa de acondicionamiento), por lo que estos procesos infecciosos son un factor de riesgo que pone en peligro el éxito del trasplante y la vida del paciente.

Los diferentes esquemas de acondicionamiento previo al trasplante de células progenitoras hematopoyéticas, ya sea mieloablativo o no mieloablativo, además de la irradiación corporal concomitante, afectan el sistema inmunitario, principalmente de las mucosas. La elección del esquema de acondicionamiento se elige para optimizar los objetivos terapéuticos y minimizar la toxicidad.¹ Por tanto, el esquema de acondicionamiento puede ser un factor asociado con los procesos infecciosos. Otro factor relacionado con los procesos infecciosos es el tipo de trasplante de células progenitoras hematopoyéticas.² En este contexto, los trasplantes de células progenitoras hematopoyéticas alogénicos tienen mayor riesgo de infección debido al retraso del retorno de la función inmunitaria normal porque el injerto se da en un tiempo mayor comparado con los trasplantes autólogos. La reconstitución inmunitaria es un proceso lento y a menudo incompleto que ocurre en un lapso de varios meses después de un trasplante de células progenitoras hematopoyéticas autólogo y en los alogénicos puede tomar hasta un año o más después del trasplante,^{1,3} lo que refleja los defectos predominantes de la defensa del huésped.⁴

Respecto a la causa, las infecciones ocasionadas por bacterias son las más frecuentes,² la gravedad

puede variar y la manifestación puede ser como bacteremia, neumonía, infecciones de tejidos blandos y enterocolitis. La incidencia de estas infecciones es mayor durante el periodo previo al injerto.⁵

La infección fúngica ocurre en < 5% de los pacientes durante la neutropenia,⁶ *Candida* sp y *Aspergillus* sp son los dos agentes etiológicos principales. Su importancia radica en que la aspergilosis invasiva es la principal causa de mortalidad relacionada con la infección después del trasplante de células progenitoras hematopoyéticas.⁷

Entre los procesos infecciosos causados por virus, el citomegalovirus constituye el de mayor interés debido a que es responsable de los fracasos tempranos de los injertos y de la morbilidad en los pacientes con trasplante de células progenitoras hematopoyéticas con casos de encefalitis, neumonitis, aplasia medular y afectación retiniana. En su mayor parte estas infecciones son causadas por la reactivación (herpesvirus).

Con menor frecuencia se encuentran los parásitos, que dependen del área geográfica. En este sentido, México es un país endémico para la enfermedad de Chagas y *Trypanosoma cruzi* puede transmitirse durante el trasplante de células progenitoras hematopoyéticas y otras enfermedades parasitarias pueden adquirirse en el periodo postrasplante, como *T. gondii*.

Atender a un paciente con el sistema inmunitario afectado por el trasplante de células progenitoras hematopoyéticas obliga a conocer la epidemiología local, por ello, se realizó una investigación con el objetivo de conocer la frecuencia de los procesos infecciosos en pacientes receptores de trasplante de células progenitoras hematopoyéticas en uno de los centros de trasplante en México, así como identificar los agentes causales de estas infecciones.

MATERIAL Y MÉTODO

Estudio observacional, retrospectivo, que incluyó a todos los pacientes trasplantados en el centro de trasplantes del Centro Médico ABC Observatorio de la Ciudad de México, en un periodo de 5 años (2009-2015). Previa aprobación por el Comité de Investigación de la Institución, se consultaron los expedientes físicos y electrónicos de todos los pacientes trasplantados en el periodo de estudio y se registraron las manifestaciones clínicas sugerentes de un proceso infeccioso o si fueron sometidos al protocolo de fiebre y neutropenia con toma de cultivos del sitio sugerente o de varios sitios. Las variables incluyeron datos demográficos de los pacientes, tipo de acondicionamiento recibido, fuente de las células progenitoras hematopoyéticas, tipo de trasplante, diagnóstico, manifestación del proceso infeccioso, día en el que ocurrió el proceso infeccioso, día de trasplante (día 0), tipo de proceso infeccioso, agente causal del proceso infeccioso, día del injerto y estos datos se observaron hasta el día 100 postrasplante o antes si ocurrió la muerte. Las variables se categorizaron e incluyeron en una base de datos en el programa SPSS (*Statistical Product and Service Solutions*) versión 22, se realizó estadística descriptiva e inferencial considerando significación asociada con un valor de $p < 0.05$. En todo momento se resguardó la confidencialidad de los pacientes.

RESULTADOS

Ingresaron al estudio 156 pacientes con edad promedio de 20.25 ± 20 años (0-66), los pacientes pediátricos (< 18 años) correspondieron a 69.2% ($n = 108$) y los adultos a 30.8% ($n = 48$). En el **Cuadro 1** se muestran las características clínicas de los pacientes que ingresaron al estudio, así como las frecuencias observadas por grupo de edad (pacientes adultos o pediátricos).

El tipo de trasplante de células progenitoras hematopoyéticas alogénico se realizó en 53.8% ($n = 84$), el esquema de acondicionamiento usado con mayor frecuencia fue el mieloablativo y esta modalidad fue mayor en los pacientes pediátricos; 90.7 vs 70.8%, $p = 0.001$, pediátricos vs adultos, respectivamente.

El injerto ocurrió en 88.5% (138) de los pacientes con promedio de 14.25 ± 6.36 días y la falla primaria de injerto ocurrió en 11.5% ($n = 18$) de los pacientes. El día del injerto fue menor en los trasplantes de células progenitoras hematopoyéticas (CPH) de sangre periférica con promedio de 12.53 ± 3.4 días, seguida de CPH de médula ósea con 14 ± 2 días y con mayor duración en los de CPH de sangre de cordón umbilical con 21.5 ± 9.95 días, $p < 0.001$.

Los pacientes que ingresaron al protocolo de neutropenia febril representaron 48.7% ($n = 76$), de los que en 18 casos no se identificó ningún agente causal, por lo que los procesos infecciosos documentados representaron 37.1% ($n = 58$).

El día en el que ocurrieron las manifestaciones clínicas fue, en promedio, de 7.5 ± 10.1 días con intervalo de 1-55 días, en 75.3% ($n = 55$) de los casos ocurrió en los primeros 30 días postrasplante. Los procesos infecciosos ocurrieron en la etapa previa al injerto incluso en 72.4% ($n = 42$), en 20.7% ($n = 12$) en los que tuvieron falla primaria de injerto y en 6.9% ($n = 4$) en una etapa posterior al injerto. La neutropenia acompañó a los procesos infecciosos en 91.4% ($n = 53$).

De los 58 casos en los que se corroboró el agente causal, las bacterias fueron las más representativas, con 81% ($n = 47$). **Figura 1**

En el **Cuadro 2** se describen los 25 agentes causales identificados; 16 correspondientes a bacterias entre las que destacó *Escherichia coli* causante de 37.9% ($n = 22$) de los procesos infecciosos

Cuadro 1. Características de los pacientes que ingresaron al estudio, n = 156

Características	Todos % (n) 100% (156)	Pediátricos % (n) 69.2% (108)	Adultos % (n) 30.8% (48)	p
Sexo				
Masculino	63.5 (99)	63 (68)	64.6 (31)	0.497
Femenino	36.5 (57)	37 (40)	35.4 (17)	
Tipo de trasplante				
Autólogo	46.2 (72)	48.1 (52)	41.7 (20)	0.454
Alogénico	53.8 (84)	51.9 (56)	58.3 (28)	
Idéntico	76.8 (63)	73.2 (41)	84.6 (22)	0.255
Haploidéntico	23.2 (19)	26.8 (15)	15.4 (4)	
Fuente				
Sangre periférica	87.2 (136)	90.7 (98)	80.9 (38)	0.017
Médula ósea	1.9 (3)	2.8 (3)	0	
Sangre de cordón umbilical	10.9 (17)	6.5 (7)	20.8 (10)	
Acondicionamiento				
Mieloablativo	84.6 (132)	90.7 (98)	70.8 (34)	0.001
No mieloablativo	15.4 (24)	9.3 (10)	29.2 (14)	
Diagnóstico				
Leucemia linfoblástica aguda	23.1 (36)	26.9 (29)	14.6 (7)	0.001
Leucemia mieloblástica aguda	12.8 (20)	8.3 (9)	22.9 (11)	
Leucemia crónica	6.4 (10)	7.4 (8)	4.2 (2)	
Linfoma de Hodgkin	6.4 (10)	5.3 (6)	8.3 (4)	
Linfoma no Hodgkin	5.1 (8)	1.9 (2)	12.5 (6)	
Mieloma	7.1 (11)	0.9 (1)	20.8 (10)	
Síndrome linfoproliferativo	0.6 (1)	0.6 (1)	0	
Síndrome mielodisplásico	2.6 (4)	0	8.3 (4)	
Tumores sólidos	28.2 (44)	40.7 (44)	0	
Enfermedades genéticas	3.2 (5)	3.7 (4)	2.1 (1)	
Inmunodeficiencias	1.9 (3)	2.8 (3)	0	
Anemia aplásica	1.3 (2)	0.9 (1)	2.1 (1)	
Policitemia vera	1.3 (2)	0	4.2 (2)	
Total	100 (156)	100 (108)	100 (48)	
Injerto				
Sí	88.5 (138)	87 (94)	91.7 (44)	0.404
No	11.5 (18)	13 (14)	8.3 (4)	
Protocolo de fiebre y neutropenia				
Sí	48.7 (76)	46.3 (50)	54.2 (26)	0.364
No	51.3 (80)	53.7 (58)	45.8 (22)	
Proceso infeccioso				
Sí	37.2 (58)	35.2 (38)	41.7 (20)	0.439
No	62.8 (98)	64.8 (70)	58.3 (28)	

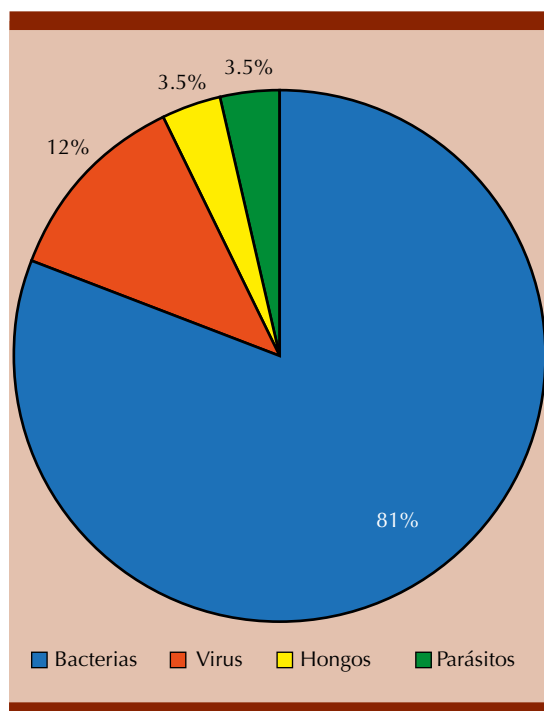


Figura 1. Tipo de agentes causales de los procesos infecciosos relacionados con el trasplante de células progenitoras hematopoyéticas (n = 58).

en los receptores de trasplante de células progenitoras hematopoyéticas, en segundo lugar, *Streptococcus mitis* con 10.3% (n = 6) de las infecciones y en tercer lugar a *Staphylococcus epidermidis* con 5.2% (n = 3), otras bacterias tuvieron menores frecuencias.

La infección en el sitio del catéter ocurrió en 50% (38) de los casos, seguida de la infección en el colon con 25% (n = 19), las infecciones en las vías urinarias con 6.6% (n = 5) y la neumonía con 5.3% (n = 4), sin diferencias en la edad (p = 0.778). En los **Cuadros 3 y 4** se muestran los agentes y el sitio donde se aisló al patógeno en los pacientes pediátricos y en los adultos, respectivamente.

Entre los factores asociados con los procesos infecciosos se encontró la fuente de células

Cuadro 2. Agentes causales de los procesos infecciosos en los pacientes que ingresaron al estudio (n = 58)

Agente causal	Todos % (n)	Pediátricos % (n)	Adultos % (n)
<i>Escherichia coli</i>	37.9 (22)	36.8 (14)	40 (8)
<i>Streptococcus mitis</i>	10.3 (6)	7.9 (3)	15 (3)
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	5.20 (3)	5.3 (2)	5 (1)
<i>Enterococcus</i> sp	3.4 (2)	5.3 (2)	-
<i>Streptococcus salivarius</i>	3.4 (2)	-	10 (2)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	3.4 (2)	5.3 (2)	-
<i>Staphylococcus aureus</i>	1.7 (1)	2.6 (1)	-
<i>Citrobacter freundii</i>	1.7 (1)	-	5 (1)
<i>Clostridium difficile</i>	1.70 (1)	-	5 (1)
<i>Staphylococcus hominis</i>	1.70 (1)	2.6 (1)	-
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	1.70 (1)	2.6 (1)	--
<i>Streptococcus viridans</i>	1.70 (1)	2.6 (1)	-
<i>Streptococcus alactolyticus</i>	1.70 (1)	2.6 (1)	-
<i>Enterobacter agglomerans</i>	1.70 (1)	-	5 (1)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	1.70 (1)	2.6 (1)	-
<i>Bacillus</i> sp	1.70 (1)	2.6 (1)	-
Adenovirus	3.40 (2)	5.3 (2)	-
Virus BK	3.40 (2)	2.6 (1)	5 (1)
Citomegalovirus	1.70 (1)	2.6 (1)	-
Rinovirus	1.70 (1)	2.6 (1)	-
Influenza B	1.70 (1)	2.6 (1)	-
<i>Candida</i> sp	1.70 (1)	-	5 (1)
<i>Aspergillus</i> sp.	1.70 (1)	2.6% (1)	-
<i>Entamoeba histolytica</i>	1.70 (1)	2.6% (1)	-
<i>Entamoeba coli</i>	1.70 (1)	-	5 (1)
Total	100 (58)	100 (38)	100 (20)

progenitoras hematopoyéticas, que fue mayor cuando la fuente fue de médula ósea y de sangre de cordón umbilical (p < 0.001), y el tipo de acondicionamiento mieloablativo (p = 0.045).

Cuadro 5

Cuadro 3. Agentes etiológicos documentados en los pacientes pediátricos que recibieron un trasplante de células progenitoras hematopoyéticas (n = 38)

Agente	Sitio donde se aisló el patógeno							
	Colon % (n)	Catéter % (n)	Pulmón % (n)	Vía urinaria % (n)	Boca % (n)	Herida % (n)	Células de cordón % (n)	Total % (n)
<i>Escherichia coli</i>	5.3 (2)	26.3 (10)	-	5.3 (2)	-			36.8 (14)
<i>Streptococcus mitis</i>		7.9 (3)						7.9 (3)
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	2.6 (1)	2.6 (1)						5.3 (2)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>		2.6 (1)		2.6 (1)				5.3 (2)
<i>Enterococcus</i> sp				2.6 (1)		2.6 (1)		5.3 (2)
<i>Staphylococcus aureus</i>		2.6 (1)						2.6 (1)
<i>Staphylococcus hominis</i>		2.6 (1)						2.6 (1)
<i>Streptococcus viridans</i>		2.6 (1)						2.6 (1)
<i>Streptococcus pneumoniae</i>		2.6 (1)						2.6 (1)
<i>Streptococcus alactolyticus</i>		2.6 (1)						2.6 (1)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>		2.6 (1)						2.6 (1)
<i>Bacillus</i> sp							2.6 (1)	2.6 (1)
Citomegalovirus	2.6 (1)							2.6 (1)
Influenza B		2.6 (1)						2.6 (1)
Virus BK		2.6 (1)						2.6 (1)
Adenovirus		5.3 (2)						5.3 (2)
Rinovirus			2.6 (1)					2.6 (1)
<i>Aspergillus</i>			2.6 (1)					2.6 (1)
<i>Entamoeba histolytica</i>	2.6 (1)							2.6 (1)
Total	13.2 (5)	65.8 (25)	5.3 (2)	10.5 (4)		2.6 (1)	2.6 (1)	100.0 (38)

La mortalidad ocurrió en 7.7% (n = 12) de los pacientes, sin diferencias entre sexo (p = 0.313), entre el grupo de edad (p = 0.395), en el tipo de trasplante (p = 0.781) y el tipo de acondicionamiento (p = 0.073). La mortalidad fue más frecuente en los pacientes que tuvieron algún proceso infeccioso (6.4%, n = 10) vs los pacientes que no lo tuvieron (1.3%, n = 2) [p = 0.013]. La mortalidad se asoció con la fuente de células progenitoras hematopoyéticas, fue mayor en los pacientes en los que la fuente fue de médula ósea 33.3% (1/3), seguida de sangre de cordón umbilical con 23.5% (4/17) y en menor frecuencia a la sangre periférica con 5.1% (7/136) [p = 0.007], y con la manifestación de falla primaria de injerto:

55.5% (10/18) vs los pacientes que injertaron: 1.4% (2/138) [p < 0.001].

DISCUSIÓN

Las infecciones son las complicaciones más importantes durante el periodo del trasplante de células progenitoras hematopoyéticas, por su morbilidad y mortalidad y por la capacidad de prevenir e intervenir oportunamente. Las infecciones se relacionan con el estado inmunológico del paciente desde la etapa de acondicionamiento, conocer la epidemiología de los patógenos asociados con estos procesos y la identificación del agente causal en cada centro de trasplante

Cuadro 4. Agentes etiológicos documentados en los pacientes adultos que recibieron un trasplante de células progenitoras hematopoyéticas (n = 20)

Agente	Sitio donde se aisló el patógeno					
	Colon % (n)	Catéter % (n)	Pulmón % (n)	Vía urinaria % (n)	Boca % (n)	Total % (n)
<i>Escherichia coli</i>		30.0 (6)	5.0 (1)	5.0 (1)		40.0 (8)
<i>Streptococcus mitis</i>		15.0 (3)				15.0 (3)
<i>Streptococcus salivarius</i>		10.0 (2)				10.0 (2)
<i>Staphylococcus epidermidis</i>		5.0 (1)				5.0 (1)
<i>Enterobacter agglomerans</i>		5.0 (1)				5.0 (1)
<i>Citrobacter freundii</i>	5.0 (1)					5.0 (1)
<i>Clostridium difficile</i>	5.0 (1)					5.0 (1)
Virus BK	5.0 (1)					5.0 (1)
<i>Candida</i> sp					5.0 (1)	5.0 (1)
<i>Entamoeba coli</i>	5.0 (1)					5.0 (1)
Total	20.0 (4)	65.0 (13)	5.0 (1)	5.0 (1)	5.0 (1)	100.0 (20)

Cuadro 5. Características del proceso infeccioso en los pacientes que ingresaron al estudio (n = 156)

Características	Todos % (n)	Proceso infeccioso % (76)	Sin proceso infeccioso % (80)	p
Tipo de paciente				
Pediátrico	69.2 (108)	65.8 (50)	72.5 (58)	0.364
Adulto	30.8 (48)	34.2 (26)	27.5 (22)	
Tipo de trasplante				
Autólogo	46.2 (72)	48.7 (37)	43.8 (35)	0.537
Alogénico	53.8 (84)	51.3 (39)	56.3 (45)	
Fuente				
Sangre periférica	87.2 (136)	75 (57)	98.8 (79)	<0.001
Médula ósea	1.9 (3)	3.9 (3)	0	
Sangre de cordón umbilical	10.9 (17)	21.1 (16)	1.3 (1)	
Acondicionamiento				
Mieloablativo	84.6 (132)	78.9 (60)	90 (72)	0.045
No mieloablativo	15.4 (24)	21.1 (16)	10 (8)	
Injerto				
Sí	88.5 (138)	82.9 (63)	93.8 (75)	0.034
No	11.5 (18)	17.1 (13)	6.3 (5)	
Mortalidad				
Sí	7.7 (12)	13.2 (10)	2.5 (2)	0.013
No	92.3 (144)	86.8 (66)	97.5 (78)	

es de vital importancia para establecer acciones preventivas con el objetivo de reducir su frecuencia y evitar complicaciones fatales.

En esta investigación se muestra un panorama de la ocurrencia de los procesos infecciosos durante el trasplante de células progenitoras hematopoyéticas de 37.2%. A pesar de que los procesos infecciosos pueden ocurrir en cualquiera de las etapas del trasplante, su mayor incidencia es en la primera etapa postrasplante, cuando el estado inmunológico del paciente está abatido, esto se demuestra porque 94.8% de los procesos ocurrió en los primeros 30 días.

Otros factores como el tiempo en el que ocurrió el injerto se asociaron con la infección, ya que 77.6% de los casos ocurrió previo al injerto. Destaca la adopción de las medidas preventivas en la etapa previa al injerto para evitar una infección porque son imprescindibles para el éxito del tratamiento. La falla primaria de injerto ocurrió en 18 pacientes (11.5%) en esta investigación, similar a lo descrito por Lum,⁸ quien reportó incidencia de falla de injerto de 10.1%. Si bien estas frecuencias varían de acuerdo con el centro, se ha descrito que la falla primaria de injerto ocurre con mayor frecuencia en los trasplantes de tipo alogénico. Olsson,⁹ en una investigación que incluyó a 967 pacientes en un periodo de 15 años, reportó una incidencia de 5.6%. En esta investigación no hubo diferencias estadísticas entre la falla primaria de injerto y el tipo de trasplante, ni en el acondicionamiento recibido.

Los procesos infecciosos se asociaron con la fuente de células progenitoras hematopoyéticas, los trasplantes de médula ósea no tuvieron esta falla, en contraste con los de sangre periférica y sangre de cordón umbilical y fue mayor en receptores de trasplante de sangre de cordón umbilical, esto puede explicarse por dos motivos: principalmente por la mayor aceptación de las

disparidades de HLA asociadas con la sangre de cordón umbilical en comparación con otras fuentes de injerto y debido a la mayor manipulación del espécimen de la fuente de células progenitoras hematopoyéticas.

Para el análisis de los procesos infecciosos, se considera que el tipo de trasplante es un factor decisivo para el riesgo de complicaciones. Pérez¹⁰ describió que los trasplantes autólogos tienen menos riesgo en comparación con los alogénicos, en esta investigación el tipo de trasplante alogénico representó 54% del total de la muestra sin diferencias estadísticas en la manifestación de procesos infecciosos.

Con respecto a la distribución por grupo etiológico, los agentes causales de 81% de los casos fueron bacterias. En cuanto al agente causal, se ha descrito que los estafilococos coagulasa negativos (*Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus hominis*, *Staphylococcus aureus*) son los agentes más frecuentes en los procesos infecciosos en receptores de un trasplante de células progenitoras hematopoyéticas;² al considerar que estos microorganismos son parte de la microbiota residente de la piel en humanos, son uno de los principales agentes etiológicos de las bacteriemias relacionadas con catéteres, condición que se encuentra en todos los receptores de trasplante de células progenitoras hematopoyéticas antes del trasplante y proporciona un sitio potencial para la infección; además, se ha descrito que la inmunosupresión se relaciona con la bacteremia por estos agentes.¹¹ En esta investigación, a diferencia de lo descrito por Balletto² y Montúfar,¹¹ estos agentes tuvieron bajas frecuencias, a excepción de *Staphylococcus epidermidis*, que tuvo frecuencia de 5.2% de todas las infecciones bacterianas, *Staphylococcus hominis* y *Staphylococcus aureus* con frecuencia de 1.7% y en todos los casos se aislaron de cultivos de la punta del catéter y no representaron mortalidad asociada con el proceso infeccioso,

a excepción de un caso de *Staphylococcus epidermidis* aislado del colon de un paciente pediátrico que falleció.

En esta investigación *Escherichia coli* fue la protagonista con 37.9% de todos los procesos infecciosos bacterianos, resultados similares a lo descrito en México por Rivas-Llamas,¹² quien reportó que incluso 85% de los casos de infecciones bacterianas se debe a *Escherichia coli*, *Klebsiella* sp y *Pseudomonas aeruginosa* (gramnegativos) y a *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis* (grampositivos). Respecto a los microorganismos originarios de la microbiota endógena, como *Escherichia coli*, que alcanza la corriente sanguínea u órganos profundos debido a la debilidad de la mucosa entérica, en este sentido esta elevada frecuencia puede deberse a los esquemas de acondicionamiento prescritos en el trasplante de células progenitoras hematopoyéticas, porque de todos los casos de infecciones por *Escherichia coli* (n = 22), 77.3% ocurrió en los pacientes con acondicionamiento mieloablativo y en 22.7% en esquema no mieloablativo.

Las infecciones virales ocurrieron en segundo lugar de frecuencia con 9.2% de todos los trasplantes, fue mayor en los pacientes pediátricos, en los que recibieron un trasplante de células progenitoras hematopoyéticas de tipo alogénico y en pacientes que recibieron un esquema de acondicionamiento mieloablativo. Se ha descrito que el citomegalovirus es el virus más frecuente en los trasplantes de células progenitoras hematopoyéticas. En esta investigación el adenovirus y el virus BK fueron los más frecuentes. El virus BK tiene tropismo para el epitelio renal y es causa de cistitis hemorrágica en pacientes que reciben un trasplante de células progenitoras hematopoyéticas, en esta investigación el virus BK se detectó en un caso de viremia en un paciente pediátrico que falleció y en el colon en un paciente adulto; en ambos casos se trató de pacientes que reci-

bieron un trasplante alogénico. La frecuencia de infecciones virales por BK se ha reportado de 3 a 47%¹³ en pacientes pediátricos que recibieron un trasplante de células progenitoras hematopoyéticas, en esta investigación representó 2.38% entre los receptores de trasplante alogénico.

Las infecciones fúngicas representaron 3.5%, cifra menor a lo mencionado por García-Vidal y su grupo,¹⁴ quienes reportaron frecuencia de infecciones fúngicas de 13.1% en pacientes con trasplante de células progenitoras hematopoyéticas alogénico de un centro de investigación de cáncer en Estados Unidos (Fred Hutchinson) en un periodo de cinco años en las que el agente causal más frecuente fue *Aspergillus* sp como causa de 88% de todas las infecciones fúngicas. Harrison y colaboradores¹⁵ reportaron frecuencia de infecciones fúngicas de 10.3% en una muestra de 242 pacientes con trasplante de células progenitoras hematopoyéticas y *Aspergillus* sp como causa de 72% de los casos. En esta investigación *Candida* sp y *Aspergillus* sp tuvieron la misma frecuencia, con la diferencia de que la candidiasis afectó a un paciente adulto y la aspergilosis a un paciente pediátrico. El foco de infección de la candidiasis fue la boca, similar a lo descrito en la bibliografía, sin llegar a candidemia. Se ha descrito que estas infecciones inician con lesiones en la mucosa orofaríngea, que posteriormente se diseminan por vía hematológica. Nuestros resultados de la baja frecuencia de infecciones fúngicas pueden deberse a la efectividad de profilaxis antifúngica y al uso de filtros HEPA. En ambos casos estas infecciones ocurrieron antes del D+30, las infecciones fúngicas muestran un patrón bimodal, con picos de infección temprana y tardía. La mortalidad de las infecciones por aspergilosis se ha reducido en los últimos años de 70 a 22%; esta reducción puede deberse a los fármacos antifúngicos disponibles⁷ y a las medidas preventivas profilácticas, como los filtros de aire.¹⁶ En esta investigación los casos de infecciones fúngicas no tuvieron mortalidad.

CONCLUSIONES

La prevalencia de los procesos infecciosos en el trasplante de células progenitoras hematopoyéticas fue de 37.2%, en su mayor parte debido a bacterias gramnegativas endógenas (*E. coli*) y los estafilococos coagulasa negativos.

El conocimiento de los agentes infecciosos en los receptores de trasplante de células progenitoras hematopoyéticas debe enfocarse a la prevención, nuestros resultados insisten en la importancia de prevenir las infecciones principalmente bacterianas y en especial las ocasionadas por *E. coli* sp tan tempranamente como después del acondicionamiento recibido y durante el periodo postrasplante temprano.

Las acciones preventivas para disminuir su frecuencia de acuerdo con los datos obtenidos es el consumo de dietas con baja carga microbiana y descontaminación del aparato gastrointestinal con antibióticos orales no absorbibles previo al trasplante.

Uno de los probables factores de la baja frecuencia de infecciones por hongos es la utilización de filtro de aire HEPA.

REFERENCIAS

1. Wingard JR, Hsu J, Hiemenz JW. Hematopoietic stem cell transplantation: an overview of infection risks and epidemiology. *Infect Dis Clin North Am* 2010;24(2):257-272. doi: 10.1016/j.idc.2010.01.010.
2. Balletto E, Mikulska M. Bacterial infections in hematopoietic stem cell transplant recipients. *Mediterr J Hematol Infect Dis* 2015;7(1):e2015045. Doi: 10.4084/MJHID.2015.045.
3. Pérez-García M, Olaya-Vargas A, Gaytán-Morales F, et al. Reconstitución inmunológica en niños receptores de trasplante de células progenitoras hematopoyéticas. *Alergia, Asma e Inmunol Pediátricas* 2012;21(2):72-79.
4. Dykewicz CA. Summary of the Guidelines for Preventing Opportunistic Infections among Hematopoietic Stem Cell Transplant Recipients. *Clin Infect Dis* 2001;33(2):139-144. DOI: 10.1086/321805.
5. Mikulska M, Del Bono V, Viscoli C. Bacterial infections in hematopoietic stem cell transplantation recipients. *Curr Opin Hematol* 2014;21(6):451-458. doi: 10.1097/MOH.000000000000088.
6. Olaya Vargas A. Profilaxis y tratamiento de las infecciones por hongos y bacterias. In: Mexicanos E de textos, ed. *Trasplante de células progenitoras hematopoyéticas en pediatría*. 1ª ed. México, DF; 2012:516.
7. Upton A, Kirby KA, Carpenter P, Boeckh M, Marr KA. Invasive aspergillosis following hematopoietic cell transplantation: Outcomes and prognostic factors associated with mortality. *Clin Infect Dis* 2007;44(4):531-540. DOI: 10.1086/510592.
8. Lum SH, Miller WP, Jones S, et al. Changes in the incidence, patterns and outcomes of graft failure following hematopoietic stem cell transplantation for Hurler syndrome. *Bone Marrow Transplant* 2017;52:846. doi: 10.1038/bmt.2017.5.
9. Olsson R, Remberger M, Schaffer M, et al. Graft failure in the modern era of allogeneic hematopoietic SCT. *Bone Marrow Transplant* 2012;48:537. DOI: 10.1038/bmt.2013.32.
10. Pérez JL, Ayats J, Fortún J, de Oña M, Pumarola T. Microbiología del trasplante. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2011;29(9):683-690. DOI: 10.1016/j.eimc.2011.05.015.
11. Montúfar Andrade FE, Madrid Muñoz CA, Villa Franco JP, et al. Bacteremia por *Staphylococcus coagulasa* negativo con concentración inhibitoria mínima para vancomicina ≥ 2 . *Infectio* 2016;20(1):3-8. DOI: 10.1016/j.infect.2015.05.001.
12. Rivas-Llamas JR. Neutropenia febril: el punto de vista del hematólogo. *Gac Mex Oncol* 2016;15(4):212-221. DOI: 10.1016/j.gamo.2016.07.005.
13. Gorczynska E, Turkiewicz D, Rybka K, et al. Incidence, clinical outcome, and management of virus-induced hemorrhagic cystitis in children and adolescents after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2005;11(10):797-804. DOI: 10.1016/j.bbmt.2005.06.007.
14. Garcia-Vidal C, Upton A, Kirby KA, Marr KA. Epidemiology of invasive mold infections in allogeneic stem cell transplant recipients: biological risk factors for infection according to time after transplantation. *Clin Infect Dis* 2008;47(8):1041-1050. doi: 10.1086/591969.
15. Harrison N, Mitterbauer M, Tobudic S, et al. Incidence and characteristics of invasive fungal diseases in allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipients: a retrospective cohort study. *BMC Infect Dis* 2015;15:584. doi: 10.1186/s12879-015-1329-6.
16. Samuel V, Eva B, Tomáš S, et al. The availability of HEPA-filtered rooms and the incidence of pneumonia in patients after haematopoietic stem cell transplantation (HSCT): results from a prospective, multicentre, eastern European study. *J Clin Nurs* 2013;23(11-12):1648-1652. doi: 10.1111/jocn.12286.

Allelic and genotypic frequency of human platelet antigens.

Frecuencia alélica y genotípica de antígenos plaquetarios humanos

Isidro Alemán-Ávila,¹ Octavio Martínez-Villegas,² Héctor Alfredo Baptista-González,^{2,3} Fany Rosenfeld-Mann,² Rocío Trueba-Gómez,² Patricia Bouchán-Valencia,² Georgina Coeto-Barona,² Higinio Estrada-Juárez²

Abstract

BACKGROUND: The frequency of human platelet alloantigens in a population determines the prevalence of diseases associated with alloimmunization, such as neonatal alloimmune fetal thrombocytopenia.

OBJECTIVE: To describe the allele frequencies of human platelet alloantigens in a sample of couples.

MATERIAL AND METHOD: A cross-sectional, observational and comparative study was made including male-female unrelated couples, selected from August 1st to December 31st, 2014. The human platelet alloantigens (HPA) alleles were determined by PCR-SSP that allows detection of HPA-1a/b, HPA-2a/b, HPA-3a/b, HPA-4a/b, HPA-5a/b, HPA-15a/b.

RESULTS: Fifteen male-female unrelated couples were selected. The HPA that showed highest heterozygosity were HPA-3, HPA-4 and HPA-15 with frequencies of 0.500, 0.534 and 0.466, respectively. The HPA-1, HPA-2 and HPA-5 systems showed the most frequent genotype a/a with 0.933, 0.800 and 0.767, respectively. The b/b genotype was identified in the HPA-3, HPA-4, and HPA-15 systems with frequency of 0.167, 0.033 and 0.167, respectively. In five couples (0.334), the incompatibility with platelet antigens was high risk for the development of neonatal alloimmune thrombocytopenia.

CONCLUSIONS: The allelic and genotypic frequencies agree with the reports made in other populations. The allelic incompatibility between couples can estimate a risk for development of fetal-neonatal alloimmune thrombocytopenia, pending to evaluate the presence of other concurrent variables.

KEYWORDS: Human platelet antigens; Genotype.

Resumen

ANTECEDENTES: La frecuencia de aloantígenos plaquetarios humanos (HPA) en una población se relaciona estrechamente con la prevalencia de las enfermedades asociadas con la aloinmunización, como la trombocitopenia aloinmune fetal/neonatal.

OBJETIVO: Describir las frecuencias alélicas de los aloantígenos plaquetarios humanos en una muestra de parejas.

MATERIAL Y MÉTODO: Estudio transversal, observacional y comparativo que incluyó parejas hombre-mujer no relacionadas seleccionadas del 1 de agosto al 31 de diciembre de 2014. Se determinaron los alelos de los aloantígenos plaquetarios humanos (HPA) mediante PCR-SSP que permite la detección de los alelos HPA-1a/b, HPA-2a/b, HPA-3a/b, HPA-4a/b, HPA-5a/b, HPA-15a/b.

RESULTADOS: Se seleccionaron 15 parejas hombre-mujer no relacionadas. Los HPA que mostraron mayor heterocigosidad fueron los HPA-3, HPA-4 y HPA-15 con frecuencias de 0.500, 0.534 y 0.466, respectivamente. Los sistemas HPA-1, HPA-2 y HPA-5 mostraron el genotipo a/a más frecuente con 0.933, 0.800 y 0.767, respectivamente. El genotipo b/b se identificó en los sistemas HPA-3, HPA-4 y HPA-15 con frecuencia de 0.167, 0.033 y 0.167, respectivamente. En cinco parejas (0.334), la incompatibilidad a los antígenos plaquetarios fue de alto riesgo para la aparición de trombocitopenia neonatal aloinmunitaria.

¹ Unidad de Investigación en Enfermedades Metabólicas y Endocrinas, Hospital Juárez de México, Ciudad de México, México.

² Hematología perinatal, Instituto Nacional de Perinatología, Ciudad de México, México.

³ Medicina transfusional y banco de sangre, Fundación Clínica Médica Sur, Ciudad de México, México.

Received: September 19, 2019

Accepted: December 4, 2019

Correspondence

Octavio Martínez Villegas
tallo28@hotmail.com

This article must be quoted

Alemán-Ávila I, Martínez-Villegas O, Baptista-González HA, Rosenfeld-Mann F, et al. Allelic and genotypic frequency of human platelet antigens. Hematol Méx. 2020 January-March;21(1):51-55.
https://doi.org/10.24245/rev_hematol.v21i1.3526

CONCLUSIONES: Las frecuencias alélicas y genotípicas concuerdan con los reportes realizados en otras poblaciones. La incompatibilidad alélica entre parejas puede estimar el riesgo de trombocitopenia aloinmunitaria fetal-neonatal, quedando pendiente de evaluar la existencia de otras variables concurrentes.

PALABRAS CLAVE: Antígenos plaquetarios humanos; genotipo.

INTRODUCTION

Platelets participate in different physiological processes, not only in primary hemostasis through adhesion and platelet aggregation or in secondary hemostasis favoring generation of thrombin and formation of fibrin clot.^{1,2} In addition, they play a role in inflammation,³ innate and adaptive immunity,⁴ vascular functionality, autoimmunity and even cancer.³ All these functions are carried out through junctions between ligands and receptors that express on their surface known as glycoproteins, present in polymorphic forms caused by mutations in a single nucleotide (SNPs or single nucleotide polymorphism) in the genes that encode them. New antigens that can induce antibodies when exposed during pregnancy or platelet transfusion, these are called human platelet alloantigens and are capable of generating an immune response in susceptible individuals. Antibodies formed against human platelet alloantigen are important in several platelet immune diseases such as fetal-neonatal alloimmune thrombocytopenia,⁵ postransfusional thrombocytopenia,⁶ or platelet refractoriness.⁷

The human platelet antigens (HPA) are named using the HPA system by number in the order in which they were first described; six are grouped into biallelic systems (HPA-1, -2, -3, -4, -5 and -15). Within this nomenclature are described according to the frequency in which they occur

within the population, designating the letter “a” to those with high frequency and “b” to which they have low frequency.⁸ The inheritance of HPA is autosomal co-dominant and its frequency varies depending on the population under study, in Caucasians HPA-1a is the antigen mostly involved in alloimmunization followed by HPA-5b and finally HPA-3a,^{9,10} population genetic studies show diverse heterogeneity among different HPA genotypes around the world.^{11,12}

The importance of establishing the frequency of platelet alloantigens in a population lies in its close relationship with the prevalence of clinical entities related to alloimmunization such as fetal or neonatal alloimmune thrombocytopenia. The aim of this report is to describe the allele frequencies of PAHs in a group of couples, to compare the results obtained with those described in other populations and the possibility of developing maternal-fetal alloimmunization to platelet antigens.

MATERIAL AND METHOD

The study was conducted in perinatal hematology laboratory from National Institute of Perinatology in Mexico City between 1st August through 31st December 2014. In this cross-sectional, observational and comparative study, a sample of unrelated male-female couples was selected. Peripheral blood samples were obtained and the leukocyte DNA was extracted. The HPA

alleles were determined using the PCR-SSP by Gene HPA-ready commercial kit by inno-train Germany, that allows the detection of the HPA-1a/b, HPA-2a/b, HPA-3a/b, HPA-4a/b, HPA-5a/b, HPA-15a/b. The allelic and gene frequencies of the HPA genes are presented.

The research protocol was approved by the Institutional Research and Ethics Committee, and the informed consent of the participating subjects was obtained.

RESULTS

Fifteen male-female couples were included. The most common allelic combination was a/a in all HPA systems. The HPA that showed the highest heterozygosity were the HPA-3, HPA-4, and HPA-15 with frequencies of 0.500, 0.534 and 0.466 respectively. The HPA-1, HPA-2, and HPA-5 systems showed the most frequent genotype a/a, the b/b genotype was identified in the HPA-3, HPA-4 and HPA-15 systems (**Table 1**).

Taking into account the presence of the “a” allele or the “b” allele between both couples, the risk of developing fetal and/or neonatal alloimmune thrombocytopenia was estimated. In three couples no incompatibility was found, in the rest of the couples three were found with one incompatibility, five with two incompatibilities and four with three incompatibilities. Seven

couples had a single incompatibility; four had two incompatibilities and only one couple had three incompatibilities. The allele b of the HPA-3 and HPA-15 systems were the most incompatible between the pairs with six and five cases, respectively.

Considering the alleles present among the couples, the pairs were grouped into three risk groups for the development of FNAIT (**Table 2**).

DISCUSSION

The allele frequencies are similar to those reported in other studies, for both alleles “a” and allele “b”. However, the “a” allele of the HPA-3 and HPA-4 systems shows a lower frequency compared with the other populations. With respect to the allele “b”, our population shows a lower frequency with respect to the other reports,¹ even these allelic differences contrast with another study conducted in Mexico in a sample of donors.¹³

Table 2. Risk group according to alleles present and absent between the couples

Group	Couple number	Alleles of couple	Level risk (proportion)
I	Couple 4 Couple 6 Couple 12	They did not present incompatible alleles	Null (0.200)
II	Couple 1 Couple 5 Couple 7 Couple 8 Couple 11 Couple 14 Couple 15	HPA 5b + HPA 2b + HPA 1b + HPA 2b +, HPA 3a + HPA 3b + HPA 2b + HPA 3b +	Low (0.466)
III	Couple 2 Couple 3 Couple 9 Couple 10 Couple 13	HPA 15b + HPA 4b +, HPA 15b + HPA 15b + HPA 5b +, HPA 15b + HPA 15b +	High (0.334)

Table 1. Genotypic and allelic frequency of human platelet alloantigens (HPA) in 30 unrelated subjects

	Genotype			Alleles	
	a/a	a/b	b/b	a	b
HPA-1	0.933	0.067	0	0.967	0.033
HPA-2	0.800	0.200	0	0.900	0.100
HPA-3	0.333	0.50	0.167	0.550	0.450
HPA-4	0.433	0.534	0.033	0.700	0.300
HPA-5	0.767	0.233	0	0.883	0.117
HPA-15	0.367	0.466	0.167	0.600	0.400

Systems indicate that population studied is in equilibrium and is not affected by selection or migration.

Antibodies against HPA-1a are responsible in most cases of fetal-neonatal alloimmune thrombocytopenia (FNAIT) in about 85% of cases. The frequency of alloimmunization in Caucasians is lower than expected considering that 75% of men are homozygous (HPA-1a/1a) and 25% are heterozygous, despite these numbers the alloimmunization in women only occurs in about 10% of HPA-1a negative, this may be related to the presence or absence of specific HLA-2 antigens, in addition other factors such as HLA type have been demonstrated; in this regard, an increase in risk of alloimmunization has been observed in mothers who express HLA-B8, HLA-DR3, and HLA-DR52a. In women with allele HLA-DRB3*0101, DQB1*0201 and HLA-DRB4*01:01¹⁴ with negative HPA-1a increases 140-fold the risk of alloimmunization.^{15,16} HPA-1 has been identified as a hereditary risk factor for coronary thrombosis.^{17,18} The polymorphism of the HPA 1a/1b allele 1b of the GP IIIa gene of HPA 1a/1b is common.¹⁹ This and other polymorphisms have been widely investigated as a risk factor for arterial thrombosis.²⁰

Regarding the obstetric risk for the development of FNAIT, seven couples were classified as low risk since they had incompatibility in at least one HPA system; they were considered low risk since said incompatibility was different from the antigenic systems frequently reported in said pathology (HPA-1a, HPA-5b, HPA-15b), five pairs were classified as high risk. This risk was only established according to the incompatibility, however this incompatibility is not enough to develop alloantibodies,²¹⁻²⁴ other factors such as peptides of HPA-1a antigen that requires HLA class II DRB*01:01 to be presented to the maternal T cells, this characteristic being necessary in

the mother to be able to produce alloantibodies. In other cases, although the mother produces alloantibodies not always cause pathology in the fetus and / or newborn, factors such as the type and subclass of immunoglobulin generated and the HLA class I in the FcRn receptor of the placenta a,²¹ where the binding of IgG to FcRn is a prerequisite for its transport through the placenta playing a central role in the release of IgG to the fetus.

CONCLUSION

The allelic incompatibility between couples can estimate the risk for development of fetal-neonatal alloimmune thrombocytopenia, pending to evaluate the presence of other concurrent variables.

REFERENCES

1. Furie B, Furie BC. Mechanisms of thrombus formation. *N Engl J Med* 2008;359(9):938-49. DOI: 10.1056/NEJMra0801082.
2. Davi G, Patrono C. Platelet activation and atherothrombosis. *N Engl J Med* 2007;357(24):2482-94. DOI: 10.1056/NEJMra071014.
3. Leslie M. Cell biology. Beyond clotting: the powers of platelets. *Science* 2010;328(5978):562-4. doi: 10.1126/science.328.5978.562.
4. Semple JW, Italiano JE Jr, Freedman J. Platelets and the immune continuum. *Nat Rev Immunol* 2011;11(4):264-74. doi: 10.1038/nri2956.
5. Zdravic D, Yougbare I, Vadasz B, Li C, Marshall AH, Chen P, et al. Fetal and neonatal alloimmune thrombocytopenia. *Semin Fetal Neonatal Med* 2016;21(1):19-27.
6. Padhi P, Parihar GS, Stepp J, Kaplan R. Post-transfusion purpura: a rare and life-threatening aetiology of thrombocytopenia. *BMJ Case Rep.* 2013;2013. doi: 10.1136/bcr-2013-008860.
7. Yu QH, Shen YP, Ye BD, Zhou YH. Successful use of rituximab in platelet transfusion refractoriness in a multi-transfused patient with myelodysplastic syndrome. *Platelets* 2015;26(2):195-6. doi: 10.3109/09537104.2013.789842.
8. 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. *Austr N Z J Obstet Gynaecol* 2011;51(3):191-8. doi: 10.1111/j.1479-828X.2010.01270.x.

9. 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;81(3):835-40.
10. 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. *Ann Hematol* 2002;81(5):244-8. DOI: 10.1007/s00277-002-0451-x.
11. Curtis BR, McFarland JG. Human platelet antigens - 2013. *Vox Sang* 2014;106(2):93-102. doi: 10.1111/vox.12085.
12. Salem AH, Abdel Hamed AE, Abdalla EM, Almawi W. Gene frequencies of human platelet alloantigens 1-5 in two Arab populations. *Blood Transfus* 2014;12 Suppl 1:s281-5. <https://dx.doi.org/10.2450%2F2013.0220-12>.
13. Nogués N, Subirana L, García Manzano A, Campos E, Ambrós C, Briega ALGJ, et al. Human platelet alloantigens in a Mexican population a comparative gene frequency study 2000. Observaciones no publicadas.
14. Loewenthal R, Rosenberg N, Kalt R, Dardik R, Landau M, Yahalom V, et al. Compound heterozygosity of HLA-DRB3*01:01 and HLA-DRB4*01:01 as a potential predictor of fetal neonatal alloimmune thrombocytopenia. *Transfusion* 2013;53(2):344-52. doi: 10.1111/j.1537-2995.2012.03734.x.
15. Williamson LM, Hackett G, Rennie J, Palmer CR, Maciver C, Hadfield R, et al. The natural history of fetomaternal alloimmunization to the platelet-specific antigen HPA-1a (PIA1, Zwa) as determined by antenatal screening. *Blood*. 1998;92(7):2280-7.
16. Valentin N, Vergracht A, Bignon JD, Cheneau ML, Blanchard D, Kaplan C, et al. HLA-DRw52a is involved in alloimmunization against PL-A1 antigen. *Human Immunol* 1990;27(2):73-9. DOI: 10.1016/0198-8859(90)90104-w.
17. Weiss EJ, Bray PF, Tayback M, Schulman SP, Kickler TS, Becker LC, et al. A polymorphism of a platelet glycoprotein receptor as an inherited risk factor for coronary thrombosis. *N Engl J Med* 1996;334(17):1090-4. DOI: 10.1056/NEJM199604253341703.
18. Zotz RB, Winkelmann BR, Nauck M, Giers G, Maruhn-Debowski B, Marz W, et al. Polymorphism of platelet membrane glycoprotein IIIa: human platelet antigen 1b (HPA-1b/PIA2) is an inherited risk factor for premature myocardial infarction in coronary artery disease. *Thromb Haemost* 1998;79(4):731-5.
19. Newman PJ, Derbes RS, Aster RH. The human platelet alloantigens, PIA1 and PIA2, are associated with a leucine33/proline33 amino acid polymorphism in membrane glycoprotein IIIa, and are distinguishable by DNA typing. *J Clin Invest* 1989;83(5):1778-81. DOI: 10.1172/JCI114082.
20. Carter AM, Catto AJ, Bamford JM, Grant PJ. Platelet GP IIIa PIA and GP Ib variable number tandem repeat polymorphisms and markers of platelet activation in acute stroke. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1998;18(7):1124-31. DOI: 10.1161/01.atv.18.7.1124.
21. Firan M, Bawdon R, Radu C, Ober RJ, Eaken D, Antohe F, et al. The MHC class I-related receptor, FcRn, plays an essential role in the maternofetal transfer of gamma-globulin in humans. *Int Immunol* 2001;13(8):993-1002. DOI: 10.1093/intimm/13.8.993.
22. Parry CS, Gorski J, Stern LJ. Crystallographic structure of the human leukocyte antigen DRA, DRB3*0101: models of a directional alloimmune response and autoimmunity. *J Mol Biol* 2007;371(2):435-46. DOI: 10.1016/j.jmb.2007.05.025.
23. Rayment R, Kooij TW, Zhang W, Siebold C, Murphy MF, Allen D, et al. Evidence for the specificity for platelet HPA-1a alloepitope and the presenting HLA-DR52a of diverse antigen-specific helper T cell clones from alloimmunized mothers. *J Immunol* 2009;183(1):677-86. doi: 10.4049/jimmunol.0801473.
24. Wu S, Maslanka K, Gorski J. An integrin polymorphism that defines reactivity with alloantibodies generates an anchor for MHC class II peptide binding: a model for unidirectional alloimmune responses. *J Immunol* 1997;158(7):3221-6.

Síndrome de delección del 5q

5q deletion syndrome.

David Esteban Arias-Mira

Resumen

ANTECEDENTES: El síndrome de delección del 5q es la anomalía citogenética más frecuente y de mejor pronóstico en los pacientes con síndromes mielodisplásicos. Se caracteriza por anemia macrocítica, trombocitosis y megacariocitos hipolobulados, incluyendo un conteo menor de 1% de blastos en sangre periférica y menor de 5% en médula ósea.

CASO CLÍNICO: Paciente femenina de 83 años, quien consultó al servicio de urgencias por hallazgo de hemoglobina en 5.5 g/dL durante exámenes de rutina, por lo que requirió terapia transfusional. El estudio de hibridación fluorescente *in situ* documentó positividad de 46% para la delección del 5q31, por lo que se inició tratamiento con eritropoyetina 6000 UI cada 7 días y lenalidomida 10 mg/día durante 21 días cada mes; a los seis meses de seguimiento se evidenció respuesta clínica significativa porque no requirió soporte transfusional.

CONCLUSIONES: El diagnóstico temprano del síndrome de delección del 5q por medio de hibridación fluorescente *in situ* (FISH) facilita el tratamiento oportuno con lenalidomida y eritropoyetina que, a su vez, disminuye el requerimiento transfusional de forma notoria y sus complicaciones por la sobrecarga de hierro, al igual que el riesgo de progresión a leucemia mieloide aguda.

PALABRAS CLAVE: Síndrome mielodisplásico; lenalidomida; leucemia mieloide aguda.

Abstract

BACKGROUND: The 5q deletion syndrome is the most frequent cytogenetic anomaly with the best prognosis in patients with myelodysplastic syndromes. It is characterized by macrocytic anemia, thrombocytosis and hypolobulated megakaryocytes, including a count lesser than 1% of blasts in peripheral blood and lesser than 5% in bone marrow.

CLINICAL CASE: A 83-year-old female patient, who consulted the emergency department for finding hemoglobin at 5.5 g/dL during routine examinations, and therefore required transfusion therapy. The fluorescent *in situ* hybridization study documented 46% positivity for the 5q31 deletion, so treatment with erythropoietin 6000 IU was started every 7 days and lenalidomide 10 mg/day for 21 days every month. At six months of follow-up, a significant clinical response was evident because patient did not require transfusion support.

CONCLUSIONS: Early diagnosis of 5q deletion syndrome by means of *in situ* fluorescent hybridization (FISH) facilitates timely treatment with lenalidomide and erythropoietin, which in turn reduces the transfusion requirement significantly and its complications due to iron overload, as well as the risk of progression to acute myeloid leukemia.

KEYWORDS: Myelodysplastic syndrome; Lenalidomide; Acute myeloid leukemia.

Unidad de Cuidados Intensivos, IPS
Universitaria, Universidad de Antioquia,
Colombia.

Recibido: 30 de septiembre 2019

Aceptado: 2 de diciembre 2019

Correspondencia

David Esteban Arias Mira
mdavidarias@hotmail.com

Este artículo debe citarse como

Arias-Mira DE. Síndrome de delección del 5q. Hematol Méx. 2020 enero-marzo;21(1):56-60.
https://doi.org/10.24245/rev_hematol.v21i1.3554

ANTECEDENTES

El síndrome de delección del brazo largo del cromosoma 5 (5q) es una anomalía citogenética presente en pacientes con síndromes mielodisplásicos, que afecta la hematopoyesis ocasionando anemia resistente y riesgo de progresión a leucemia mieloide aguda. Esta alteración afecta principalmente a la población femenina y puede ser concomitante o no con otras citopenias, como leucopenia y trombocitopenia, con alto riesgo de progresión a leucemia mieloide aguda.^{1,2}

CASO CLÍNICO

Paciente femenina de 83 años, con antecedentes patológicos de hipertensión arterial, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, aneurisma de aorta abdominal, enfermedad coronaria, diabetes mellitus tipo 2 y trastorno depresivo mayor, quien consultó al servicio de urgencias por hallazgo de hemoglobina en 5.5 g/dL durante exámenes de rutina, por lo que requirió terapia transfusional.

Al interrogatorio refirió episodios de melena ocasionales que no fueron documentados por personal de la salud, por lo que se realizaron estudios endoscópicos, iniciando con endoscopia digestiva superior que evidenció esofagitis péptica residual, antritis erosiva leve y hernia hiatal de 2 cm; debido a la ausencia del origen claro del sangrado, se realizó colonoscopia total que indicó prolapso rectal completo, sin evidencia de sangrado, por lo anterior se realizó el estudio de cápsula endoscópica con hallazgos de diverticulosis izquierda leve y pólipo en colon descendente, sin evidencia de sangrado, por lo que se solicitó tomografía de abdomen total contrastada que mostró aneurisma aórtico infrarrenal de 35 x 40 mm sin signos de ruptura, sin paso de contraste al tubo gastrointestinal, con pequeños hemangiomas hepáticos y quistes renales corticales simples.

Durante el seguimiento hospitalario se corroboró histopatología de biopsia gástrica con metaplasia intestinal completa sin displasia con *H. pylori* positivo tratado con tetraconjugado; sin embargo, la paciente persistió con anemia normocítica normocrómica heterogénea, con hemoglobina menor a 7 g/dL, requiriendo soporte transfusional en repetidas ocasiones, lo que, en conjunto con el hallazgo de síndrome constitucional, llevó a la realización de aspirado de médula ósea con coloración básica que evidenció celularidad de 15% adecuada para la edad, hematopoyesis con predominio eritroide, adecuada maduración, granulopoyesis, megacariocitos pequeños hipolobulados, retículo negativo para fibrosis reticulínica (**Figura 1**); se realizó clasificación inmunológica de leucemia que descartó alteraciones en las líneas hematopoyéticas que sugirieran neoplasia mielodisplásica o mieloproliferativa crónica, con predominio granulocítico con linfocitos y plasmocitos politípicos sin alteraciones fenotípicas con basofilia e incremento de precursores CD34 positivos. Se realizaron marcadores CD34 sin evidenciar incremento de blastos, CD31 resaltó megacariocitos pequeños e hipolobulados, CK negativo. Los hallazgos favorecieron proceso reactivo con leves cambios morfológicos de megacariocitos sin evidencia de lesión metastásica. Al tener en cuenta lo anterior se solicitó estudio de hibridación fluorescente *in situ* (FISH) que documentó positividad de 46% para la delección del 5q31 (**Figura 2**), por lo que se inició tratamiento con eritropoyetina 6000 UI cada 7 días y lenalidomida 10 mg/día durante 21 días cada mes; al alta se ordenó seguimiento domiciliario de manera periódica con cuadro hemático; a los seis meses de seguimiento se evidenció respuesta clínica significativa porque no requirió soporte transfusional; antes de iniciar el tratamiento y desde el ingreso hospitalario, la paciente requirió transfusión de glóbulos rojos cada 72 horas.

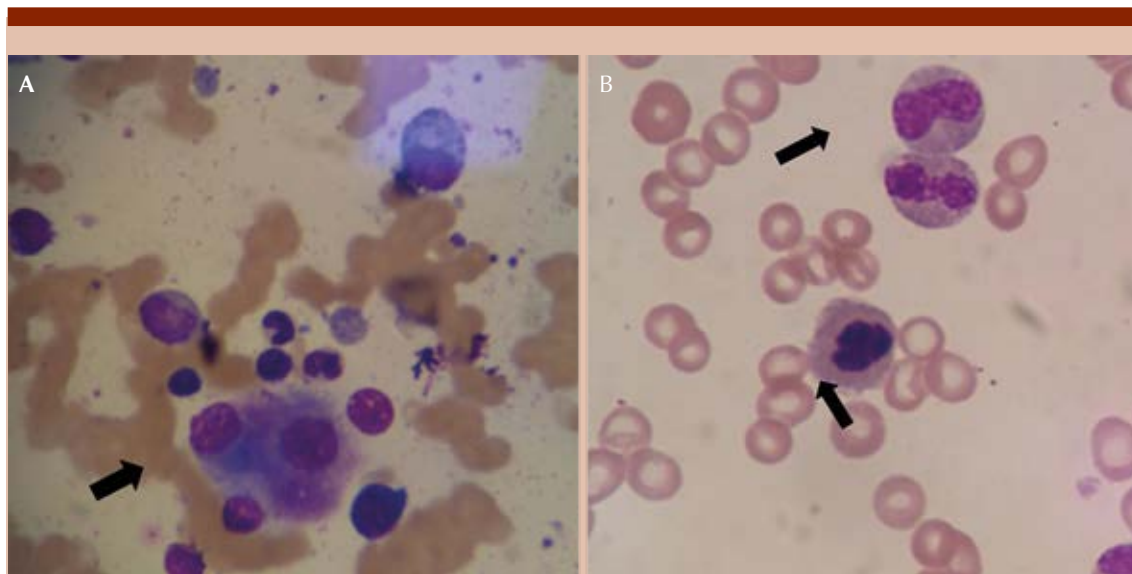


Figura 1. A. Se observa megacariocito hipolobulado. B. Se observa eritroblasto displásico (inferior) y granulocitos hipogranulares (superior).

DISCUSIÓN

Los síndromes mielodisplásicos se caracterizan por hiper celularidad en médula ósea, citopenias en sangre periférica (hemoglobina < 10 g/dL, plaquetas $< 100 \times 10^9/L$, recuento de neutrófilos

absolutos $< 1.8 \times 10^9/L$) y riesgo inherente de padecer leucemia mieloide aguda.² Su incidencia va en aumento debido al subregistro evidenciado en décadas previas y al desarrollo de nuevos métodos diagnósticos; alcanzando cifras cercanas a 200 personas por cada 100,000 habitantes mayores de 65 años, con costos cercanos a 30,000 dólares estadounidenses por paciente por año (según registros de costos de Estados Unidos), cifra que puede reducirse a 10,000 dólares con el diagnóstico y tratamiento oportunos, lo que logra disminuir el requerimiento de terapia transfusional, que representa el principal motivo de sobre costo en los sistemas de salud y el principal motivo de complicaciones por la sobrecarga de hierro.³

La anemia presente en este síndrome mielodisplásico sobreviene por la disminución en la expresión del gen RPS14, lo que aumenta la proteína p53 con la consecuente activación en las líneas de apoptosis, disminuyendo la po-

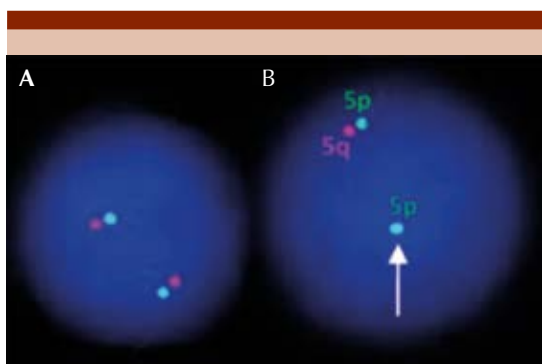


Figura 2. Hibridación fluorescente *in situ* (FISH). A. Núcleo normal con dos sondas 5q15.31 y 5q31.2. B. Núcleos positivos para delección 5q31.2.

blación eritroide,^{4,5} lo que genera un fenotipo caracterizado por anemia macrocítica, eritrodisplasia, conteo normal o elevado de plaquetas y megacariocitos hipolobulados, incluyendo la existencia de un conteo menor de 1% de blastos en sangre periférica y menor de 5% en la médula ósea.⁵

La lenalidomida, un fármaco derivado de la talidomida, cuya función es la fosforilación de la proteína MDM2 (*murine doble minute 2*), un regulador de la función de la proteína p53,⁵ disminuye el requerimiento de terapia transfusional en pacientes con síndromes mielodisplásicos a ocho semanas en 26.9% de los casos cuando se administra una dosis diaria de 5 a 10 mg de lenalidomida por periodos de 21-28 días, respectivamente, además de lograr mejores puntuaciones en la escala de calidad de vida relacionada con la salud. Esta respuesta se obtiene principalmente en individuos con delección del 5q con o sin otras anomalías citogenéticas, como la delección 7q, al igual que en grupos etarios mayores de 65 años; logrando, además, aumento en las poblaciones de linfocitos T y en algunos casos efectos no deseados, como la neutropenia y trombocitopenia,⁶⁻¹² al igual que tromboembolismos venosos, que pueden ocurrir, incluso, en 17% de los casos luego de un año de tratamiento.¹³

La respuesta clínica al tratamiento puede medirse de forma temprana con la deshidrogenasa láctica, las metaloproteinasas de matriz celular 2 y 9, al igual que las proteínas intracelulares, como calnexina y tioredoxina;¹⁴ sin embargo, el objetivo final debe ir encaminado a lograr la mayor independencia de la terapia transfusional y prevenir la aparición de leucemia mieloide aguda, por lo que el seguimiento del cuadro hemático debe ser el pilar fundamental.^{8,12} Con ese objetivo se ha estudiado la eficacia de la administración concomitante de estimulantes de la eritropoyesis, como la eritropoyetina, en asociación con lenalidomida, demostrando que dosis

de eritropoyetina de 60,000 UI cada semana con lenalidomida 10 mg/día por 21 días durante 4 ciclos, aumenta la respuesta eritroide y disminuye el requerimiento transfusional en comparación con lenalidomida sola sin aumentar los efectos adversos. Esta respuesta se ve principalmente en pacientes con concentraciones bajas de eritropoyetina previo al inicio del tratamiento.¹⁵

La evolución de la paciente descrita fue superior a la media porque superó 8 semanas sin requerimiento transfusional con dosis bajas de eritropoyetina y periodos cortos de lenalidomida; sin embargo, no fue posible la medición de eritropoyetina antes del inicio de la terapia, por lo que se desconoce un posible déficit previo. Su puntuación en la escala de calidad de vida relacionada con la salud ha mejorado y el requerimiento de internación en servicios de hospitalización ha disminuido a menos de dos episodios por año.

La información descrita en este reporte no incluye identificación personal y los datos adjuntos se tomaron de la historia clínica previa firma de consentimiento informado por parte de la paciente y familiares en el formato establecido por la IPS Universitaria de Antioquia para este fin.

REFERENCIAS

1. Gurney M, Patnaik M, Hanson C, Litzow M, Al-Kali A, Ketterling R, et al. The 2016 revised World Health Organization definition of 'myelodysplastic syndrome with isolated del(5q)'; prognostic implications of single versus double cytogenetic abnormalities. *Br J Haematol* 2017;178:57-60. <https://doi.org/10.1111/bjh.14636>.
2. Hong M, He G. The 2016 Revision to the World Health Organization Classification of Myelodysplastic Syndromes. *J Transl Int Med* 2016;5:139-143. <https://dx.doi.org/10.1515%2Fjtim-2017-0002>.
3. Cogle C. Incidence and burden of the myelodysplastic syndromes. *Curr Hematol Malig Rep* 2015;10(3):272-281. doi: 10.1007/s11899-015-0269-y.
4. Chavarri A, Massone R. Avances en los aspectos fisiopatológicos y terapéuticos del síndrome 5q menos. *Hematología* 2014;18(1):31-39.

5. Talati C, Sallman D, List A. Lenalidomide: Myelodysplastic syndromes with del(5q) and beyond. *Semin Hematol* 2017;54(3):159-166. doi: 10.1053/j.seminhematol.2017.06.003.
6. Chesnais V, Renneville A, Toma A, Lambert J, Passet M, Dumont F, et al. Effect of lenalidomide treatment on clonal architecture of myelodysplastic syndromes without 5q deletion. *Blood* 2016;127(6):749-760. doi: 10.1182/blood-2015-04-640128.
7. Arcioni F, Roncadori A, Di Battista V, Tura S, Covezzoli A, Cundari S y col. Lenalidomide treatment of myelodysplastic syndromes with chromosome 5q deletion. Results from the National Registry of the Italian Drug Agency. *Eur J Haematol* 2018;101(1):78-85. doi: 10.1111/ejh.13067.
8. Santini V, Almeida A, Giagounidis A, Gropper S, Jonasova A, Vey N, et al. Randomized phase III study of lenalidomide versus placebo in RBC transfusion-dependent patients with lower-risk non-del(5q) myelodysplastic syndromes and ineligible for or refractory to erythropoiesis-stimulating agents. *J Clin Oncol* 2016;34(25):2988-96. DOI: 10.1200/JCO.2015.66.0118.
9. Schuler E, Giagounidis A, Haase D, Shirneshan K, Busche G, Platzbecker U, et al. Results of a multicenter prospective phase II trial investigating the safety and efficacy of lenalidomide in patients with myelodysplastic syndromes with isolated del(5q) (LE-MON 5). *Leukemia* 2016;30(7):1580-2. doi: 10.1038/leu.2015.340.
10. Balaian E, Schuster C, Schönefeldt C, Germing U, Haase D, Tuve S. Selective expansion of regulatory T cells during lenalidomide treatment of myelodysplastic syndrome with isolated deletion 5q. *Ann Hematol* 2016;95(11):1805-10. doi: 10.1007/s00277-016-2775-y.
11. Fenaux P, Giagounidis A, Selleslag D, Beyne-Rauzy O, Mittelman M, Muus P, et al. Clinical characteristics and outcomes according to age in lenalidomide-treated patients with RBC transfusion-dependent lower-risk MDS and del(5q). *J Hematol Oncol* 2017;10(1):131. doi: 10.1186/s13045-017-0491-2.
12. Giagounidis A, Mufti GJ, Mittelman M, Sanz G, Platzbecker U, Muus P, et al. Outcomes in RBC transfusion-dependent patients with Low-/Intermediate-1-risk myelodysplastic syndromes with isolated deletion 5q treated with lenalidomide: a subset analysis from the MDS-004 study. *Eur J Haematol* 2014;93(5):429-38. doi: 10.1111/ejh.12380.
13. Alkharabsheh OA, Saadeh SS, Zblewski DL, Gangat N, Begna KH, Elliott MA, et al. Frequency of venous thrombotic events in patients with myelodysplastic syndrome and 5q deletion syndrome during lenalidomide therapy. *Ann Hematol* 2019;98(2):331-337. doi: 10.1007/s00277-018-3509-0.
14. Messingerová L, Jonášová A, Barančík M, Poleková L, Šereš M, et al. Lenalidomide treatment induced the normalization of marker protein levels in blood plasma of patients with 5q-myelodysplastic syndrome. *Gen Physiol Biophys* 2015;34:399-406. DOI: 10.4149/gpb_2015012.
15. Toma A, Kosmider O, Chevret S, Delaunay J, Stamatoullas A, Rose C, et al. Lenalidomide with or without erythropoietin in transfusion-dependent erythropoiesis-stimulating agent-refractory lower-risk MDS without 5q deletion. *Leukemia* 2016;30(4):897-905. doi: 10.1038/leu.2015.296.

Leucemia de células dendríticas plasmocitoides

Plasmacytoid dendritic blast cell neoplasia.

Fabiola Contreras-Ruiz, Alejandra Celina Esparza-Sandoval, Salvador Aguilar-del Ángel, Cesar Pezina-Cantú, Nereida Méndez-Ramírez, David Gómez-Almaguer, Cesar Homero Gutiérrez-Aguirre

Resumen

ANTECEDENTES: La neoplasia de células blásticas dendríticas plasmocitoides es una enfermedad poco frecuente que representa menos de 1% de las neoplasias malignas hematológicas. Afecta con mayor frecuencia a ancianos del género masculino, en la séptima década de la vida. La primera manifestación clínica suele ser con lesiones cutáneas con aspecto de placa o petequias con posterior afectación de la médula ósea y los ganglios. Causa afectación neuromeningea en 4 a 9% al diagnóstico y 17% a 33% en las recaídas. La manifestación leucémica sin afectación cutánea es poco frecuente, representa menos de 0.44% de los casos de leucemia aguda. El diagnóstico requiere el análisis inmunofenotípico extendido, debido a la sobreposición con otras neoplasias, además de correlación clínica e histopatológica. No existe un tratamiento estandarizado; sin embargo, se han observado mejores desenlaces en los pacientes tratados con un esquema de tipo leucemia linfóide aguda y consolidación con trasplante alogénico. A pesar de una buena respuesta inicial, el pronóstico es adverso, con supervivencia media de 12 a 14 meses.

CASO CLÍNICO: Paciente masculino de 43 años de edad, con manifestaciones exclusivamente leucémicas.

CONCLUSIONES: Establecer el diagnóstico de la neoplasia de células blásticas dendríticas plasmocitoides puede ser un reto debido a su manifestación clínica e inmunofenotipo, lo que puede ocasionar confusión con otras enfermedades hematológicas.

PALABRAS CLAVE: Leucemia aguda; inmunofenotipo.

Abstract

BACKGROUND: Plasmacytoid dendritic blast cell neoplasia is a rare disease that accounts for less than 1% of hematologic malignancies. It most often affects elderly men, in the seventh decade of life. The first clinical manifestation is usually with skin lesions that look like plaque or petechiae with subsequent bone marrow and lymph node involvement. Patients present neuromeningeal affection in 4 to 9% at diagnosis and 17 to 33% in relapses. The leukemic presentation without skin condition is rare, representing less than 0.44% of cases of acute leukemia. The diagnosis requires an extended immunophenotypic analysis, due to overlap with other neoplasms, in addition to clinical and histopathological correlation. There is no standardized therapy; however, better outcomes have been observed in those treated with an acute lymphoid leukemia type scheme and consolidation with allogeneic transplantation. Despite a good initial response, the prognosis is poor, with an average survival of 12 to 14 months.

CLINICAL CASE: A 43-year-old male patient, with exclusively leukemic manifestations.

CONCLUSIONS: Establishing the diagnosis of plasmacytoid dendritic blast cell neoplasia can be a challenge due to its clinical manifestation and immunophenotype, which can cause confusion with other hematological diseases.

KEYWORDS: Acute leukemia; Immunophenotype.

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

Recibido: 1 de noviembre 2019

Aceptado: 3 de diciembre 2019

Correspondencia

Cesar Homero Gutiérrez-Aguirre
hematohu@yahoo.com

Este artículo debe citarse como

Contreras-Ruiz F, Esparza-Sandoval AC, Aguilar-del Ángel S, Pezina-Cantú C y col. Leucemia de células dendríticas plasmocitoides. Hematol Mex. 2020 enero-marzo;21(1):61-67.
https://doi.org/10.24245/rev_hematol.v21i1.3886

ANTECEDENTES

La neoplasia de células blásticas dendríticas plasmocitoides es una leucemia aguda que se observa con poca frecuencia, representa menos de 1% de todas las neoplasias malignas hematológicas. La incidencia en Estados Unidos es de 0.04 casos por 100,000 habitantes, la mayoría son pacientes caucásicos.¹ Existe mayor incidencia de la enfermedad en pacientes de género masculino, con relación de 3:1 y aunque puede afectar cualquier grupo de edad, es más frecuente en la séptima década de la vida.² La manifestación clínica de la neoplasia de células blásticas dendríticas plasmocitoides es heterogénea; sin embargo, su manifestación clínica más común es la cutánea en 64% de los casos, aunque con frecuencia se acompaña de daño a ganglios linfáticos, médula ósea y sangre periférica.¹ Las lesiones cutáneas se caracterizan por un nódulo o placa, único o con múltiples lesiones, acompañado de eritema, hiperpigmentación o ulceración localizada. En su forma cutánea representa 0.7% de los linfomas cutáneos, mientras que la manifestación leucémica representa menos de 0.44% de los casos de leucemia aguda.² La afectación neuro-meningea es frecuente, se observa en 4 a 9% de los pacientes al momento del diagnóstico y en 17 a 33% de los pacientes que tienen recaída de la neoplasia.³ La enfermedad generalmente tiene curso clínico agresivo a pesar de que se observe respuesta inicial a la quimioterapia sistémica, con mediana de supervivencia de 12 a 16 meses. La nomenclatura de la neoplasia de células blásticas dendríticas plasmocitoides ha cambiado en múltiples ocasiones,³ anteriormente era conocida como linfoma de células blásticas NK y leucemia agranular de células NK, actualmente, en la clasificación de tumores hematopoyéticos de la Organización Mundial de la Salud (revisión 2017), la neoplasia de células blásticas dendríticas plasmocitoides se clasifica dentro del grupo de leucemia mieloblástica

aguda y neoplasias de precursores relacionados con la denominación de neoplasia de células blásticas dendríticas plasmocitoides.

Se comunica el caso clínico de un paciente con neoplasia de células blásticas dendríticas plasmocitoides sin manifestaciones cutáneas, con el objetivo de analizar las características de una enfermedad poco frecuente y revisar la bibliografía.

CASO CLÍNICO

Paciente masculino de 43 años de edad con antecedentes de tabaquismo activo (15 paquetes año) que acudió a urgencias del Hospital Universitario Dr. José Eleuterio González el 28 de diciembre de 2018 por un cuadro de dos semanas de evolución con dolor abdominal de tipo punzante en el flanco derecho con intensidad EVA 8/10, que se extendió al tórax manifestándose como dolor pleurítico, acompañado de diaforesis. En la exploración física no se encontraron datos patológicos, no se encontraron adenopatías ni esplenomegalia. Los estudios de laboratorio e imagen (radiografía de tórax, electrocardiograma, ecocardiograma, eco de abdomen, biometría hemática, enzimas cardíacas, pruebas de función hepática) descartaron enfermedad cardiovascular y gastrointestinal como origen del dolor. En la biometría hemática se observó hemoglobina normal (16.0 g/dL), leucocitos totales normales ($8.1 \times 10^3/\mu\text{L}$) con neutrófilos de $1.8 \times 10^3/\mu\text{L}$, linfocitosis ($5.97 \times 10^3/\mu\text{L}$) y trombocitopenia ($45.8 \times 10^3/\mu\text{L}$). El dolor desapareció con la administración de tramadol, por lo que el paciente fue egresado del hospital por el servicio de urgencias con cita a la consulta debido a sospecha diagnóstica de dengue. El paciente acudió nuevamente a urgencias el 18 de enero de 2019 con cuatro días de evolución con dolor óseo generalizado (intensidad EVA 8-10/10), además de petequias en la espalda, el tórax, el abdomen y las extremidades. Negó haber tenido fiebre. A la exploración tenía

palidez de tegumentos, ictericia, adenopatías submandibulares, cervicales bilaterales, axilares e inguinales, de consistencia firme y dolorosas. En el eco de abdomen se encontró esplenomegalia. Los estudios de laboratorio mostraron deshidrogenasa láctica elevada (662 UI/L), hemoglobina de 7.53 g/dL, trombocitopenia ($17.7 \times 10^3/\mu\text{L}$), cuenta total de leucocitos normal ($9.5 \times 10^3/\mu\text{L}$), pero con neutropenia ($0.589 \times 10^3/\mu\text{L}$) y linfocitosis ($7.25 \times 10^3/\mu\text{L}$). En el frotis se encontraron 82% de blastos, por lo que se solicitó valoración por el Servicio de Hematología. Se realizó citometría de flujo con un citómetro FACSCanto II, 3 láser de 8 colores y programa de análisis Infinicyt v2.0 de acuerdo con estándares de EuroFlow; se encontró una población que comprendía 82% de las células con existencia fuerte de los marcadores HLADR+, CD4+, CD7+ patrón heterogéneo, CD123+, CD56+ compatible con una neoplasia de células dendríticas blásticas plasmocitoides. Además, se encontró expresión CD22+, CD36+ débil heterogéneo, CD79cy+ en 12% de la población, CD117+ débil heterogéneo (**Figura 1**). La existencia de los marcadores de células B como CD79a y CD22, pero sin la expresión de CD19 descartó la posibilidad de un origen B; la existencia del marcador CD36 fue débil, en ausencia del marcador CD64 descartó un origen monocítico. La determinación de BCR/ABL por Fish fue negativa. Se le realizó una tomografía computada en la región del cuello, desde la base del cráneo hasta los ápices pulmonares con cortes axiales cada 1.25 mm, que evidenció múltiples adenopatías yugulares, mediastinales y paratraqueales. Se inició tratamiento con esquema BFM modificado (grupo Berlin-Frankfurt-Munster) con prednisona, vincristina, mitoxantrona (sustituyendo a la daunorrubicina), L-asparaginasa, ciclofosfamida, citarabina y 6-mercaptopurina, además de quimioterapia intratecal. Como profilaxis se administró aciclovir, levofloxacino y fluconazol. Con la fase de inducción a la remisión el paciente tuvo citorreducción adecuada, en su biometría de control se encontraron leucocitos

totales de $0.94 \times 10^3/\mu\text{L}$, neutrófilos $0.02 \times 10^3/\mu\text{L}$, linfocitos $0.92 \times 10^3/\mu\text{L}$, hemoglobina 5.3 g/dL y plaquetas de $8.0 \times 10^3/\mu\text{L}$. El aspirado de médula ósea postinducción se reportó en remisión morfológica, no se realizó estudio de enfermedad mínima residual por dificultad económica del paciente. Durante la fase de consolidación el paciente mostró como eventos adversos mucositis herpética grado III y pansinusitis bacteriana que se aliviaron con tratamiento antibiótico y aciclovir. La fase de consolidación se aplicó de manera incompleta por dificultad económica del paciente para conseguir los medicamentos y el paciente abandonó el tratamiento. Acudió tres meses después de la última aplicación de quimioterapia (junio de 2019), encontrándose en remisión morfológica con biometría hemática con leucocitos totales de $6.14 \times 10^3/\mu\text{L}$, neutrófilos $3.69 \times 10^3/\mu\text{L}$, linfocitos $1.78 \times 10^3/\mu\text{L}$, hemoglobina 12.7 g/dL y plaquetas de $199.0 \times 10^3/\mu\text{L}$, posteriormente se perdió de seguimiento en la consulta.

DISCUSIÓN

Las células dendríticas plasmocitoides (pDC) tienen un papel importante como intermediarios de la inmunidad, al enlazar la inmunidad innata con la adaptativa. Al ser estimuladas, secretan citocinas que activan células T, asesinas naturales y macrófagos, en situaciones fisiológicas y patológicas.¹ Las células dendríticas plasmocitoides dependen de las poblaciones de células progenitoras hematopoyéticas, debido a que no muestran autorrenovación y solo viven una a dos semanas.⁴

En la neoplasia de células blásticas dendríticas plasmocitoides se ha demostrado a través de hibridación genómica comparativa, que la pérdida de material genético es la anomalía más frecuente (RB1, CDKN1B, CDKN2A y TP53) y en algunas ocasiones, se observa sobreexpresión de oncogenes, lo que podría representar un evento

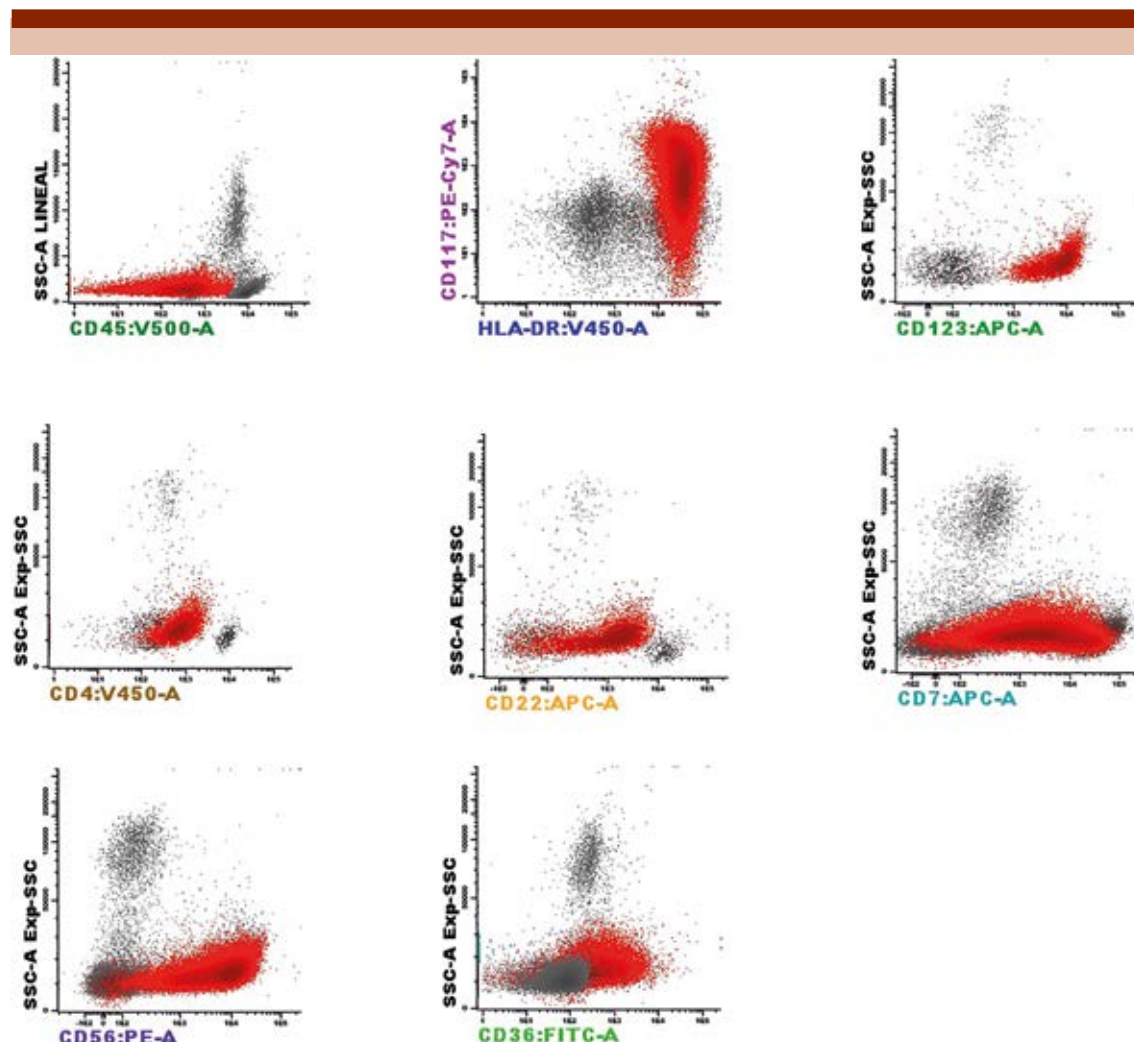


Figura 1. Citometría de flujo del paciente. Se observa una población de blastos en color rojo. El panel de marcadores es compatible con origen dendrítico plasmocitoide por la existencia fuerte de CD123+, HLADR+ (homogéneo), CD4+, CD7+, CD56+. Además, se observa expresión de CD22+ y CD79acy parcial, CD117+ (heterogéneo) y CD36+ débil.

patogénico temprano.^{3,5} El 10 a 20% de los pacientes pueden padecer neoplasias sincrónicas o metacrónicas, incluyendo síndrome mielodisplásico, leucemia mieloide crónica, leucemia mielomonocítica crónica y leucemia mieloide aguda.^{1,3} Esto fortalece un origen mieloide de la neoplasia o una malignidad secundaria.⁶

La manifestación clínica es heterogénea, además de tener un perfil de maduración celular variable, con rasgos desde leucemia aguda de células neoplásicas inmaduras hasta rasgos de linfomas periféricos maduros. Esto puede ocasionar errores en el diagnóstico y tratamiento. La afección cutánea suele ser la primera manifesta-

ción, mientras que la manifestación leucémica sin afectación cutánea es inusual, se observa en menos de 1% de los casos de leucemia aguda.² Sin embargo, algunos de estos pacientes padecerán lesiones cutáneas durante el curso de la neoplasia.⁵

Las lesiones cutáneas suelen aparecer como placas o tumores solitarios o múltiples. También pueden aparentar equimosis o tomar una forma nodular cubiertas por una capa epidérmica atenuada y brillante. La esplenomegalia y las linfadenopatías son comunes al diagnóstico. Cuando afecta la médula ósea suele haber pancitopenia,⁶ particularmente trombocitopenia.^{1,3} Ocasionalmente puede haber daño del hígado, las amígdalas, los tejidos blandos, las cavidades paranasales y los ojos.³

La histopatología de las lesiones suele mostrar blastos de tamaño intermedio a grande, con citoplasma escaso, con dos a tres nucléolos ovales a redondos y cromatina fina.⁶ En las lesiones cutáneas, las células neoplásicas no afectan la epidermis, agregándose en la dermis superficial a media con distribución perivascular o perianeal. En los ganglios linfáticos se observa afección de manera interfolicular y posteriormente pueden causar alteración de la arquitectura ganglionar.⁵ La invasión de la médula ósea es inicialmente focal y posteriormente se observa invasión y reemplazo de la celularidad normal de la médula.^{1,5} Los aspirados de médula ósea muestran la imagen típica de collares de perla.⁵

La citometría de flujo es esencial en el diagnóstico de neoplasia de células blásticas dendríticas plasmocitoides y en la enfermedad mínima residual.¹ Debido a la sobreposición de los marcadores con algunas otras leucemias, se requiere un panel extendido para establecer el diagnóstico de manera correcta.^{1,7} La expresión elevada de CD123, además de la coexpresión de CD56 y CD4, es casi patognomónica de neoplasia de

células blásticas dendríticas plasmocitoides.⁵ TCF4 es un marcador nuevo, regulador clave en la neoplasia, su disminución resulta en la regulación negativa de CD123 y CD56.¹ En ocasiones el diagnóstico puede volverse incluso más difícil en ausencia de los marcadores CD4, CD56 o ambos, donde se requiere un manejo multidisciplinario para establecer el diagnóstico.⁸ El **Cuadro 1** incluye los marcadores presentes y ausentes en la neoplasia. El diagnóstico diferencial incluye: leucemia mieloblástica aguda CD56+, linfoma extranodal de células T/NK tipo nasal, linfoma cutáneo de células T y linfoma de células T paniculítico.⁹

Aún no se ha establecido un tratamiento estandarizado, por lo que se recomienda, de ser posible, incluir al paciente en ensayos clínicos.^{1,10} Se ha observado mejor respuesta cuando se prescriben regímenes terapéuticos contra leucemia linfocítica aguda, como el hiperCVAD y el GIMEMA ALL trial, además de prescribir terapia intratecal.^{1,2} Una característica de muchos regímenes de tipo LLA, especialmente los pediátricos, es la administración de L-asparaginasa, lo que puede representar una de las razones por la que los pacientes tratados con estos esquemas han tenido mejores resultados.¹⁰ Sin embargo, la quimioterapia no es suficiente para lograr remisiones duraderas, por lo que, al lograr la primera remisión, se recomienda realizar un trasplante alogénico de células hematopoyéticas.^{9,11}

Se ha demostrado que HLA DR suele inducir apoptosis en múltiples células presentadoras de antígenos, incluidas las células dendríticas. Hasta 90% de las células dendríticas plasmocitoides son HLA DR+, por lo que los mAb HLA-DR podrían ser un enfoque terapéutico en pacientes con neoplasia de células blásticas dendríticas plasmocitoides.¹² En ensayos clínicos están emergiendo nuevas terapias dirigidas contra la IL-3, así como inhibidores de BCL-2.^{1,6} Existen otras nuevas terapias en investigación, que incluyen

Cuadro 1. Marcadores utilizados para el diagnóstico de neoplasia de células blásticas dendríticas plasmacitoides

Expresados habitualmente	Expresados ocasionalmente		No expresados	
		Marcadores de expresión aberrante		
CD4 ^{1,3,5,6}	CD45RA ^{3,7}	CD10 ⁷	MCSF-R ⁶	CD34 ^{5,6}
CD56/NCAM 1 ^{1,5,6}	CTLA1/GZMB ³	CD304 o BDCA-4	MNDA ¹	CD16 ⁷
CD43/SPN > 95% de los casos ^{3,5}	TCL1 ^{1,3,5,6} . Se encuentra en 90% de los casos ⁵	CD2 ^{1,5,6}	CD3 ^{1,5,6}	CD57 ⁷
CD123/ IL3 R a chain ^{1,5,6}	CD13 ⁵	CD5 ^{1,5,6}	CD20 ^{5,6}	CD94 ⁷
CD303/ BDCA2/ CL-EC4E/neuropilin ^{1,3,5,6}	CD14 ⁵	CD7 ^{5,6}	CD79a ^{5,6}	CD138 ⁷
TCF4 ¹³	CD15 ⁵	CD33 ^{1,5,6}	CD19 ^{1,5,6}	CD30 ⁷
CD2AP ¹	CD38 ^{1,5}		CD22 ⁵	TIA1 ⁷
Spi-B ¹	CD68/PGMI ^{1,5,6}		Mieloperoxidasa (MPO) ^{1,6}	PAX5 P ⁶
BCL11A ¹	TdT ^{1,6} 33 a 50% de los casos son positivos ⁵		CD11c ⁶	Ciclina D ⁷
MxA ⁵	BCL-2 ¹		CD163 ⁶	CD1a ⁷
CLA ⁵	BCL-6 ¹		Lisozima ^{5,6}	CD25 ⁷
HLA DR ^{1,5}	S100 ¹		CD117 ^{1,5-7}	CD36 (reportado como positivo una ocasión) ¹⁴
Ki67 ¹	IL7R a ¹		Granzima B1, TIA1 y perforina ⁵	CD66c ⁷
	CD99 ¹		CD8 ¹⁵	CD235a ⁷
	CD45 ⁶		CD11b ⁷	CD41 ⁷
				CD61 ⁷

SL-401, una proteína recombinante compuesta por los dominios catalíticos y de translocación de la toxina diftérica, fusionada a la IL-3.¹⁰

cuenta con las herramientas diagnósticas, como un panel extendido de la citometría de flujo, histopatología y personal experto.

CONCLUSIONES

Establecer el diagnóstico de la neoplasia de células blásticas dendríticas plasmocitoides puede ser un reto debido a su manifestación clínica e inmunofenotipo, lo que puede ocasionar confusión con otras enfermedades hematológicas, retrasando el diagnóstico y el tratamiento, principalmente en situaciones en las que no se

REFERENCIAS

1. Khoury JD. Blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm. Curr Hematol Malig Rep 2018;13(6):477-483. doi: 10.1007/s11899-018-0489-z.
2. Pagano L, Valentini C, Pulsoni A, Fisogni S, Carluccio P, Mannelli F, et al. Blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm with leukemic presentation: an Italian multicenter study. Haematologica 2013;98(2):239-246. doi: 10.3324/haematol.2012.072645.

3. Pagano L, Valentini C, Grammatico S, Pulsoni A. Blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm: diagnostic criteria and therapeutical approaches. *Br J Haematol* 2016;174(2):188-202. doi: 10.1111/bjh.14146.
4. Manz M. Plasmacytoid dendritic cells: origin matters. *Arch Pathol Lab Med* 2018;138(4):564-9.
5. Shi Y, Wang E. Blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm: a clinicopathologic review. *Arch Pathol Lab Med* 2014;138:564-569. doi: 10.5858/arpa.2013-0101-RS.
6. Ruhangaza D, Mugabe M, Kigonya C, Lane A, Morgan E. Blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm: First case report from Rwanda and review of the literature. *J Glob Oncol* 2019 Jun;5:1-6. doi: 10.1200/JGO.19.00123.
7. Pennisi M, Cesana C, Cittone M, Bandiera L, Scarpati B, Mancini V, et al. A case of blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm extensively studied by flow cytometry and immunohistochemistry. *Case Rep Hematol* 2017;2017:4984951. DOI: 10.1155/2017/4984951.
8. Trottier AM, Cerquozzi S, Owen CJ. Blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm: challenges and future prospects. *Blood Lymphat Cancer* 2017;7:85-93. DOI: <https://doi.org/10.2147/BLCTT.S132060>.
9. Cruz-Chacon A, Mathews J, Ayala E. Transplantation in rare lymphoproliferative and histiocytic disorders. *Cancer Control* 2014;21(4):335-342. DOI:10.1177/107327481402100410.
10. Kerr II D, Sokol L. The advances in therapy of blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm. *Expert Opin Investigat Drugs* 2018;27:733-739. <https://doi.org/10.1080/13543784.2018.1512970>.
11. Sullivan JM, Rizzieri DA. Treatment of blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm. *Hematology* 2016(1):16-23. <https://dx.doi.org/10.1182%2Fasheducation-2016.1.16>.
12. Drénou B, Amiot L, Setterblad N, Taque S, Guilloux V, Charron D, Mooney N. MHC class II signaling function is regulated during maturation of plasmacytoid dendritic cells. *J Leuk Biol* 2005;77(4):560-567. DOI: 10.1189/jlb.0704423.
13. Valdivia-Ferrufino D, Assiz MA, Pérez-Romano B, Fragoso-Flores J, Ruiz-Argüelles A. Neoplasias de células NK: informe de catorce casos estudiados en una sola institución. *Revista de Hematología* 2010;11(3):129-135.
14. Kurt H, Khoury JD, Medeiros LJ, Huh YO. Blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm with unusual morphology, MYC rearrangement and TET2 and DNMT3A mutations. *Br J Haematol* 2018;181(3):305-305. doi: 10.1111/bjh.15128.
15. Awasthi NP, Qayoom S, Dabadghao S. Blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm presenting as leukemia without cutaneous lesion. *J Cancer Res Ther* 2017;13(6):1056-1058. doi: 10.4103/0973-1482.220358.

Alejandro Ruiz-Argüelles, 1952-2019

Luis Llorente



Alejandro Ruiz-Argüelles, who died on July 25th, 2019, was a firm and important supporter of Medical Laboratory Immunology, Clinical Flow Cytometry and Analytical Cytology throughout the whole of Latin America. He was born in Puebla, Mexico, to a medical family: his grandfather was a radiologist, while his father is a now-retired distinguished hematologist and his elder brother is a renowned hematologist as well.

Alejandro obtained his M. D. from the Universidad Autónoma de San Luis Potosí, Mexico, aged 24. He undertook graduate studies at the Instituto Nacional de la Nutrición (1976-1980), where he became a dedicated follower of Niels Jerne's Network Theory of the Immune System. His passion for flow cytometry, using a Fc200 cytofluorograph from Ortho Diagnostics was born there as well. He continued his post-

Department of Immunology and Rheumatology, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, Mexico City, México.

Received: October 8, 2019

Accepted: October 14, 2019

Correspondence

Luis Llorente
luisllorentepeters57@gmail.com

This article must be quoted

Llorente L. Alejandro Ruiz-Argüelles, 1952-2019. Hematol Méx. 2020 enero-marzo;21(1):68-70.
https://doi.org/10.24245/rev_hematol.v21i1.3887

graduate studies at the Mayo Clinic (1980-1982), thanks to grants from the Mayo Clinic Research Foundation and the Fogarty International Center of the National Institutes of Health. He was certified by the American Board of Medical Laboratory Immunology in 1982.

His mentor at the Instituto Nacional de la Nutrición, Donato Alarcón-Segovia, wished, as did all of us at the time, for him to return to the bosom of the Institute. It was not to be, however: Alejandro decided to go back to Puebla to join a private institution founded by his father, Clínica Ruiz/Laboratorios Clínicos de Puebla. It was there where all his career in patient care, teaching and research took place.

Alejandro's publications were manifold. He was proud that his first published paper appeared in *Nature*, with Alarcón-Segovia as co-author, a very original paper that showed the penetration of antibodies into live cells, a finding that was met with a certain reticence at first, but which has been vindicated with time. His publications encompassed idiotypic regulation, analytical methods in hematology and coagulation, complement regulatory proteins and hemocytopenias, multiple drug resistance in autoimmune diseases, apoptosis, and even vitiligo, in regard to which he postulated that melanocyte-specific antibodies might play a pathogenic role in the disease, which is characterized by the depletion of melanocytes, and that this depletion might be due to apoptosis following antibody internalization.

His interest in flow cytometry and analytical cytology led him to organize courses and workshops all over Latin America, where he was respected and esteemed in equal measure as a leader in this field. So much so, in fact, that he became Vice-Chairman of the Scientific Division of the Federation of Clinical Chemistry (IFCC), Chair of the IFCC Scientific Division's Committee

on Standardization of Clinical Flow Cytometry, and a member of the Scientific Advisory Committee of the International Society for Analytical Cytology. Needless to say, he and his publications were recognized with various prizes both in Mexico and in the rest of Latin America.

He was the medical director and then general director of Laboratorios Clínicos de Puebla, an establishment that has provided both doctors and patients with state-of-the-art diagnostic services for more than sixty-five years. It is hard to overestimate the importance of this aspect of medicine: an adequate general diagnosis and the consequent proper treatment are difficult, if not impossible to carry out without reliable and professional clinical analyses; they are the foundation upon which decisions are taken which directly affect a patient's health. This reliability and professionalism went hand in hand with academic excellence, as evidenced by the myriad articles published in international journals. In a world in which a large percentage of biomedical research is carried out by universities and public institutions, or by large pharmaceutical companies, it is remarkable that a private institution of relatively modest size and means is able to contribute significantly and even disproportionately to the advancement of science in Mexico and in the sphere of the biomedical sciences in general. No less important, of course, has been its role in the formation and instruction of dozens of doctors who have attended specialization and graduate courses in its headquarters, afterwards taking their knowledge and experience to countless corners of Mexico and Latin America. This multiplying effect is difficult to quantify, but of undeniable importance.

Lastly, it is important to point out the bone marrow transplant program carried out by this organization. Thanks to its low costs, this process is now affordable to many low-income patients in all of Latin America. This is something that both

represents and symbolizes the ethos of Laboratorios Clínicos de Puebla and, by extension, of Alejandro's work: a firm commitment to society, always starting from academic and professional excellence and aiming for the betterment of sanitary care in Mexico, providing services, forming professionals, and contributing to the overall welfare of the whole of society, but particularly of its less fortunate members.

Alejandro will be sorely missed as a colleague, but that is only part of the story. He was an ever-smiling, optimistic person, full of charm and with an extraordinary zest for life, which manifested itself, for example, in his delight in and loyalty to his many friends. It is difficult to come to terms with his untimely death. I think I speak for all those who knew him when I say that he will never be forgotten.

As Director of the hematopoietic stem cell transplant program at the Oregon Health and Science University, I am very pleased to congratulate my friend and colleague, Dr. Guillermo Ruiz Arguelles for achieving the important milestone in having performed their 1000th hematopoietic stem cell transplant procedure at Clínica Ruiz, in Puebla, Mexico. To be honest, it is not Dr. Ruiz who is to be congratulated, but rather, the entire team and staff of the transplant program and as well, to the patients who have the benefit to be treated at this site.

These numbers are milestones, and milestones are important. The milestone may be the first patient ever treated within the transplant program. Another milestone may be performing the first allogeneic transplant procedure in an established autologous transplant center and soon thereafter, the first cord blood or graft engineered allogeneic procedure. What does the milestone of having reached 1000 transplants for patients in need, mean? It indicates that a program is fully established and recognized for the services they provide. No transplant program will reach these milestones, if they are not providing high level service to their patient recipients. More importantly, what I feel that the milestone of 1000 transplant means, is that any patient who crosses the threshold can trust that their lives are in the hands of a very experienced and professional team. It is not just the doctors. It is the laboratory team members who handle the cellular products and the hematopathologists, who review complicated pathology specimens to provide accurate diagnoses. It is the nursing staff who on a daily basis, dedicate their lives to the care of the patient and provide personal support that

the patient needs when undergoing aggressive therapies. When you reach 1000 transplants, there is nothing more confidence building to a patient than when a nurse can tell them that what they are going through is expected and that there is light at the end of the tunnel. Of course, there are the physical therapists and the occupational therapists who assist in guiding patients back to their normal life. And of course, there are social workers to address the non-medical issues and often the complex family interplay takes place when the patient needs a transplant procedure.

These are the accomplishments and achievements of a program that reached and has performed 1000 transplants. This milestone allows all to pause and reflect on the initiation of a program, the establishment a program, the continual expansion of a program, and to confirm that the program has matured. It also allows one to reflect on its next milestones, perhaps that of 2000 transplants performed and importantly, to be able to count the number of patients who have benefited and for whom a worse outcome would have been encountered, if you were not there.

I applaud my professional colleagues and all of the care providers who assisted in gaining this important milestone. Congratulations to all, and I among others, look forward to following the success of your program at Clínica Ruiz, into the future.

Richard T Maziarz

Medical Director, Adult Blood and Marrow Stem Cell Transplant & Cellular Therapy Program. Professor of Medicine, Knight Cancer Institute, Oregon Health and Science University, Portland, OR, USA.

maziarzr@ohsu.edu

Los artículos deben enviarse vía electrónica mediante el sistema de gestión OJS (Open Journal System) Nieto Editores de la Revista de Hematología, junto con el formato de cesión de derechos de autor (firmado por todos los autores) y confirmar que se trata de un artículo inédito. Sólo debe ingresar a <https://www.revisionporpares.com/index.php/RHematol/login>, registrarse y seguir paso a paso para cargar sus archivos, que serán evaluados por pares. Los trabajos no aceptados se devolverán al autor principal agregando una copia al editor Cesar Homero Gutiérrez Aguirre a: hematohu@yahoo.com.

En el enlace <https://www.amehac.org/open-journal-system-para-autores-de-la-revista-de-hematologia/> podrá encontrar una guía para hacer uso del sistema.

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. Las secciones se ordenan de la siguiente manera: autores, descripciones, dirección para envío de correspondencia al editor.
2. 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.

3. 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.
4. Las gráficas, dibujos y otras ilustraciones deben dibujarse profesionalmente o elaborarse con un programa de cómputo y adjuntarlas al mismo archivo de texto.
5. 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.
6. **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.
7. 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 se proporcionarán de 3 a 10 palabras o frases clave. Enseguida se incluirá un resumen (abstract) en inglés.
8. **Abstract.** Es una traducción correcta del resumen al inglés.
9. **Texto.** Deberá contener antecedentes, material y métodos, resultados y discusión, si se trata de un artículo experimental o de observación. Otro tipo de artículos, como comunicación de casos, artículos de revisión y editoriales no utilizarán este formato.

a) **Introducción.** Expresa brevemente el propósito del artículo. Resume el fundamento lógico del estudio u observación. Mencione las referencias estrictamente pertinentes, sin hacer una revisión extensa del tema. No incluya datos ni conclusiones del trabajo que está dando a conocer.

b) **Material y método.** Describa claramente la forma de selección de los sujetos observados o que participaron en los experimentos (pacientes o animales de laboratorio, incluidos los testigos). Identifique los métodos, aparatos (nombre y

dirección del fabricante entre paréntesis) y procedimientos con detalles suficientes para que otros investigadores puedan reproducir los resultados. Explique brevemente los métodos ya publicados pero que no son bien conocidos, describa los métodos nuevos o sustancialmente modificados, manifestando las razones por las cuales se usaron y evaluando sus limitaciones. Identifique exactamente todos los medicamentos y productos químicos utilizados, con nombres genéricos, dosis y vías de administración.

- c) **Resultados.** Preséntelos siguiendo una secuencia lógica. No repita en el texto los datos de los cuadros o figuras; sólo destaque o 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 nuevas hipótesis cuando haya justificación para ello.
- e) **Referencias.** Numere las referencias consecutivamente siguiendo el orden de aparición en el texto (identifique las referencias en el texto colocando los números en superíndice y sin paréntesis). Cuando la redacción del texto requiera puntuación, la referencia será anotada después de los signos pertinentes. Para referir el nombre de la revista utilizará las abreviaturas que aparecen enlistadas en el número de enero de cada año del Index Medicus. No debe utilizarse el término "comunicación personal". Sí se permite, en cambio, la expresión "en prensa" cuando se trata de un texto ya aceptado por alguna revista, pero cuando la información provenga de textos enviados a una revista que no los haya aceptado aún, citarse como "observaciones no publicadas". Se mencionarán todos los autores cuando éstos sean seis o menos, cuando sean más se añadirán las palabras y *col.* (en caso de autores nacionales) o *et al.* (si son extranjeros). Si el artículo referido se encuentra en un suplemento, se 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;57:26-229.

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.

10. **Transmisión de los derechos de autor.** Se incluirá con el manuscrito una carta firmada por todos los autores, conteniendo el siguiente párrafo: "El/los abajo firmante/s transfiere/n todos los derechos de autor a la revista, que será propietaria de todo el material remitido para publicación". Esta cesión tendrá validez sólo en el caso de que el trabajo sea publicado por la revista. No se podrá reproducir ningún material publicado en la revista sin autorización.

Revista de Hematología se reserva el derecho de realizar cambios o introducir modificaciones en el estudio en aras de una mejor comprensión del mismo, sin que ello derive en un cambio de su contenido.

Si tiene dudas puede dirigirse al editor, Dr. Cesar Homero Gutiérrez Aguirre, al correo comite_editorial@amehac.org

Articles must be sent electronically through the management system OJS (Open Journal System) Nieto Editores of the Journal of Hematology, together with the copyright transfer format (signed by all the authors) and confirm that it is an article unpublished. You just have to enter: <https://www.revisionporpares.com/index.php/RHematol/login>, register and follow step by step to upload your files, which will be evaluated by pairs. The works not accepted will be returned to the main author by adding a copy to the editor Cesar Homero Gutiérrez Aguirre to: hematohu@yahoo.com.

In the link <https://www.amehac.org/open-journal-system-para-autores-de-la-revista-de-hematologia/> you can find a guide to use the system.

Manuscripts should be made following recommendations of the International Committee de Medical Journal Editors (N Engl J Med 1997;336:309-15) and adjusted to the following guidelines.

1. Sections are ordered in the following form: page title, structures abstract, summary, introduction, materials and methods, results, discussion, references, tables and captions.

2. 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 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.

3. 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.
4. 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.
5. 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.
6. 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.
7. **Type or 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.
8. **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, an abstract written in English will be provided.
9. **Abstract.** This is the right translation of the summary to English.
10. **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 extensive review of the topic. Do not include data or conclusions of the job you are making known.

- b) **Material 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 sentence. 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 need 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 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 publishing house, the book's editor, year and pages.

11. **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.
12. We recommend to include citations from Mexican or Latin American authors in the bibliographic references.

Hematología reserves the right to make changes or include modifications in the study in order of better understanding of such, without modifying its content.

If you have any questions, you can contact the editor, Dr. Cesar Homero Gutiérrez Aguirre, at the email comite_editorial@amehac.org