

EDITORIAL

- 73 **Identificando al precursor del mieloma múltiple**
Luz del Carmen Tarín-Arzaga

ARTÍCULOS ORIGINALES

- 77 **Hidroxiurea en el tratamiento de eritrocitosis secundaria en adultos mayores contraindicados para flebotomía**
Ricardo Amaru, Oscar Vera, Daniela Paton, Mireya Carrasco, Ariel Amaru
- 86 **Las dosis bajas de rituximab no son efectivas en el tratamiento de niños con leucemia linfocítica aguda**
Julia Esther Colunga-Pedraza, Perla Rocío Colunga-Pedraza, Yajaira Valentine Jiménez-Antolínez, Daniel Gómez-González, Marcela Lizeth Morales-López, José Ernesto Sánchez-Rendón, Carlos Eugenio González-Martínez, José Eduardo Mares-Gil, Emma Lizeth Estrada-Rivera, Óscar González-Llano
- 92 **Análisis de minimización de costos entre dos tratamientos a demanda de hemofilia A en niños en México. ¿Son los crioprecipitados una opción más económica?**
Guillermo Salinas-Escudero, Io Daiela Castillo-Martínez, Silvia Martínez-Valverde, Juan Garduño-Espinosa María Fernanda Carrillo-Vega

REVISIÓN SISTEMÁTICA

- 103 **Características citogenéticas de adultos con síndromes mielodisplásicos según criterios de clasificación de la OMS**
Paola Andrea Rozo-Agudelo, Patricia Elena Jaramillo-Arbelaez

CASOS CLÍNICOS

- 115 **Plasmocitoma óseo solitario en la pared torácica: una manifestación inusual y una bomba de tiempo**
Mariana Montoya-Castillo
- 120 **Tumor de mama como manifestación inicial de leucemia linfoblástica aguda**
Juan Carlos Plata-Corona, Lourdes Esthela Juan-Lien Chang, César Camacho-Becerra

Revista de **HEMATOLOGÍA**

Rev Hematol Mex 2020;21: abril-junio

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 2, abril-junio 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 abril 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.

Obinutuzumab

Clave: 6037

Está en la consolidada del 2020
para las siguientes instituciones:

ISSSTE

INSTITUTO DE SEGURIDAD
Y SERVICIOS SOCIALES DE LOS
TRABAJADORES DEL ESTADO

CCINSHAE

COMISIÓN DE COORDINADORA DE
INSTITUTOS NACIONALES DE SALUD
Y HOSPITALES DE ALTA ESPECIALIDAD

SEMAR

SECRETARÍA DE MARINA

IMSS

INSTITUTO MEXICANO
DEL SEGURO SOCIAL

INSABI

INSTITUTO DE SALUD PARA
EL BIENESTAR

CONTENIDO

EDITORIAL

- 73 **Identificando al precursor del mieloma múltiple**
Luz del Carmen Tarín-Arzaga

ARTÍCULOS ORIGINALES

- 77 **Hidroxiurea en el tratamiento de eritrocitosis secundaria en adultos mayores contraindicados para flebotomía**
Ricardo Amaru, Oscar Vera, Daniela Paton, Mireya Carrasco, Ariel Amaru
- 86 **Las dosis bajas de rituximab no son efectivas en el tratamiento de niños con leucemia linfocítica aguda**
Julia Esther Colunga-Pedraza, Perla Rocío Colunga-Pedraza, Yajaira Valentine Jiménez-Antolinez, Daniel Gómez-González, Marcela Lizeth Morales-López, José Ernesto Sánchez-Rendón, Carlos Eugenio González-Martínez, José Eduardo Mares-Gil, Emma Lizeth Estrada-Rivera, Óscar González-Llano
- 92 **Análisis de minimización de costos entre dos tratamientos a demanda de hemofilia A en niños en México. ¿Son los crioprecipitados una opción más económica?**
Guillermo Salinas-Escudero, Io Daiela Castillo-Martínez, Silvia Martínez-Valverde, Juan Garduño-Espinosa María Fernanda Carrillo-Vega

REVISIÓN SISTEMÁTICA

- 103 **Características citogenéticas de adultos con síndromes mielodisplásicos según criterios de clasificación de la OMS**
Paola Andrea Rozo-Agudelo, Patricia Elena Jaramillo-Arbelaez

CASOS CLÍNICOS

- 115 **Plasmocitoma óseo solitario en la pared torácica: una manifestación inusual y una bomba de tiempo**
Mariana Montoya-Castillo
- 120 **Tumor de mama como manifestación inicial de leucemia linfoblástica aguda**
Juan Carlos Plata-Corona, Lourdes Esthela Juan-Lien Chang, César Camacho-Becerra

CONTENTS

EDITORIAL

- 73 **Identifying the precursor of multiple myeloma**
Luz del Carmen Tarín-Arzaga

ORIGINAL ARTICLES

- 77 **Hydroxyurea for secondary erythrocytosis treatment in old patients with contraindications for phlebotomy**
Ricardo Amaru, Oscar Vera, Daniela Paton, Mireya Carrasco, Ariel Amaru
- 86 **Low doses of rituximab are not effective in the treatment of children with acute lymphocytic leukemia**
Julia Esther Colunga-Pedraza, Perla Rocío Colunga-Pedraza, Yajaira Valentine Jiménez-Antolinez, Daniel Gómez-González, Marcela Lizeth Morales-López, José Ernesto Sánchez-Rendón, Carlos Eugenio González-Martínez, José Eduardo Mares-Gil, Emma Lizeth Estrada-Rivera, Óscar González-Llano
- 92 **Analysis of cost minimization between two treatments on demand of hemophilia A in children in Mexico. Are the cryoprecipitates a cheaper option?**
Guillermo Salinas-Escudero, Io Daiela Castillo-Martínez, Silvia Martínez-Valverde, Juan Garduño-Espinosa María Fernanda Carrillo-Vega

SYSTEMATIC REVIEW

- 103 **Cytogenetics characteristics of adults with myelodysplastic syndromes according to WHO classification criteria**
Paola Andrea Rozo-Agudelo, Patricia Elena Jaramillo-Arbelaez

CLINICAL CASES

- 115 **Solitary bone plasmocytoma in thoracic wall: a unusual presentation and a time bomb**
Mariana Montoya-Castillo
- 120 **Breast cancer as initial manifestation of acute lymphoblastic leukemia**
Juan Carlos Plata-Corona, Lourdes Esthela Juan-Lien Chang, César Camacho-Becerra



AgendaMedic

Beneficio gratuito para socios AMEH

Más información en: www.amehac.org

Conoce como AgendaMedic® habilita un perfil web personalizado de manera fácil y segura para que te destagues en internet. **¡Empieza ahora!**



Perfil web personalizado

Configurable, puedes editar muy fácilmente tu información personal que aparecerá en internet.



Agenda electrónica

Tus pacientes pueden solicitar citas desde tu perfil web. Puedes manejar tu agenda, enviar notificaciones y administrar tus citas médicas.



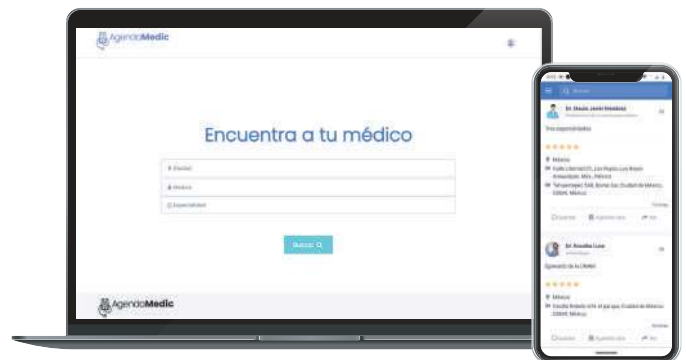
Directorio médico

Cuando la WEB es tu plataforma, tu perfil aparecerá en internet y estará siempre visible para cuando busquen a un médico con tu perfil y experiencia.



Redes sociales

Administramos tus Redes Sociales, generamos oportunidades para dar a conocer servicios. Te ofrecemos crear SIN COSTO tu cuenta en GOOGLE.



Facturación electrónica

Factura tus citas médicas muy fácilmente desde nuestra plataforma. Te regalamos las primeras 50 facturas.



☎ 55-5351-1520

✉ contacto@agendamedic.com

www.agendamedic.com.mx

📞 Whatsapp: 55-1442-3980

📘 @agendamedic.com.mx

🌐 agendamedic

Identificando al precursor del mieloma múltiple

Identifying the precursor of multiple myeloma.

Luz del Carmen Tarín-Arzaga

Tener el conocimiento de que los pacientes con diagnóstico de mieloma múltiple han cursado un periodo variable con una condición asintomática conocida como gammapatía monoclonal de significado indeterminado (GMSI), así como de que existen en el mercado varios agentes nuevos altamente efectivos y menos tóxicos, aumenta el interés por la detección temprana de las gammapatías monoclonales premalignas y la intervención terapéutica con el objetivo de evitar o al menos retrasar la progresión a mieloma múltiple.

Las enfermedades de las células plasmáticas incluyen un espectro amplio en las que sobresalen por su frecuencia afecciones premalignas, como la gammapatía monoclonal de significado indeterminado y el mieloma múltiple asintomático y un padecimiento maligno hasta la fecha considerado incurable: el mieloma múltiple sintomático.¹ La gammapatía monoclonal de significado indeterminado y el mieloma múltiple asintomático se estratifican utilizando el tipo y la cantidad de proteína monoclonal, entre otros parámetros, para definir el riesgo de progresión a mieloma múltiple sintomático, siendo en promedio de 1 y 10% por año, respectivamente.² Con esta estimación las recomendaciones internacionales contra ambos padecimientos es la vigilancia con evaluaciones clínicas y paraclínicas periódicas para iniciar tratamiento cuando se hayan cumplido los criterios de diagnóstico de mieloma múltiple sintomático con daño a órgano blanco.³

La prevalencia de la gammapatía monoclonal de significado indeterminado varía según la población, es de 3-5% en caucásicos mayores de 50 años, casi el doble en individuos de raza negra y menos frecuente en asiáticos; en México no contamos con estudios de prevalencia de

Servicio de Hematología, Hospital Universitario y Facultad de Medicina, UANL, Monterrey, Nuevo León, México.

Recibido: 15 de marzo 2020

Aceptado: 20 de marzo 2020

Correspondencia

Luz del Carmen Tarin Arzaga
tarinarzaga@gmail.com

Este artículo debe citarse como

Tarín-Arzaga LC. Identificando al precursor del mieloma múltiple. Hematol Méx. 2020 abril-junio;21(2):73-75.
https://doi.org/10.24245/rev_hematol.v21i2.4109

gammopatías monoclonales. Se consideran de riesgo bajo cuando la proteína monoclonal es menor a 1.5 g/dL, es tipo IgG y la proporción de cadenas ligeras libres en suero está dentro del rango normal. Los individuos con estos criterios requieren para su seguimiento electroforesis de proteínas séricas cada seis meses y si permanece estable la cantidad de proteína monoclonal pueden espaciarse las evaluaciones hasta cada dos o tres años. Los grupos de riesgo intermedio y alto requieren evaluaciones con electroforesis cada seis meses y si permanece estable hasta cada año. Por su mayor riesgo de progresión, las evaluaciones para los pacientes con mieloma múltiple asintomático se recomiendan cada dos o tres meses y si permanece estable cada cuatro a seis meses.^{2,3}

Las pruebas más utilizadas para identificar y cuantificar proteínas monoclonales son la electroforesis de proteínas, la inmunofijación y la cuantificación de cadenas ligeras libres en suero. Estimaciones matemáticas sugieren que al momento que se diagnostica gammapatía monoclonal de significado indeterminado la proteína monoclonal ha estado presente durante 10 años, resultados que coinciden con estudios que utilizan espectrometría de masa para identificar la proteína monoclonal cuando el resto de los estudios han sido negativos.^{4,5}

Landgren y colaboradores sugieren la hipótesis de que el riesgo de progresión a mieloma múltiple no es constante y que en un grupo de pacientes el riesgo aumenta de ser bajo al momento del diagnóstico de gammapatía monoclonal de significado indeterminado a alto durante la vigilancia. En su estudio la mayoría de los pacientes que progresaron a mieloma múltiple tuvieron una transición a un grupo de mayor riesgo.⁶ Si esto se confirma con más estudios, deberíamos reconsiderar la estrategia de vigilancia en los grupos de riesgo bajo e intermedio, pues podríamos estar subestimando el

riesgo de progresión y posiblemente retrasando el inicio de tratamiento.

Al menos dos estudios poblacionales han mostrado que la detección temprana de mieloma múltiple lograda durante el seguimiento de pacientes con GMSI se asocia con menor número de complicaciones y con mayor supervivencia global comparada con los individuos con mieloma múltiple sin diagnóstico previo de gammapatía monoclonal de significado indeterminado.^{7,8}

Hasta el momento no existe recomendación para realizar tamizaje en la población general debido a que no se ha probado su beneficio, así como a la falta de un tratamiento curativo o preventivo. Sin embargo, con el conocimiento de que todos los mielomas múltiples son precedidos por gammapatía monoclonal de significado indeterminado, de que la supervivencia global es mayor en quienes previamente se sabía que tenían gammapatía monoclonal de significado indeterminado y que solo 10% de los pacientes con mieloma múltiple tienen diagnóstico previo de gammapatía monoclonal de significado indeterminado,⁷⁻¹⁰ nos preguntamos si es tiempo de buscar la gammapatía monoclonal de significado indeterminado en la población en riesgo.

Un problema no menor que surge al realizar tamizaje en la población general de una enfermedad en la que la probabilidad de progresión es baja es que muchos individuos con gammapatía monoclonal de significado indeterminado que serán identificados y vigilados con al menos electroforesis de proteínas nunca progresarán a mieloma múltiple y fallecerán por otra causa. Ellos vivirán con la preocupación de tener un estado precancerígeno con una proteína que deberá vigilarse en su sangre y en al menos la mitad tal ansiedad afectaría su calidad de vida.

En la actualidad está en curso un estudio clínico que ha reclutado más de 80,000 participantes en Islandia para determinar si el tamizaje de gammopatía monoclonal de significado indeterminado en la población general para identificar y tratar de forma temprana el mieloma múltiple proporcionará beneficio clínico al disminuir la mortalidad y las complicaciones vinculadas con el mieloma múltiple (ClinicalTrials.gov NCT03327597).

REFERENCIAS

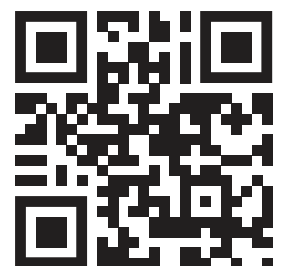
1. Kyle RA, Larson DR, Therneau TM, et al. Long-term follow-up of monoclonal gammopathy of undetermined significance. *N Engl J Med* 2018;378(3):241-249. DOI: 10.1056/NEJMoa1709974.
2. Kyle RA, Durie BGM, Rajkumar SV, et al. Monoclonal gammopathy of undetermined significance and smoldering multiple myeloma: IMWG consensus perspectives risk factors for progression and guidelines for monitoring and management. *Leukemia* 2010;24:1121-1127. doi: 10.1038/leu.2010.60.
3. Berenson JR, Anderson KC, Audell RA, et al. Monoclonal gammopathy of undetermined significance: a consensus statement. *Br J Haematol* 2010;150(1):28-38. doi: 10.1111/j.1365-2141.2010.08207.x.
4. Therneau TM, Kyle RA, Melton LJ, et al. Incidence of monoclonal gammopathy of undetermined significance and estimation of duration before first clinical recognition. *Mayo Clin Proc* 2012;87(11):1071-1079. doi: 10.1016/j.mayocp.2012.06.014.
5. Murray D, Kumar SK, Kyle RA, et al. Detection and prevalence of monoclonal gammopathy of undetermined significance: a study utilizing mass spectrometry-based monoclonal immunoglobulin rapid accurate mass measurement. *Blood Cancer J* 2019 Dec 13;9(12):102. doi: 10.1038/s41408-019-0263-z.
6. Landgren O, Hofmann JN, McShance CM, et al. Association of immune marker changes with progression of monoclonal gammopathy of undetermined significance to multiple myeloma. *JAMA* 2019;5(9):1293-1301. doi: 10.1001/jamaoncol.2019.1568.
7. Sigurdardottir EE, Turesson I, Lund SH, et al. The role of diagnosis and clinical follow-up of monoclonal gammopathy of undetermined significance on survival multiple myeloma. *JAMA Oncol* 2015;1(2):168-174. doi: 10.1001/jamaoncol.2015.23.
8. Goyal G, Rajkumar SV, Lacy MQ, et al. Impact of prior diagnosis of monoclonal gammopathy on outcomes in newly diagnosed multiple myeloma. *Leukemia* 2019;33(5):1273-1277. doi: 10.1038/s41375-019-0419-7.
9. Weiss BM, Abadie J, Verma P, et al. A monoclonal gammopathy precedes multiple myeloma in most patients. *Blood* 2009;113:5418-5422. doi: 10.1182/blood-2008-12-195008.
10. Landgren O, Kyle RA, Pfeiffer RM, et al. Monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) consistently precedes multiple myeloma: a prospective study. *Blood* 2009;113:5412-5417. doi: 10.1182/blood-2008-12-194241.

▶ Consulte la revista



**Accesa a la página de la revista
apuntando al código QR ó ingrese a:**

<https://revistadehematologia.org.mx>



Hidroxiurea en el tratamiento de eritrocitosis secundaria en adultos mayores contraindicados para flebotomía

Hydroxyurea for secondary erythrocytosis treatment in old patients with contraindications for phlebotomy.

Ricardo Amaru,^{1,4,5} Oscar Vera,² Daniela Paton,¹ Mireya Carrasco,³ Ariel Amaru³

Resumen

OBJETIVO: Evidenciar la utilidad de hidroxiurea en el tratamiento de pacientes adultos mayores con eritrocitosis secundaria contraindicados para flebotomía.

MATERIAL Y MÉTODO: Estudio longitudinal prospectivo realizado de marzo de 2016 a abril de 2019 en pacientes residentes en ciudades de La Paz (a 3600 msnm) y El Alto (a 4000), Bolivia, con promedio de edad de 69 años y diagnóstico de eritrocitosis secundaria a enfermedad cardiopulmonar contraindicados para flebotomías. El protocolo de tratamiento consideró atorvastatina 20 mg VO, ácido acetilsalicílico 100 mg VO e hidroxiurea 500 mg VO para remitir síntomas de hiperviscosidad sanguínea y alcanzar Hb < 18 g/dL.

RESULTADOS: Se incluyeron 27 pacientes (14 mujeres, 13 varones). Se evidenció hasta 48 meses (n = 3) del esquema atorvastatina y ácido acetilsalicílico asociado con hidroxiurea. La dosis habitual de hidroxiurea fue de 500 mg VO día y frecuencia de administración siete veces a la semana. Los síntomas de hiperviscosidad remitieron en 74% de los pacientes desde el primer mes de tratamiento y en 100% al sexto mes. La hemoglobina disminuyó hasta alcanzar Hb < 18 g/dL en 22% de los pacientes el primer mes, en 56% el sexto y en 100% al año de tratamiento. No se observaron eventos adversos; los leucocitos y las plaquetas se mantuvieron dentro de rangos normales.

CONCLUSIÓN: El efecto mielosupresor de la hidroxiurea en bajas dosis es favorable para tratar eritrocitosis secundarias de difícil manejo, permite disminuir la hemoglobina, el hematócrito, los síntomas por hiperviscosidad sanguínea y evitar riesgos de deficiencia de hierro por flebotomía.

PALABRAS CLAVE: Hidroxiurea; eritrocitosis; flebotomía; adulto mayor.

Abstract

OBJECTIVE: To evidence the applicability of hydroxyurea in the treatment of elderly patients with secondary erythrocytosis contraindicated for phlebotomy.

MATERIAL AND METHOD: A prospective longitudinal study was done from March 2016 to April 2019 in subjects living in cities of La Paz (at 3600 masl) and El Alto (at 4000 masl), Bolivia, average age of 69 years and diagnoses of erythrocytosis secondary to cardiopulmonary disease with contraindication for phlebotomies. The treatment protocol considered atorvastatine 20 mg orally, acetylsalicylic acid 100 mg orally and hydroxyurea 500 mg orally to diminish blood hyperviscosity symptoms and reach Hb < 18 g/dL.

RESULTS: There were included 27 patients (14 women, 13 men). It was evidenced 48 months (n = 3) of the scheme atorvastatine and acetylsalicylic acid associated with hydroxyurea. The usual dose of hydroxyurea was 500 mg/day with a frequency of 7 times a week. Hyperviscosity symptoms decreased in 74% of patients from the first month, and 100% during the sixth month of treatment. Hemoglobin decreased < 18 g/dL in 22% of patients during the first month, 56% the sixth and 100% during the year following treatment. No adverse events were observed, leukocytes and platelets remained within normal ranges.

¹ Unidad de Biología Celular.

² Cátedra de Farmacología.

Facultad de Medicina, UMSA, Bolivia.

³ Instituto Boliviano de Oncohematología, La Paz, Bolivia.

⁴ Academia Nacional de Ciencias de Bolivia.

⁵ Academia Boliviana de Medicina, Bolivia.

Recibido: 17 de octubre 2019

Aceptado: 8 de enero 2020

Correspondencia

Ricardo Amaru
amaru.ricardo@icloud.com

Este artículo debe citarse como

Amaru R, Vera O, Paton D, Carrasco M, Amaru A. Hidroxiurea en el tratamiento de eritrocitosis secundaria en adultos mayores contraindicados para flebotomía. Hematol Méx. 2020 abril-junio;21(2):77-85. https://doi.org/10.24245/rev_hematol.v21i2.4104

CONCLUSION: Myelosuppressive effect of low-dose hydroxyurea is favorable to treat secondary erythrocytosis of difficult management, it allows to reduce hemoglobin, hematocrit, blood hyperviscosity symptoms, and to avoid risks of iron deficiency due to phlebotomy.

KEYWORDS: Hydroxyurea; Erythrocytosis; Phlebotomy; Aged.

ANTECEDENTES

Los medicamentos quimioterápicos tienen actividad farmacológica que puede ser de utilidad en varias enfermedades no neoplásicas, por ejemplo, la administración de metotrexato^{1,2} o de rituximab^{3,4} en el tratamiento de la artritis reumatoide, la ciclofosfamida en el lupus eritematoso sistémico^{5,6} y la hidroxiurea en otras enfermedades hematológicas.

La hidroxiurea es un fármaco que inhibe la síntesis del ADN actuando como inhibidor de la enzima ribonucleótido reductasa, sin interferir con la síntesis de ARN o de las proteínas.^{7,8} La hidroxiurea habitualmente se administra en el tratamiento de neoplasias mieloproliferativas, como la policitemia vera;^{9,10} sin embargo, también se prescribe en el tratamiento de enfermedades hematológicas no neoplásicas, como el síndrome de activación mastocitaria,¹¹ la anemia falciforme^{12,13} y la eritrocitosis secundaria a cardiopatías congénitas donde su aplicabilidad ha proporcionado resultados prometedores sobre todo en edad pediátrica.¹⁴⁻¹⁶

Respecto a lo anterior, la eritrocitosis, caracterizada por aumento de la masa eritrocitaria, es una enfermedad hematológica frecuente en poblaciones residentes en grandes alturas y su prevalencia difiere de acuerdo con la región, altura y tiempo de residencia.^{17,18} El tratamiento

inicial de las distintas eritrocitosis patológicas en la altura consiste en realizar flebotomías para compensar las alteraciones hemodinámicas y alcanzar la remisión de los síntomas de hiperviscosidad sanguínea. Posteriormente, el tratamiento de mantenimiento conlleva la administración de la atorvastatina que actúa como inhibidor de la eritropoyesis¹⁹ y el ácido acetilsalicílico que actúa como antiagregante plaquetario.^{20,21}

La atorvastatina es uno de los fármacos más prescritos en el mundo por su acción inhibidora de la síntesis *de novo* del colesterol, acción pleiotrópica inhibidora de la eritropoyesis, reguladora de los eventos trombóticos y de la hipertensión arterial pulmonar; por lo que este medicamento constituye uno de los más importantes para el tratamiento de las eritrocitosis patológicas.²²⁻²⁴ Conjuntamente, el ácido acetilsalicílico es relevante no solo por su acción como antiagregante plaquetario, sino también como inhibidor de la proteína NFκB1 que está implicada en la fisiopatología de la eritrocitosis como reguladora potencial en la disminución de la eritropoyesis vía disminución de HIF1α.²⁵⁻²⁸ De esta manera, el tratamiento de mantenimiento permite prevenir eventos trombóticos e incremento de la hemoglobina, alcanza 60% de respuesta favorable y 30% de respuesta parcial, datos confirmados por las experiencias de otros grupos de estudio.²⁹

En los últimos años, también se ha observado la utilidad de la atorvastatina y el ácido acetilsalicílico asociados con la hidroxiurea, que es un fármaco de primera elección en el tratamiento de la policitemia vera. Se ha reportado que la administración de la hidroxiurea con atorvastatina y ácido acetilsalicílico tiene resultados prometedores y mejor respuesta en comparación con el tratamiento solo con hidroxiurea.^{30,31} Algunos autores indagan que, la administración de hidroxiurea a largo plazo podría inducir eventos adversos y neoplasias secundarias;^{32,33} sin embargo, tras experiencias con la administración de hidroxiurea durante más de 20 años en pacientes pediátricos con anemia falciforme, no se han reportado casos de cáncer inducido por este medicamento.³⁴⁻³⁶

Sentado esto, en el tratamiento de las eritrocitosis patológicas en la altura existe un grupo de pacientes mayores de 65 años con comorbilidades cardiopulmonares y metabólicas^{37,38} en los que realizar la flebotomía resulta contraindicada debido a que este procedimiento podría empeorar la alteración hemodinámica; por lo que su tratamiento debe ser distinto a los protocolos vigentes. De esta manera, este documento pretende evidenciar la aplicabilidad de la hidroxiurea en el tratamiento de pacientes adultos mayores con eritrocitosis secundaria.

MATERIAL Y MÉTODO

Estudio longitudinal prospectivo, efectuado de marzo de 2016 a abril de 2019, que incluyó pacientes con diagnóstico de eritrocitosis secundaria a enfermedad cardiopulmonar contraindicados para flebotomías, todos ellos residentes en las ciudades de La Paz y El Alto, a 3600 y 4000 metros sobre el nivel del mar, respectivamente.

Los pacientes recibieron el diagnóstico de acuerdo con criterios establecidos^{20,39} tras realizar

estudios de laboratorio (hemograma, glucemia, ácido úrico, creatinina, bilirrubinas, transaminasas, lactato deshidrogenasa, reticulocitos) y estudios de gabinete (radiografía de tórax). El diagnóstico de eventos tromboticos se confirmó con ecografía Doppler.

Previo consentimiento informado, el tratamiento se inició con hidroxiurea a dosis de 500 mg VO tres veces a la semana (lunes, miércoles y viernes), atorvastatina 20 mg/día VO horas 20:00 y ácido acetilsalicílico 100 mg/día VO en horario de almuerzo. El objetivo fue la remisión de los síntomas de hiperviscosidad sanguínea y la reducción de la concentración de hemoglobina por debajo de 18 g/dL. En casos en los que no se llegó al objetivo, la dosis de hidroxiurea se modificó a 500 mg VO cinco veces a la semana (lunes a viernes) y en los casos en los que aun así no se alcanzó el objetivo, se consideró la dosis de hidroxiurea de 500 mg VO todos los días. El seguimiento de los pacientes se realizó mensualmente por consultorio externo y después de la estabilización fue cada dos meses.

Se vigilaron los posibles eventos adversos en cada uno de los medicamentos. La hidroxiurea se vigiló manteniendo un recuento de neutrófilos mayor a 2000/ μ L y de plaquetas mayor a 100,000/ μ L. La atorvastatina se vigiló controlando la existencia de dolores musculares y la dosificación de creatinfosfocinasa (CPK). El ácido acetilsalicílico se vigiló controlando la existencia de sangrados, sobre todo epistaxis, gingivorragia o petequias.

El registro y análisis de datos se realizó a través del programa Microsoft Office Excel versión 16.23 (190309).

RESULTADOS

Se incluyeron en el estudio 27 pacientes, 14 mujeres y 13 varones, con promedio de edad

de 69 años; 4 pacientes tenían fibrosis pulmonar y 23 EPOC.

En 16 pacientes se encontraron comorbilidades como hipertensión arterial sistémica (n = 7), obesidad grado II (n = 8) y evento trombotico (n = 1), otros datos extraídos de las historias clínicas se describen en el **Cuadro 1**.

Dosis habitual de hidroxiurea y frecuencia de administración

La dosis habitual de hidroxiurea fue de 500 mg/día VO y la frecuencia de administración fue de 7 veces a la semana. De los 27 pacientes tratados, 7 pacientes permanecieron con hidroxiurea 500 mg 3 veces a la semana, 3 pacientes con hidroxiurea 500 mg 5 veces a la semana, 16 pacientes con hidroxiurea 500 mg 7 veces a la semana y solo un paciente con hidroxiurea 1000 mg 7 veces a la semana; en este último la dosis se aumentó debido a que ni los síntomas de hiperviscosidad ni las concentraciones de hemoglobina alcanzaban el objetivo pretendido.

Este esquema de tratamiento, atorvastatina y ácido acetilsalicílico asociadas con hidroxiurea, permaneció de forma continua; al momento del

estudio, se evidenció que tres pacientes continuaron recibiendo este tratamiento por más de 48 meses.

Remisión de los síntomas de hiperviscosidad

Los síntomas de hiperviscosidad sanguínea remitieron desde el primer mes de tratamiento en 74% de los pacientes y solo 26% persistió con síntomas de hiperviscosidad, pero en menor grado que al momento del diagnóstico. Al sexto mes de tratamiento, los síntomas de hiperviscosidad remitieron en todos los pacientes, esta remisión persistió de modo continuo hasta el momento del estudio (**Cuadro 2**).

Disminución de hemoglobina a concentraciones objetivo

La concentración de hemoglobina disminuyó progresivamente hasta alcanzar el objetivo establecido (hemoglobina menor de 18 g/dL). Se evidenció que, en el primer mes de tratamiento 22% de los pacientes alcanzó el objetivo, al sexto mes fue 56% y al año de tratamiento el 100% de los pacientes (**Cuadro 2**).

Ausencia de eventos adversos

El recuento de leucocitos y plaquetas se mantuvo dentro de los parámetros normales, ningún paciente tuvo neutrófilos por debajo de 2000/ μ L, ni plaquetas por debajo de 100,000/ μ L (**Cuadro 2**). Asimismo, ningún paciente tuvo eventos colaterales por la administración de atorvastatina y ácido acetilsalicílico.

DISCUSIÓN

El tratamiento de la eritrocitosis en habitantes a grandes alturas requiere considerar elementos como la caracterización de las distintas eritrocitosis patológicas en la altura,^{17,18} sus criterios de diagnóstico²⁰ y protocolos de tratamiento;^{19,21}

Cuadro 1. Características clínicas de los pacientes

Número de pacientes	27
Género F/M (n)	14/13
Edad en años (media \pm DS)	69 \pm 11.8
Eritropoyetina, mUI/mL (media \pm DS)	31 \pm 18
Diagnóstico	
Fibrosis pulmonar	4
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica	23
Comorbilidad	
Hipertensión arterial sistémica	7
Obesidad > grado 2 (n)	8
Evento trombotico (n)	1

Cuadro 2. Evolución de variables clínicas y datos hematológicos de los pacientes durante el tratamiento

Seguimiento	Diagnóstico (n = 27)	Mes 1 (n = 27)	Mes 6 (n = 16)	Mes 12 (n = 11)	Mes 24 (n = 11)	Mes 36 (n = 7)	Mes 48 (n = 3)
Hemoglobina (g/dL)	20.0 ± 1.3	18.1 ± 1.6	18.7 ± 2.0	18.3 ± 1.4	18.6 ± 1.7	17.9 ± 0.8	18.4 ± 0.9
VCM (fl)	81 ± 9	83 ± 9	89 ± 6	93 ± 8	90 ± 9	91 ± 8	94 ± 2
Leucocitos (/mL)	5832 ± 1638	5527 ± 1582	5119 ± 2388	5164 ± 1415	5027 ± 1089	5781 ± 1181	7000 ± 2107
Plaquetas (10 ³ /uL)	167 ± 56	163 ± 49	155 ± 37	148 ± 39	147 ± 35	176 ± 35	124 ± 29
Hiperviscosidad Remisión sí/no	0/27	20/7	16/0	11/0	11/0	7/0	3/0
Hemoglobina (< 18 g/dL) sí/no	0/27	6/21	9/7	11/0	11/0	7/0	3/0

Los datos se expresan en media aritmética y desviación estándar.

estos últimos implican ajustes y adaptaciones según las características de los pacientes. En este estudio, el protocolo planteado para el tratamiento de pacientes adultos mayores de 65 años con eritrocitosis secundaria a enfermedad cardiopulmonar, con contraindicación para flebotomía, considera la administración de atorvastatina y ácido acetilsalicílico junto con bajas dosis de hidroxiurea.

La atorvastatina es uno de los medicamentos más prescritos en la práctica clínica,⁴⁰ sus efectos pleiotrópicos benefician a pacientes con diagnósticos como eritrocitosis patológica, hipertensión arterial pulmonar^{21,22} y tromboembolismo.²³ Estudios *in vitro* e *in vivo* de los efectos de las estatinas como antitrombóticos, antiproliferativos y proapoptóticos muestran los beneficios clínicos en pacientes con eritrocitosis secundaria.^{31,41} La atorvastatina también disminuye los daños pulmonares producidos por hipertensión arterial pulmonar por medio de la inhibición de mecanismos antiinflamatorios^{23,24} y mecanismos de señalización de RhoA/Rho cinasa (ROCK).⁴²⁻⁴⁴ Igualmente, las acciones pleiotrópicas de atorvastatina tienen un papel importante en la prevención de trombosis venosa profunda y el síndrome posttrombótico, sobre todo en pacientes sin tratamiento de anticoagulación o sin terapia de antiagregantes plaquetarios.²¹ Por último, la atorvastatina puede actuar como activador de la telomerasa y potencialmente como geroprotector efectivo beneficiando a pacientes adultos mayores.⁴⁵

El ácido acetilsalicílico forma parte del protocolo de tratamiento de la policitemia vera;⁴⁶ sin embargo, también se ha evidenciado su utilidad en el tratamiento de la trombocitosis esencial⁴⁷ y las eritrocitosis patológicas. En dosis bajas, el ácido acetilsalicílico funciona como antiagregante plaquetario e inhibidor de la eritropoyesis suscitando un efecto antiproliferativo en los eritrocitos que resulta beneficioso para la prevención de eventos trombóticos,⁴⁸ estos datos son corrobo-

rados por reportes de otros grupos de estudio que mostraron el efecto supresor del ácido acetilsalicílico inyectando tres dosis de 5 mg de ácido acetilsalicílico a intervalos de 4 horas en ratones sanos evidenciando depresión de la eritropoyesis en 35%.⁴⁹ De este modo, el ácido acetilsalicílico es de utilidad en pacientes con eritrocitosis secundaria en los que los eventos trombóticos, entre otros síntomas, están incrementados en relación con otros tipos de eritrocitosis.^{17,50,51} Además, estudios recientes han evidenciado la acción del ácido acetilsalicílico como inhibidor en NFκB1 disminuyendo la eritropoyesis a través de la inhibición del HIF 1α.²⁶⁻²⁸

La hidroxiurea se ha prescrito no solo en el tratamiento de la policitemia vera, sino también en enfermedades no neoplásicas, como el síndrome de activación mastocitaria,¹¹ la anemia falciforme^{12,13} y eritrocitosis secundaria a cardiopatías congénitas.¹⁴⁻¹⁶ El ácido acetilsalicílico influye en varios factores críticos contribuyendo a la reducción de la hiperviscosidad y la reología de la sangre, incluidos el hematócrito, la hemoglobina, el recuento y morfología de los eritrocitos.⁵²⁻⁵⁴ También puede valorarse el efecto mielosupresor del ácido acetilsalicílico en dosis bajas para disminuir suficientemente la hemoglobina, el hematócrito, así como los síntomas por hiperviscosidad sanguínea, además de evitar la leucopenia o trombocitopenia.

La administración de 500 mg VO de hidroxiurea en los pacientes tratados de este estudio permitió disminuir la concentración de la hemoglobina a concentraciones objetivo (Hb < 18 g/dL) desde el primer mes de tratamiento, un elemento importante considerando que la concentración de hemoglobina menor a 18 g/dL reduce directamente la viscosidad de la sangre, mejora la perfusión y el suministro de oxígeno a los tejidos.⁵⁵

En relación con los posibles eventos adversos, se ha reportado probable leucemogenicidad de la

hidroxiurea en la policitemia vera que va desde la inexistencia hasta 11.5% después de 10 años de exposición, sin verdadero riesgo definido;⁵⁶ no obstante, la comparación de los efectos de hidroxiurea en una neoplasia mieloproliferativa frente a enfermedades no neoplásicas puede no ser apropiada.

Reportes de estudios realizados en pacientes pediátricos que recibieron hidroxiurea por enfermedad cardíaca congénita^{15,16} evidenciaron que el tratamiento con hidroxiurea no produjo complicaciones graves, ninguno padeció neutropenia grave ni trombocitopenia sintomática y que la reducción de la dosis revirtió rápidamente cualquier mielosupresión leve. Asimismo, otros reportes dan cuenta de más de 14 años de experiencia en la administración a largo plazo de hidroxiurea en la anemia de células falciformes donde algunos informan efectos secundarios infrecuentes, como cambios en la piel y uñas o formación de úlceras en las piernas,^{57,58} pero hasta la fecha no se ha demostrado ningún aumento del riesgo de malignidad.⁵⁹⁻⁶¹

Evaluar el riesgo de mutagénesis con la administración de hidroxiurea en una condición no maligna como la eritrocitosis secundaria es inconsistente considerando un periodo de tratamiento relativamente corto, tal es el caso de este estudio con un seguimiento máximo de cuatro años y baja dosificación del fármaco. En relación con efectos secundarios, en este estudio no se observaron, pero se considera relevante continuar la vigilancia para conocer el potencial de aparición de estos efectos en pacientes sin enfermedades oncohematológicas.

Otro punto importante que converge en este estudio es la evaluación y el tratamiento de la deficiencia de hierro concurrente, un factor importante en los pacientes con eritrocitosis secundaria considerando que las flebotomías repetidas conducen a deficiencia de hierro,

afectan negativamente la eritropoyesis y conllevan microcitosis.⁶² Se ha reconocido la rigidez relativa de los glóbulos rojos deficientes en hierro⁶³⁻⁶⁵ y se considera un peligro significativo por flebotomía excesiva en este contexto clínico. Incluso en un hematócrito relativamente normal los eritrocitos con microcitosis pueden aumentar de manera importante la viscosidad sanguínea y conducir al desplazamiento hacia la derecha de la curva de disociación de la oxihemoglobina,⁶⁶ por lo que será importante considerar que sin la corrección diligente de la deficiencia de hierro la terapia con hidroxiurea puede no ser eficiente.

Aún así, la hidroxiurea proporciona dos efectos benéficos en el contexto de las eritrocitosis secundarias en adultos mayores contraindicados para flebotomía: la disminución del número de eritrocitos a través de la mielosupresión y el cambio en la morfología al inducir macrocitos con aumento de VCM. Ambos efectos juntos conducen a la reducción de los síntomas de hiperviscosidad. Asimismo, estos efectos benéficos de la terapia con hidroxiurea también evitarían los riesgos de agotamiento del hierro que se producen en los casos con flebotomías recurrentes. La evidencia de toxicidad mínima en éste y en reportes de otros grupos de estudio sugiere que la hidroxiurea puede ser una alternativa terapéutica adecuada y segura.

CONCLUSIÓN

La administración de hidroxiurea puede ser de utilidad en el tratamiento de las eritrocitosis secundarias de difícil manejo que involucran contraindicaciones para la flebotomía además del estado general malo de los pacientes, esto referido a la importante morbilidad asociada con eritrocitosis secundaria en pacientes adultos mayores con afección cardiopulmonar. Estudios prospectivos posteriores deben considerar una cohorte más grande de pacientes con eritrocitosis secundaria, particularmente un seguimiento de

mayor alcance justificable para evaluar los riesgos y beneficios a largo plazo de esta novedosa intervención terapéutica.

REFERENCIAS

1. Cipriani P, Ruscitti P, Carubbi F, Liakouli V, Giacomelli R. Methotrexate in rheumatoid arthritis: optimizing therapy among different formulations. Current and emerging paradigms. *Clin Ther* 2014;36(3):427-35. doi: 10.1016/j.clinthera.2014.01.014.
2. Mouterde G, Baillet A, Gaujoux-Viala C, Cantagrel A, Wendling D, Le Loët X, et al. Optimizing methotrexate therapy in rheumatoid arthritis: a systematic literature review. *Joint Bone Spine* 2011;78(6):587-92. doi: 10.1016/j.jbspin.2011.01.010.
3. Bagust A, Bolland A, Hockenhull J, Fleeman N, Greenhalgh J, Dundar Y, et al. Rituximab for the treatment of rheumatoid arthritis. *Health Technol Assess* 2009;13(Suppl 2):23-9.
4. Mena-Vázquez N, Manrique-Arija S, Ureña-Garnica I, Romero-Barco CM, Jiménez-Núñez FG, Coret V, et al. Efficiency of different doses of rituximab in rheumatoid arthritis. *Reumatología Clínica (English Edition)* 2016;12(3):139-45. DOI: 10.1016/j.reumae.2015.07.002
5. Jiménez AT, Vallejo ES, Cruz MZ, Cruz AC, Jara BS. Macrophage activation syndrome as the initial manifestation of severe juvenile onset systemic lupus erythematosus. Favorable response to cyclophosphamide. *Reumatología Clínica (English Edition)* 2014;10(5):331-5. DOI: 10.1016/j.reumae.2013.12.009.
6. Ruiz-Irastorza G, Danza A, Khamashta M. Treatment of systemic lupus erythematosus: myths, certainties and doubts. *Medicina clínica* 2013;141(12):533-42. DOI: 10.1016/j.medcli.2013.02.014.
7. Fishbein WN, Carbone PP. Hydroxyurea: mechanism of action. *Science*. 1963;142(3595):1069-70.
8. Yarbro JW, editor Mechanism of action of hydroxyurea. *Semin Oncol* 1992;19(3 Suppl 9):1-10.
9. Maffioli M, Mora B, Passamonti F. Polycythemia vera: From new, modified diagnostic criteria to new therapeutic approaches. *Clin Adv Hematol Oncol* 2017;15(9):700-7.
10. Tefferi A, Barbui T. Polycythemia vera and essential thrombocythemia: 2017 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol* 2017;92(1):94-108. DOI: 10.1002/ajh.24607.
11. Afrin LB. Utility of hydroxyurea in mast cell activation syndrome. *Exp Hematol Oncol* 2013;2(1):28. DOI: 10.1186/2162-3619-2-28.
12. Cabana MD, Kanter J, Marsh AM, Treadwell MJ, Rowland M, Stemmler P, et al. Barriers to Pediatric Sickle Cell Disease Guideline Recommendations. *Global Pediatric Health* 2019;6:2333794X19847026. doi: 10.1177/2333794X19847026.

13. McGann PT, Ware RE. Hydroxyurea therapy for sickle cell anemia. *Expert Opin Drug Saf* 2015;14(11):1749-58. DOI: 10.1517/14740338.2015.1088827.
14. Reiss UM, Bensimhon P, Zimmerman SA, Ware RE. Hydroxyurea therapy for management of secondary erythrocytosis in cyanotic congenital heart disease. *Am J Hematol* 2007;82(8):740-3. DOI: 10.1002/ajh.20925.
15. Cornu P. Long-term hematological management of cyanotic congenital heart diseases. *Arch Mal Coeur Vaiss* 1994;87(11):1413-20.
16. Triadou P, Maier-Redelsperger M, Krishnamoorthy R, Deschamps A, Casadevall N, Dunda O, et al. Fetal haemoglobin variations following hydroxyurea treatment in patients with cyanotic congenital heart disease. *Nouv Rev Fr Hematol* 1994;36(5):367-72.
17. Amaru R, Quispe T, Torres G, Mamani J, Aguilar M, Miguez H, et al. Caracterización clínica de la eritrocitosis patológica de altura. *Revista de Hematología* 2016;17(1):8-20.
18. Colleen GJ, Moore LG. Human genetic adaptation to high altitude. *High Alt Med Biol.* 2001;2(2):257-79. DOI: 10.3390/genes10020150.
19. Amaru R, Villarroel M, Miguez H, Peñaloza R, Torres G, Barbui T, et al. Hematopoietic progenitor cells from patients with chronic mountain sickness lack the JAK2V617F mutation, show hypersensitivity to erythropoietin and are inhibited by statins. *Am Soc Hematology* 2009. DOI: 10.1182/blood.V114.22.1894.1894.
20. Amaru Lucana R, Vera Carrasco O. Guía para el diagnóstico y tratamiento de las eritrocitosis patológicas en la altura. *Revista Médica La Paz* 2016;22(2):70-7.
21. Amaru R, Vera O, Miguez H, Peñaloza R, Torres G, Velarde J, et al. Mecanismo molecular de las estatinas en el tratamiento de la eritrocitosis patológica de altura. *Revista Médica La Paz.* 2013;19(2):19-27.
22. Brinkkoetter PT, Gottmann U, Schulte J, Van Der Woude F, Braun C, Yard B. Atorvastatin interferes with activation of human CD4+ T cells via inhibition of small guanosine triphosphatase (GTPase) activity and caspase-independent apoptosis. *Clin Exp Immunol* 2006;146(3):524-32. DOI: 10.1111/j.1365-2249.2006.03217.x.
23. Lassila R, Jula A, Pitkaniemi J, Haukka J. The association of statin use with reduced incidence of venous thromboembolism: a population-based cohort study. *BMJ open* 2014;4(11):e005862. <http://dx.doi.org/10.1136/bmjopen-2014-005862>.
24. Kozarov E, Padro T, Badimon L. View of statins as antimicrobials in cardiovascular risk modification. *Cardiovasc Res* 2014;102(3):362-74. DOI: 10.1093/cvr/cvu058.
25. Tafani M, Pucci B, Russo A, Schito L, Pellegrini L, Perrone G, et al. Modulators of HIF1 α and NF κ B in Cancer Treatment: Is it a Rational Approach for Controlling Malignant Progression? *Front Pharmacol* 2013;4(13). doi: 10.3389/fphar.2013.00013.
26. Zhang M-Y, Sun S-C, Bell L, Miller BA. NF- κ B transcription factors are involved in normal erythropoiesis. *Blood* 1998;91(11):4136-44.
27. Van Uden P, Kenneth NS, Rocha S. Regulation of hypoxia-inducible factor-1 α by NF- κ B. *Biochem J* 2008;412(3):477-84. doi: 10.1042/BJ20080476.
28. Görlach A, Bonello S. The cross-talk between NF- κ B and HIF-1: further evidence for a significant liaison. *Biochem J* 2008;412(3):e17-e9. DOI: 10.1042/BJ20080920.
29. Canaviri C, María A, Mamani P, Phillco Lima P. Prevalencia de síndrome metabólico y factores asociados en personal de salud dependiente del gobierno municipal de la ciudad de El Alto (4050 msnm), 2013. *Revista Médica La Paz* 2016;22(1):27-35.
30. Amaru R, Amaru A, Miguez H, Torres G, Mamani J, Aguilar M, et al. Successful treatment of HU-refractory polycythemia vera with atorvastatin and low dose hydroxyurea. Results from a pilot study in Bolivia. *Blood* 2015. <https://doi.org/10.1182/blood.V126.23.5621.5621>.
31. Hasselbalch HC, Riley CH. Statins in the treatment of polycythemia vera and allied disorders: an anti-thrombotic and cytoreductive potential? *Leukemia Research* 2006;30(10):1217-25. DOI: 10.1016/j.leukres.2005.12.018.
32. Chaîne B, Neonato M-G, Girot R, Aractingi S. Cutaneous adverse reactions to hydroxyurea in patients with sickle cell disease. *Arch Dermatol* 2001;137(4):467-70.
33. Kattamis A, Lagona E, Orfanou I, Psichou F, Ladis V, Kanavakis E, et al. Clinical response and adverse events in young patients with sickle cell disease treated with hydroxyurea. *Pediatr Hematol Oncol* 2004;21(4):335-42. DOI: 10.1080/08880010490440473.
34. Brousseau DC, Richardson T, Hall M, Ellison AM, Shah SS, Raphael JL, et al. Hydroxyurea use for sickle cell disease among Medicaid-enrolled children. *Pediatrics* 2019:e20183285. DOI: 10.1542/peds.2018-3285.
35. Thomas R, Dulman R, Lewis A, Notarangelo B, Yang E. Prospective longitudinal follow-up of children with sickle cell disease treated with hydroxyurea since infancy. *Pediatr Blood Cancer* 2019:e27816. DOI: 10.1002/pbc.27816.
36. Kinney TR, Helms RW, O'Branski EE, Ohene-Frempong K, Wang W, Daeschner C, et al. Safety of hydroxyurea in children with sickle cell anemia: results of the HUG-KIDS study, a phase I/II trial. *Blood* 1999;94(5):1550-4.
37. Guzmán Guzmán RE. EPOC en el adulto mayor: control de síntomas en consulta del Médico de Familia. *Revista Clínica de Medicina de Familia* 2008;2(5):244-9.
38. Díaz Lazo A. Cor pulmonale crónico: aspectos clínicos epidemiológicos en adultos de altura 2000-2006. *Rev Peru Cardiol (Lima)* 2009;35(1):44-52.
39. Finazzi G, Gregg XT, Barbui T, Prchal JT. Idiopathic erythrocytosis and other non-clonal polycythemia. *Best Practice & Research Clinical Haematology.* 2006;19(3):471-82.

- <https://www.researchgate.net/deref/http%3A%2F%2Fdx.doi.org%2F10.1016%2Fj.beha.2005.07.006>.
40. Soto Hernández KA, Loza Escutia O, García Mendoza N, Rodríguez Galván KG, Sánchez-Reyes L, Fanghanel Salmón G. Estatinas en adultos mayores, una población creciente. *Rev Fac Med (México)* 2013;56(1):19-29.
 41. Gazzero P, Proto MC, Gangemi G, Malfitano AM, Ciaglia E, Pisanti S, et al. Pharmacological actions of statins: a critical appraisal in the management of cancer. *Pharmacol Rev* 2012;64(1):102-46. DOI:10.1124/pr.111.004994.
 42. Girsig RE, Mozammel S, Champion HC, Li D, Peng X, Shimoda L, et al. Regression of chronic hypoxic pulmonary hypertension by simvastatin. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2007;292(5):L1105-10. DOI: 10.1152/ajplung.00411.2006.
 43. Oka M, Fagan K, Jones P, McMurtry I. Therapeutic potential of RhoA/Rho kinase inhibitors in pulmonary hypertension. *Br J Pharmacol* 2008;155(4):444-54. doi: 10.1038/bjp.2008.239.
 44. Wilkins MR, Ali O, Bradlow W, Wharton J, Taegtmeyer A, Rhodes CJ, et al. Simvastatin as a treatment for pulmonary hypertension trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;181(10):1106-13. doi:10.1164/rccm.2009111-699OC.
 45. Strazhesko ID, Tkacheva ON, Akasheva DU, Dudinskaya EN, Plokhova EV, Pykhtina VS, et al. Atorvastatin therapy modulates telomerase activity in patients free of atherosclerotic cardiovascular diseases. *Front Pharmacol* 2016;7:347. doi: 10.3389/fphar.2016.00347.
 46. Landolfi R, Marchioli R, Kutti J, Gisslinger H, Tognoni G, Patrono C, et al. Efficacy and safety of low-dose aspirin in polycythemia vera. *N Engl J Med* 2004;350(2):114-24. DOI: 10.1056/NEJMoa035572.
 47. Randi ML, Rossi C, Fabris F, Menapace L, Girolami A. State-of-the-Art Review: Aspirin seems as effective as myelo-suppressive agents in the prevention of rethrombosis in essential thrombocythemia. *Clin Applied Thromb Hemost* 1999;5(2):131-5. DOI: 10.1177/107602969900500210.
 48. Alvarez-Larran A, Besses C. Antiplatelet therapy in the management of myeloproliferative neoplasms. *Curr Hematol Malig Rep* 2014;9(4):319-23. DOI: 10.1007/s11899-014-0226-1.
 49. Giglio M, Santoro R, Bozzini C. Suppressing effect of acetylsalicylic acid on erythropoietin-responsive cells in mice. *Acta Physiolo Pharmacol Latinoam* 1984;34(3):229-34.
 50. Limmroth V, Katsarava Z, Diener HC. Acetylsalicylic acid in the treatment of headache. *Cephalalgia* 1999;19(6):545-51. DOI: 10.1046/j.1468-2982.1999.019006545.x.
 51. Randjelović P, Veljković S, Stojiljković N, Sokolović D, Ilić I, Laketić D, et al. The beneficial biological properties of salicylic acid. *Acta Facultatis Medicinae Nais-sensis* 2015;32(4):259-65. <https://doi.org/10.1515/afmnai-2015-0026>
 52. Burns ER, Reed LJ, Wenz B. Volumetric erythrocyte macrocytosis induced by hydroxyurea. *Am J Clin Pathol* 1986;85(3):337-41. DOI: 10.1093/ajcp/85.3.337.
 53. Ballas SK, Dover GJ, Charache S. Effect of hydroxyurea on the rheological properties of sickle erythrocytes in vivo. *Am J Hematol* 1989;32(2):104-11. <https://doi.org/10.1002/ajh.2830320206>.
 54. Stevens MR. Hydroxyurea: an overview. *J Biol Regul Homeost Agents* 1999;13(3):172-5.
 55. Kontras SB, Bodenberder JG, Craenen J, Hosier D. Hyperviscosity in congenital heart disease. *J Pediatrics* 1970;76(2):214-20. [https://doi.org/10.1016/S0022-3476\(70\)80165-2](https://doi.org/10.1016/S0022-3476(70)80165-2).
 56. Silver RT. Treatment of polycythemia vera. *Semin Thromb Hemost* 2006;32(4 Pt 2):437-42. DOI: 10.1055/s-2006-942765.
 57. O'Branski EE, Ware RE, Prose NS, Kinney TR. Skin and nail changes in children with sickle cell anemia receiving hydroxyurea therapy. *J Am Acad Dermatol* 2001;44(5):859-61. Doi : 10.1067/mjd.2001.113471.
 58. Kersgard C, Osswald MB. Hydroxyurea and sickle cell leg ulcers. *Am J Hematol* 2001;68(3):215-6. DOI: 10.1002/ajh.1183.
 59. Hankins JS, Ware RE, Rogers ZR, Wynn LW, Lane PA, Scott JP, et al. Long-term hydroxyurea therapy for infants with sickle cell anemia: the HUSOFT extension study. *Blood* 2005;106(7):2269-75. doi: 10.1182/blood-2004-12-4973.
 60. Steinberg MH, Barton F, Castro O, Pegelow CH, Ballas SK, Kutlar A, et al. Effect of hydroxyurea on mortality and morbidity in adult sickle cell anemia: risks and benefits up to 9 years of treatment. *JAMA* 2003;289(13):1645-51. DOI: 10.1001/jama.289.13.1645.
 61. Zimmerman SA, Schultz WH, Davis JS, Pickens CV, Mortier NA, Howard TA, et al. Sustained long-term hematologic efficacy of hydroxyurea at maximum tolerated dose in children with sickle cell disease. *Blood* 2004;103(6):2039-45. DOI: 10.1182/blood-2003-07-2475.
 62. Cortés A, Jiménez ML, Fajardo A, Valencia G, Marín MC, Sandoval N. Deficiencia de hierro en donantes de sangre. *Colombia Médica* 2005;36(1):34-9.
 63. Yip R, Mohandas N, Clark MR, Jain S, Shohet SB, Dallman PR. Red cell membrane stiffness in iron deficiency. *Blood* 1983;62(1):99-106. DOI: 10.1182/blood.V62.1.99.blood-journal62199.
 64. Broberg CS, Bax BE, Okonko DO, Rampling MW, Bayne S, Harries C, et al. Blood viscosity and its relationship to iron deficiency, symptoms, and exercise capacity in adults with cyanotic congenital heart disease. *J Am Coll Cardiol* 2006;48(2):356-65. DOI: 10.1016/j.jacc.2006.03.040.
 65. Brandao MM, Castro MdLR, Fontes A, Cesar CL, Costa FF, Saad ST. Impaired red cell deformability in iron deficient subjects. *Clinical hemorheology and microcirculation.* 2009;43(3):217-21. DOI: 10.3233/CH-2009-1211.
 66. Ghosh K. Non haematological effects of iron deficiency - a perspective. *Indian J Med Sci* 2006;60(1):30-7. DOI: 10.4103/0019-5359.19676.

Las dosis bajas de rituximab no son efectivas en el tratamiento de niños con leucemia linfocítica aguda

Low doses of rituximab are not effective in the treatment of children with acute lymphocytic leukemia.

Julia Esther Colunga-Pedraza, Perla Rocío Colunga-Pedraza, Yajaira Valentine Jiménez-Antolinez, Daniel Gómez-González, Marcela Lizeth Morales-López, José Ernesto Sánchez-Rendón, Carlos Eugenio González-Martínez, José Eduardo Mares-Gil, Emma Lizeth Estrada-Rivera, Óscar González-Llano

Resumen

ANTECEDENTES: El rituximab, anticuerpo monoclonal (AcM) dirigido contra el antígeno CD20 de los linfocitos B, provoca disminución de linfocitos normales y malignos.

OBJETIVO: Evaluar la efectividad de rituximab al incorporarlo a dosis reducidas en el esquema de tratamiento de niños con leucemia linfoblástica aguda de células B CD20+.

MATERIAL Y MÉTODO: Estudio piloto, experimental, sin distribución al azar, no ciego, de un brazo, realizado de septiembre de 2016 a marzo de 2018. Se agregaron al tratamiento de quimioterapia cuatro dosis de rituximab de 100 mg/m² de superficie corporal. Se comparó con un grupo control histórico y se evaluó la remisión completa, la supervivencia global y libre de eventos.

RESULTADOS: Se incluyeron 14 pacientes en el esquema de dosis bajas de rituximab y 33 en el control histórico. Se valoró la remisión completa por enfermedad mínima residual (EMR), 4 pacientes (30%) tuvieron EMR+ y 11 (70%) EMR- posinducción, ninguno persistió con EMR+ posconsolidación. En el control histórico encontramos 6 pacientes (20%) con EMR+ y 24 (80%) EMR- posinducción, 4 (13%) persistieron con EMR+. Las tasas de remisión completa posinducción fueron similares en ambos grupos, se observó tendencia de mejores tasas de remisión completa posconsolidación en el grupo con dosis bajas de rituximab sin diferencias estadísticamente significativas. La supervivencia global y libre de eventos a 2 años fue de 61.9 y 61.9% *versus* 72.5 y 69.1%, respectivamente, sin significación estadística.

CONCLUSIÓN: La administración de dosis reducidas de rituximab no mejoró las tasas de remisión completa, supervivencia global y libre de eventos.

PALABRAS CLAVE: Rituximab; leucemia linfoblástica aguda; pediatría.

Abstract

BACKGROUND: Rituximab is a chimeric monoclonal antibody (cAb) directed against the CD20 antigen of B lymphocytes that causes a decrease in normal and malignant lymphocytes.

OBJECTIVE: To evaluate the effectiveness of incorporating reduced doses of rituximab in the treatment scheme of children with B-cell acute lymphoblastic leukemia (ALL) CD20+.

MATERIAL AND METHOD: A pilot, experimental, non-randomized, non-blind, single-arm trial was done from September 2016 to March 2018, in which a total of 4 doses of rituximab at 100mg/m² was incorporated into the chemotherapy treatment scheme. It was compared with a historical control group, and we evaluated the complete response (CR), global survival (GS) and events-free survival (EFS).

RESULTS: Fourteen patients were included in the low dose scheme of rituximab and 33 patients in the historical control. CR to the treatment for minimal residual disease (MRD) was assessed, 4 patients (30%) presented MRD+ and 11 (70%) MRD- post-induction, no patient persisted with MRD+ post-consolidation. While in the historical control we found 6 patients (20%) with MRD+ and 24 (80%) MRD- post-induction, 4

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

Recibido: 29 de noviembre 2019

Aceptado: 10 de enero 2020

Correspondencia

Julia E Colunga Pedraza
julia_eep@hotmail.com

Este artículo debe citarse como

Colunga-Pedraza JE, Colunga-Pedraza PR, Jiménez-Antolinez YV, Gómez-González D y col. Las dosis bajas de rituximab no son efectivas en el tratamiento de niños con leucemia linfocítica aguda. Hematol Mex. 2020 abril-junio;21(2):86-91. https://doi.org/10.24245/rev_hematol.v21i2.3722

patients (13%) persisted with MRD+. The rates of CR post-induction were similar in both groups; a trend was observed of better rates of CR post-consolidation in the group with low doses of rituximab with no statistically significant differences. The GS and EFS at 2 years were 61.9% and 61.9% versus 72.5% and 69.1%, respectively with no statistical significance.

CONCLUSION: The use of reduced doses of rituximab didn't improve the rates of GS, EFS and CR.

KEYWORDS: Rituximab; Acute lymphoblastic leukemia; Pediatrics.

ANTECEDENTES

Los protocolos de tratamiento actuales en leucemia linfoblástica aguda en pacientes pediátricos han permitido aumentar de manera notable la supervivencia global, alcanzando tasas de, incluso, 90% a 5 años en países industrializados.¹⁻³ Sin embargo, en México, por razones epigenéticas, socioculturales y de acceso a terapias de soporte, entre otros factores, la supervivencia global a 5 años reportada por diversos centros varía entre 40 y 60%. Por ello continuamos adaptando protocolos internacionales de acuerdo con las necesidades particulares de cada centro con la intención de mejorar el pronóstico.^{4,5}

Se estima que 30 a 40% de las leucemias linfoblásticas agudas B expresan el antígeno CD20.^{6,7} El rituximab es un anticuerpo monoclonal (AcM) quimérico dirigido contra el antígeno CD20 de los linfocitos B, cuyo mecanismo de acción se basa en la depleción de la célula B, por este mecanismo la administración de dosis bajas de rituximab ha surgido como opción terapéutica en niños con enfermedades autoinmunitarias graves y resistentes con resultados favorables.⁸ Sin embargo, la dosis establecida en neoplasias hematológicas es de 375 mg/m².⁹⁻¹¹ No existen estudios en pacientes pediátricos con enfermedades neoplásicas en los que se prescriban dosis bajas de rituximab.

El esquema de primera línea actual en nuestro centro cubierto por el Seguro Popular no incluye la administración de rituximab en primera línea en pacientes con CD20+.

En nuestro trabajo analizamos de manera prospectiva el efecto y seguridad de la incorporación de dosis bajas de rituximab en nuestras tasas de remisión completa, supervivencia global y libre de eventos, se trata de un tratamiento dirigido que podemos aplicar de manera ambulatoria, económicamente factible en dosis bajas y representa una opción atractiva para nuestro centro.

MATERIAL Y MÉTODO

Estudio piloto, prospectivo, experimental, sin distribución al azar, no ciego, de un solo brazo, realizado de septiembre de 2016 a marzo de 2018. Se incluyó un grupo retrospectivo como control histórico.

El protocolo de investigación lo aprobó el Comité de Ética en Investigación de la Facultad de Medicina y Hospital Universitario Dr. José Eleuterio González. Todos los procedimientos del estudio se realizaron después de que los participantes estuvieron de acuerdo en participar y firmaron un consentimiento informado en apego a las buenas prácticas clínicas.

Se incluyeron pacientes de 0 a 16 años con diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda-B por citometría de flujo en el servicio de Hematología del Hospital Universitario José E González o referidos a nuestro centro sin haber recibido previamente quimioterapia con expresión del antígeno CD20 en más de 20% de las células.

Tratamiento

En el estudio piloto prospectivo los pacientes pediátricos con diagnóstico reciente de leucemia linfoblástica aguda B CD20+ que aceptaron participar iniciaron el protocolo de inducción a la remisión de nuestra institución, con prednisona 60 mg/m²/día (los días 1-29), vincristina 1.5 mg/m²/dosis IV (días 8, 15, 22, 29), L-asparaginasa 6000 UI/m²/dosis IM 3 veces por semana (9 dosis), doxorubicina 25 mg/m²/día IV (1-4 dosis según el riesgo) y quimioterapia intratecal triple. Agregando durante la inducción a la remisión en el día 8 y en el día 22 una dosis de 100 mg/m² de rituximab. Durante la fase de intensificación se aplicó nuevamente rituximab los días 8 y 22 del protocolo de 100 mg/m². Se valoró la respuesta a esteroides el día 8 del tratamiento y la respuesta por enfermedad mínima residual por citometría de flujo el día 36 del protocolo.

En el grupo control, se analizaron de manera retrospectiva los pacientes menores de 16 años diagnosticados de enero de 2013 a diciembre de 2016 en nuestro centro y que expresaban el antígeno CD20 en más de 20% de la población de blastos. Los datos se obtuvieron de registros electrónicos y del expediente clínico. Estos pacientes recibieron el esquema de quimioterapia señalado anteriormente sin las cuatro dosis de rituximab.

Análisis estadístico

Se usó el paquete estadístico SPSS v.20.0 para el análisis de los datos. Para el análisis descriptivo se obtuvieron medias con desviación estándar

y medianas con rangos según correspondiera. Se comparó mediante la prueba exacta de Fisher la proporción de remisión completa y la existencia de toxicidades entre ambos grupos. Para las variables cuantitativas se realizó la comparación entre grupos mediante t de Student o U de Mann-Whitney según correspondió. Se calculó la supervivencia global y supervivencia libre de enfermedad mediante el método de Kaplan-Meier comparando los grupos mediante el estadístico de log-rank.

RESULTADOS

De manera retrospectiva se analizaron 81 pacientes, de los que 33 (39%) expresaban el antígeno CD20, conformando el grupo control; con mediana de seguimiento de 33 meses, 18 mujeres y 15 hombres, con mediana de edad de 5 años (2-14 años). Para el diagnóstico 13 pacientes se clasificaron como en riesgo habitual (40%), 11 en riesgo intermedio (34%) y 8 en riesgo alto (25%).

Durante la fase de inducción, tres pacientes (9%) fallecieron sin evaluar la respuesta al tratamiento. En los 30 pacientes restantes, se determinó la enfermedad mínima residual (EMR) por citometría de flujo después de la inducción a la remisión, que se encontró positiva en 6 pacientes (20%) y se obtuvo respuesta completa por EMR en 24 pacientes (80%). Después de la fase de consolidación 4 pacientes (13%) continuaron con EMR positiva.

Se incluyeron 14 pacientes en el protocolo de dosis bajas de rituximab más quimioterapia convencional, 5 mujeres y 9 hombres, con mediana de edad de 4 años (2-13 años). Se clasificó para el diagnóstico a 4 pacientes como riesgo habitual (28%), 7 riesgo intermedio (50%) y 3 riesgo alto (21%).

Durante la fase de inducción un paciente (7%) falleció sin que se evaluara su respuesta al

tratamiento. A los 13 pacientes restantes se les determinó la enfermedad mínima residual (EMR) por citometría de flujo para valorar la respuesta al tratamiento, el día 36 del protocolo se encontraron cuatro pacientes (30%) con EMR positiva posinducción y 11 pacientes (70%) en respuesta completa con EMR negativa posinducción. Ningún paciente persistió con EMR positiva posconsolidación.

No encontramos diferencias estadísticamente significativas entre las características demográficas de los grupos comparados. Las tasas de remisión completa medidas por EMR posinducción fueron similares en ambos grupos, se observó una tendencia en mejores tasas de remisión completa posconsolidación en el grupo con dosis bajas de rituximab; sin embargo, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas. Los resultados se muestran en el **Cuadro 1**.

La supervivencia global a 2 años fue de 61.9% en el grupo en el que se adicionaron dosis bajas de rituximab al protocolo de inducción contra

72.5% en el control histórico, esta diferencia no mostró significación estadística ($p = 0.49$).

La supervivencia libre de eventos a 2 años fue de 61.9% en el grupo con dosis bajas de rituximab contra 69.1% en el control histórico, esta diferencia no tuvo significación estadística ($p = 0.77$).

Los principales efectos adversos ocurrieron durante la primera infusión del medicamento (**Cuadro 2**).

DISCUSIÓN

En México se documentan tasas de supervivencia global y libre de eventos a 5 años entre 40 y 60%, además de altas tasas de mortalidad temprana durante la fase de inducción a la remisión de hasta 15-20%.^{2,4} Lograr adaptar los protocolos de tratamiento buscando mayor efectividad con una razonable toxicidad con la terapia de soporte con la que contamos en cada centro es actualmente el reto más importante en el tratamiento de niños con leucemia linfoblástica aguda en México.

A pesar de los esfuerzos actuales en nuestro centro la tasa de supervivencia global y supervivencia libre de eventos en los pacientes con leucemia linfoblástica aguda continúa siendo inferior a la reportada en países industrializados, reportándose recientemente una tasa de supervivencia global a 5 años de 67% y libre de enfermedad de 58%.^{12,13}

Cuadro 1. Comparación de las características demográficas, tasa de respuesta y desenlaces de los pacientes

	Dosis bajas de rituximab N = 14 (%)	Grupo histórico N = 33 (%)	p
Mediana de edad	4 (2-13 años)	5 (2-14 años)	0.81
Riesgo alto al diagnóstico	3/14 (21)	8/33 (25)	0.17
Muerte de inducción	1/14 (7)	3/33 (9)	0.48
EMR positiva posinducción	4/13 (30)	6/30 (20)	0.21
EMR positiva posconsolidación	0/13 (0)	4/30 (13)	0.08
Recaída	1/14 (7.1)	8/33 (24)	0.17
Muerte	10/33 (30.3)	2/14 (14.3)	0.27
Mediana de seguimiento	14 meses	33 meses	

EMR: enfermedad mínima residual.

Cuadro 2. Efectos adversos en los pacientes que recibieron rituximab

Síntoma	Núm. (%)
Exantema	6 (42)
Escalofrío	3 (21)
Fiebre	1 (7)
Dolor abdominal	1 (7)

Se ha demostrado que la administración de rituximab mejora las tasas de respuesta en pacientes con neoplasias linfoides, además de ser una terapia segura para pacientes pediátricos.

Por motivos económicos, hay información de la administración de dosis reducidas de rituximab efectivas en otras enfermedades, como la trombocitopenia inmunitaria, artritis idiopática juvenil, síndrome de Evans, síndrome nefrótico y otras enfermedades autoinmunitarias; por lo que buscamos medir la efectividad de incorporar dosis reducidas (100 mg/m²) al esquema de quimioterapia convencional en niños con leucemia linfoblástica aguda B CD20+. ^{14,15}

En este estudio no encontramos que con la administración de dosis reducidas de rituximab se hayan mejorado las tasas de respuesta completa, supervivencia global ni libre de eventos en nuestra población.

No existen estudios de la administración de dosis bajas de rituximab en leucemia linfoblástica aguda. La naturaleza de nuestro estudio piloto y el número reducido de pacientes incluidos (14 pacientes) dificultan llegar a conclusiones definitivas; sin embargo, se observa una tendencia de que no existe un beneficio clínico que justifique su administración en dosis bajas.

Idealmente debería realizarse un estudio que compare distintas dosis en distintos momentos de la quimioterapia buscando la dosis y el momento de aplicación con el que se logre la mejor respuesta; sin embargo, este tipo de estudios es difícil de realizar por cuestiones logísticas y económicas, por lo que se propone seguir las recomendaciones internacionales, valorando el beneficio de agregar rituximab a 375 mg/m² por dosis a nuestro esquema actual en niños CD20+, ya que no se encontró toxicidad importante con la administración de rituximab en

dosis bajas y continúa siendo una terapia blanco prometedor.

CONCLUSIONES

Incluir dosis reducidas de rituximab al esquema de quimioterapia en niños con leucemia linfoblástica aguda no demostró mejorar las tasas de respuesta, ni la supervivencia global; a pesar de tratarse de un estudio piloto con un número limitado de pacientes, los datos obtenidos apoyan la administración de dosis completas de rituximab en enfermedades neoplásicas.

REFERENCIAS

1. Pui C-H, Evans WE. Treatment of acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med* 2006;354(2):166-178. DOI: 10.1056/NEJMr052603.
2. Martín-Trejo JA, Núñez-Enríquez JC, Fajardo-Gutiérrez A, et al. Early mortality in children with acute lymphoblastic leukemia in a developing country: the role of malnutrition at diagnosis. A multicenter cohort MIGIC-CL study. *Leuk Lymphoma* 2017;58(4):898-908. doi: 10.1080/10428194.2016.1219904.
3. Möricke A, Zimmermann M, Reiter A, et al. Long-term results of five consecutive trials in childhood acute lymphoblastic leukemia performed by the ALL-BFM study group from 1981 to 2000. *Leukemia* 2010;24(2):265-284. doi: 10.1038/leu.2009.257.
4. Jiménez-Hernández E, Jaimes-Reyes EZ, Arellano-Galindo J, et al. Survival of Mexican children with acute lymphoblastic leukaemia under treatment with the protocol from the Dana-Farber Cancer Institute 00-01. *Biomed Res Int* 2015;2015:1-9. <https://doi.org/10.1155/2015/576950>.
5. Aguilar-Hernández M, Fernández-Castillo G, Núñez-Villegas NN, Pérez-Casillas RX, Núñez-Enríquez JC. [Leading causes of death during the induction therapy in pediatric patients with acute lymphoblastic leukemia]. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc* 2017;55(3):286-291.
6. Dworzak MN, Schumich A, Printz D, et al. CD20 up-regulation in pediatric B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia during induction treatment: setting the stage for anti-CD20 directed immunotherapy. *Blood* 2008;112(10):3982-3988. doi: 10.1182/blood-2008-06-164129.
7. Hunger SP, Mullighan CG. Acute lymphoblastic leukemia in children. *N Engl J Med* 2015;373(16):1541-1552. DOI: 10.1056/NEJMr1400972.
8. Rao A, Kelly M, Musselman M, et al. Safety, efficacy, and immune reconstitution after rituximab therapy in pediatric

- patients with chronic or refractory hematologic autoimmune cytopenias. *Pediatr Blood Cancer* 2008;50(4):822-825. DOI: 10.1002/pbc.21264.
9. Thomas DA, Faderl S, O'Brien S, et al. Chemoimmunotherapy with hyper-CVAD plus rituximab for the treatment of adult Burkitt and Burkitt-type lymphoma or acute lymphoblastic leukemia. *Cancer* 2006;106(7):1569-1580. DOI: 10.1002/cncr.21776.
 10. Tazi I, Mahmal L, Nafil H. Monoclonal antibodies in hematological malignancies: Past, present and future. *J Cancer Res Ther* 2011;7(4):399. doi: 10.4103/0973-1482.91999.
 11. Barth MJ, Goldman S, Smith L, et al. Rituximab pharmacokinetics in children and adolescents with *de novo* intermediate and advanced mature B-cell lymphoma/leukemia: a Children's Oncology Group report. *Br J Haematol* 2013;162(5):678-683. doi: 10.1111/bjh.12434.
 12. Jaime-Pérez JC, López-Razo ON, García-Arellano G, et al. Results of treating childhood acute lymphoblastic leukemia in a low-middle income country: 10 year experience in Northeast Mexico. *Arch Med Res* 2016;47(8):668-676. doi: 10.1016/j.arcmed.2017.01.004.
 13. Jaime-Pérez JC, Pinzón-Uresti MA, Jiménez-Castillo RA, Colunga-Pedraza JE, González-Llano Ó, Gómez-Almaguer D. Relapse of childhood acute lymphoblastic leukemia and outcomes at a reference center in Latin America: organomegaly at diagnosis is a significant clinical predictor. *Hematology* 2018;23(1):1-9. <https://doi.org/10.1080/10245332.2017.1333294>.
 14. Gómez-Almaguer D, Tarín-Arzaga L, Moreno-Jaime B, et al. High response rate to low-dose rituximab plus high-dose dexamethasone as frontline therapy in adult patients with primary immune thrombocytopenia. *Eur J Haematol* 2013;90(6):494-500. doi: 10.1111/ejh.12102.
 15. Chatzidionysiou K, Lie E, Nasonov E, et al. Effectiveness of two different doses of rituximab for the treatment of rheumatoid arthritis in an international cohort: data from the CERERRA collaboration. *Arthritis Res Ther* 2016;18(1):50. doi: 10.1186/s13075-016-0951-z.

Análisis de minimización de costos entre dos tratamientos a demanda de hemofilia A en niños en México. ¿Son los crioprecipitados una opción más económica?

Analysis of cost minimization between two treatments on demand of hemophilia A in children in Mexico. Are the cryoprecipitates a cheaper option?

Guillermo Salinas-Escudero,¹ Io Daiela Castillo-Martínez,² Silvia Martínez-Valverde,¹ Juan Garduño-Espinosa,³ María Fernanda Carrillo-Vega⁴

Resumen

ANTECEDENTES: La hemofilia A es una enfermedad hemorrágica hereditaria cuyo tratamiento es costoso y en países con recursos limitados puede ser un reto para las instituciones de salud.

OBJETIVO: Comparar los costos potenciales de dos alternativas de tratamiento a demanda en pacientes con hemofilia A: manejo con factor y administración de crioprecipitados.

MATERIAL Y MÉTODO: Análisis de minimización de costos realizado en septiembre de 2019 considerando los escenarios de hemartrosis y de hemorragia intracraneal en población menor de 18 años con diagnóstico de hemofilia A y tratamiento a demanda. Los comparadores de tratamiento fueron manejo con FVIII frente a crioprecipitados. Los costos se muestran en dólares estadounidenses (2018).

RESULTADOS: Los costos anuales totales para tratar la hemartrosis fueron entre 5020 y 12,557 con manejo con factor y 10,577 a 51,503 con crioprecipitados. En el caso de hemorragia intracraneal el costo por evento fue entre 9655 y 47,573 con manejo con factor y 16,082 a 87,703 con crioprecipitados. En ambos escenarios los resultados dependieron de la edad del paciente.

CONCLUSIONES: La opción de crioprecipitados representó un incremento en el gasto entre 110-310% frente a manejo con factor en el caso de hemartrosis y de 66-84% en hemorragias intracraneales respecto a manejo con factor. La administración de crioprecipitados quedó descartada por el aumento en el costo y el riesgo de enfermedades infecciosas.

PALABRAS CLAVE: Hemofilia A; factor VIII, México; niños.

Abstract

BACKGROUND: Hemophilia A is a hereditary hemorrhagic disease whose treatment is expensive and in countries with limited resources can represent a challenge for health service.

OBJECTIVE: To compare the potential costs of two treatment on demand in patients with hemophilia A: management with FVIII *versus* cryoprecipitates.

MATERIAL AND METHOD: A cost minimization analysis was developed in September 2019, considering the scenarios of hemarthrosis and intracranial hemorrhage in population < 18 years with diagnosis of hemophilia A and treatment on demand. The treatment comparators were management with FVIII *versus* cryoprecipitates. The costs are presented in US dollars (2018).

¹ Centro de Estudios Económicos y Sociales en Salud, Ciudad de México.

² Servicio de Hematología.

³ Dirección de Investigación. Hospital Infantil de México Federico Gómez, Ciudad de México.

⁴ Epidemiología Clínica, Instituto Nacional de Geriatría, Ciudad de México.

Recibido: 3 de diciembre 2019

Aceptado: 4 de marzo 2020

Correspondencia

Io Daiela Castillo Martínez
dracastillohemato@gmail.com

Este artículo debe citarse como

Salinas-Escudero G, Castillo-Martínez ID, Martínez-Valverde S, Garduño-Espinosa J, Carrillo-Vega MF. Análisis de minimización de costos entre dos tratamientos a demanda de hemofilia A en niños en México. ¿Son los crioprecipitados una opción más económica? Hematol Méx. 2020 abril-junio;21(2):92-102. https://doi.org/10.24245/rev_hematol.v21i2.3735

RESULTS: Total annual costs for hemarthrosis were between 5020-12,557 for management with FVIII and 10,577-51,503 for cryoprecipitates. In the case of intracranial hemorrhage, the cost per event was between 9655-47,573 for management with FVIII and 16,082-87,703 for cryoprecipitates. In both scenarios the results depended on the patient's age.

CONCLUSIONS: The cryoprecipitate option represented an increase in costs of 110-310% compared to management with FVIII in the case of hemarthrosis, and 66%-84% in intracranial hemorrhages compared to management with FVIII. The use of cryoprecipitates was ruled out due to the increase in cost and risk of infectious diseases.

KEYWORDS: Hemophilia A; Factor VIII; Mexico; Children.

ANTECEDENTES

En todo el mundo existen 304,362 personas con problemas de coagulación. Según la Federación Mundial de Hemofilia (FMH),¹ la hemofilia representa 61.5% de la población con problemas de coagulación, seguida de la enfermedad de von Willebrand en 24.6% y de otras enfermedades hemorrágicas en 13.9%.¹ De los 187,183 casos estimados de hemofilia por la FMH, 80.8% corresponden a hemofilia A, 16.2% a hemofilia B y 1.54% se consideran hemofilia sin clasificar.¹

La hemofilia es un trastorno hemorrágico hereditario caracterizado por la deficiencia funcional o cuantitativa de los factores VIII o IX. En términos clínicos, se manifiesta por hemorragias localizadas principalmente en los músculos y las articulaciones, según el nivel de factor deficiente.² La hemofilia tipo A se caracteriza por la deficiencia del factor VIII y afecta a 1 de cada 10,000 personas.^{3,4}

De acuerdo con la Federación Mundial de Hemofilia, 75% de las personas con problemas de coagulación en todo el mundo no cuentan con un tratamiento adecuado y la mayoría se encuentra en países en vías de desarrollo,⁵ por lo que se observan importantes diferencias de

disponibilidad de recursos para diagnóstico y tratamiento según el nivel de ingreso de cada país. La utilización del tratamiento en todo el mundo tiene media *per cápita* de factor VIII de 0.53 IU según la Federación Mundial de Hemofilia. En países de ingreso alto la media (mediana) *per cápita* es de 5.93 (5.76) UI, en los países de ingreso medio alto es de 1.76 (1.75) UI, en los de ingreso medio bajo es de 0.18 (0.15) UI y de 0.04 (0.02) UI en los de ingreso bajo. Al analizar la cantidad de tratamiento por paciente, por país y por nivel de ingreso, se observa que los países de ingresos altos administran 89,223 (89,223) UI de factor VIII, los de ingreso medio alto 38,284 (28,996) UI, los de ingreso medio bajo 7697 (4430) UI y los de ingreso bajo 7747 (7903) UI. En México en 2016 se tuvo un consumo de 181,694,344 unidades de factor VIII, de las que 90% son derivados de plasma y 10% factor recombinante. El consumo *per cápita* es de 1.425 unidades, lo que representa solo 15% del consumo *per cápita* de países como Estados Unidos o 16% en Reino Unido, en México 90% del factor VIII proviene de derivados de plasma y 10% de recombinante.⁶

La cantidad de factor requerido para detener los episodios hemorrágicos depende de la localización del sangrado, el más común es la

hemartrosis (70 a 80%), que se manifiesta en las rodillas, los codos y los tobillos; las de muñeca, hombros y cadera son menos frecuentes. El segundo tipo de sangrado más frecuente aparece en los músculos y los tejidos blandos (de 10 a 20%), otros sangrados se manifiestan en el cuello o la garganta (5 y 10%), mientras que los sangrados en el sistema nervioso central se registran en menos de 5% de los casos.⁷

Las guías clínicas recomiendan el uso de liofilizados de factor VIII o IX derivados de plasma sometidos a procesos de inactivación viral o liofilizados recombinantes, como tratamiento de elección en lugar de crioprecipitados o plasma fresco congelado para el tratamiento de la hemofilia y otros trastornos hereditarios de la coagulación,⁴ por la efectividad, calidad y seguridad que ofrecen. El tratamiento en el paciente con hemofilia A se caracteriza por dos esquemas: el tratamiento a demanda, que se aplica cuando hay evidencia de una hemorragia y la profilaxis, que se aplica periódicamente para prevenir las hemorragias, evitando el daño de las articulaciones y preservando la función músculo esquelética.

Contexto situacional

En México se identifican 5693 personas con diagnóstico de hemofilia,⁶ de las que 81.8% corresponden a hemofilia A, 12.1% a hemofilia B y 6.1% a hemofilia sin clasificar.⁶ Asimismo, 29% de la población con hemofilia A se encuentra en el grupo de edad de 0-18 años.⁶ En México no existen datos del porcentaje de pacientes que reciben un manejo profiláctico y a demanda.

Desde la perspectiva del prestador de servicios de salud, el tratamiento recomendado para niños con hemofilia A debería ser profiláctico, aunque este manejo pudiera implicar mayores costos (en un momento específico), respecto al tratamiento a demanda.^{3,4} No obstante, en países como México que se caracterizan por restricción

de recursos en salud, el tratamiento a demanda suele preferirse y basarse en los esquemas de manejo de la Federación Mundial de Hemofilia.⁴

Una opción ante la ausencia del factor FVIII, es la administración de crioprecipitados. El costo de los crioprecipitados podría ser más bajo si la unidad médica tiene un banco de sangre y los produce. No obstante, su administración se asocia con el riesgo de enfermedades como virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), virus de hepatitis B (VHB) y virus de hepatitis C (VHC) y, por tanto, con mayores costos respecto a la seguridad del paciente.

Ante la inquietud de evaluar estas alternativas que permitan a las instituciones públicas de salud decidir sobre opciones de tratamiento menos costosas, el objetivo de este estudio es comparar los costos potenciales de dos alternativas de tratamiento a demanda en pacientes con hemofilia A: manejo con factor con respecto a la administración de crioprecipitados.

MATERIAL Y MÉTODO

Evaluación económica de tipo minimización de costos, realizada en septiembre de 2019, la medida de efectividad del análisis fue el alivio del sangrado. La evaluación de minimización asume la misma efectividad entre FVIII y crioprecipitados con tratamiento a demanda en niños con hemofilia A con el fin de detener las hemorragias. Por lo que únicamente se centra en estimar los costos asociados con cada alternativa.

El costo de cada alternativa incluyó los costos médicos relacionados con el tratamiento y el costo de los eventos adversos relacionados con esa alternativa (entiéndase el perfil de seguridad).

El modelo planteó dos escenarios potenciales correspondientes a dos tipos de sangrado. El primero correspondió a un caso de hemartrosis,

la hemorragia más frecuente en los pacientes con hemofilia A (70-80%) y el segundo correspondió a un paciente con sangrado del sistema nervioso central no quirúrgico (< 5%).⁴ El promedio anual estimado de hemartrosis fue de 20 para el primer escenario⁸ y de un evento único para el sangrado en sistema nervioso central.

El modelo muestra los costos anuales del tratamiento para un paciente de 0-18 años de edad (resultados ajustados por peso y talla). El horizonte temporal del análisis es de un año, por lo que no se aplica una tasa de descuento.

Por poner un ejemplo: el cálculo del costo estimado del tratamiento para un niño de 3 a 10 años sería igual a la sumatoria del costo anual de las edades de 3 a 10 años y en su caso aplicar una tasa de descuento para esos años.

La utilización de recursos se estimó usando las siguientes dosis recomendadas por el protocolo de atención para niños con hemofilia A donde cada 1 UI de FVIII eleva 2% la actividad del factor plasmático⁷ y las concentraciones deseadas reportadas en las guías para el tratamiento de la hemofilia (**Cuadro 1**).^{4,9}

Cuadro 1. Dosis de factores de coagulación de acuerdo con el nivel de actividad deseado

Hemofilia A		
Tipo de tratamiento	Sin restricción de recursos	
Tipo de sangrado	Nivel deseado	Duración (días)
Articular	40%	1-2, tal vez más si la respuesta es inadecuada
Sistema nervioso central		
Inicial		
Mantenimiento (etapa 1)	100%	1-7
Mantenimiento (etapa 2)	50%	8-21

Elaborado a partir de información reportada por la Federación Mundial de Hemofilia.⁴

Las tablas de peso y edad utilizadas en el modelo corresponden a las elaboradas por el Centro para el Control y Prevención de Enfermedades de 0-18 años de edad.^{10,11}

La utilización de recursos para el manejo de ambos episodios de sangrado se estimó de acuerdo con el manejo reportado en las guías de práctica clínica, Diagnóstico y Tratamiento de Hemofilia Pediátrica (**Cuadro 2**).²

En el caso del manejo hospitalario se incluyen varios componentes. El primero es la hospitalización, que corresponde al número de días recomendado en las guías clínicas para cada tipo de sangrado (piso o terapia intensiva según el escenario). El segundo componente son los liofilizados del factor administrado. El tercero, estudios de gabinete, laboratorio o ambos y, finalmente, en el caso de infecciones el costo del manejo hospitalario corresponde a cada una de esas infecciones ajustado por la probabilidad de incurrir en ella (VIH, VHB y VHC). Para esta última variable se usó el costo reportado en los Grupos Relacionados de Diagnóstico (GRDs) del Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS).

En el **Cuadro 3** se muestra el concentrado de los costos unitarios de adquisición de los diferentes insumos para llevar a cabo los dos tipos de manejo evaluados en el presente ejercicio.

Las fuentes de información de los costos corresponden a las bases de datos de compras y de cuotas de recuperación del Hospital Infantil de México Federico Gómez¹² de 2017; sin embargo, éstas se complementan con información disponible dentro del sistema de salud en México, como es el costo de la unidad de crioprecipitado¹³ y del manejo de los diferentes eventos adversos de los GRDs del IMSS.¹⁴

Todos los costos están reportados en dólares estadounidenses, con un tipo de cambio: pesos

Cuadro 2. Supuestos y utilización de recursos

Manejo	Descripción	Frecuencia	Fuente
Escenario 1			
Sin restricción de recursos /crioprecipitado	Consulta de urgencias	-1	
	Hospitalización general (hospitalización piso)	-1	
	Estudio de ultrasonido	-2	Federación Mundial de Hemofilia ⁴
Escenario 2			
Sin restricción de recursos /crioprecipitado	Consulta de urgencias	-1	Federación Mundial de Hemofilia ⁴
	Hospitalización general (hospitalización piso)	-14	
	Hospitalización en unidad de cuidados intensivos	-7	
	Interconsulta Hematología	-14	
	Interconsulta Neurocirugía	-3	
	Electrolitos	-8	
	Biometría hemática completa	-8	
	Tomografía	-2	
	Función renal	-8	
	Función hepática	-8	

mexicanos 19.03: 1.0 dólares estadounidenses.¹⁵ No se usó ninguna tasa de descuento a pesar de que las guías mexicanas para la realización de estudios fármaco-económicos recomiendan aplicar una tasa de 5% anual,¹⁶ debido a que estas tasas de descuento aplican para estimaciones superiores a un año y en este caso la estimación realizada corresponde a estimaciones anuales del costo de tratamiento en los diferentes años de edad del niño.

Asimismo, debido a que la inflación promedio para México durante los últimos 20 años ha sido de 5.2%,¹⁷ se cancelaría el efecto de aplicar esa tasa de descuento recomendada sobre los costos.

En cuanto al perfil de seguridad de las alternativas, en el caso del tratamiento con factor VIII debido a

los procesos de inactivación viral de los liofilizados, el riesgo de transmitir virus, como VIH, VHB y VHC, es cercano a cero; sin embargo, no se observa la misma efectividad contra virus no desarrollados; como el parvovirus (B19), picornavirus y circovirus.¹⁸⁻²¹ Cuando se procesa plasma y por ende los crioprecipitados, las pruebas de alta sensibilidad, como las de ácidos nucleicos, disminuyen el riesgo de contaminación de los productos, pero no limitan la transmisión²² y se mantiene el riesgo de transmitir virus identificados.²³

Para la alternativa de manejo con crioprecipitados, en nuestro modelo se utilizó el riesgo de infección de VIH, VHB y VHC en niños, usando dos fuentes. La primera corresponde a las tasas de infección reportadas para México por el Centro Nacional de Transfusión Sanguínea (CNTS),

Cuadro 3. Costos unitarios

Descripción	Presentación	Costo unitario	Costo por UI de FVIII	Fuente
Factores de coagulación				
Factor antihemofílico humano	Solución inyectable (250 UI). Cada frasco ampolla con liofilizado contiene: factor antihemofílico humano 250 UI	78.51	0.31	Hospital Infantil de México Federico Gómez ¹²
Crioprecipitado	Solución inyectable (10 mL). Cada bolsa contiene una unidad de crioprecipitado, equivalente a 80 UI de factor VIII de acuerdo con la Norma Oficial Mexicana (NOM-253-SSA1-201)	49.13	0.61	Instituto Nacional de Pediatría ¹³
Recursos hospital				
Consulta de Urgencias		8.36		Hospital Infantil de México Federico Gómez ¹²
Interconsulta		4.47		Hospital Infantil de México Federico Gómez ¹²
Día en hospitalización general		73.20		Hospital Infantil de México Federico Gómez ¹²
Día en hospitalización terapia intensiva		188.22		Hospital Infantil de México Federico Gómez ¹²
Estudios de laboratorio y gabinete				
Biometría hemática completa		10.14		Hospital Infantil de México Federico Gómez ¹²
Función hepática		5.46		Hospital Infantil de México Federico Gómez ¹²
Función renal		21.86		Hospital Infantil de México Federico Gómez ¹²
Ultrasonido		37.62		Hospital Infantil de México Federico Gómez ¹²
Tomografía		161.85		Hospital Infantil de México Federico Gómez ¹²
Costo por manejo anual de las complicaciones				
Costo anual de VIH (GRD #976)	VIH con condiciones mayores	3613.73		Grupos relacionados de diagnóstico IMSS ¹⁴
Costo anual de VHB (GRD #443)	Trastornos del hígado, excepto neoplasia maligna, cirrosis y hepatitis alcohólica sin CC/CCM	2305.68		Grupos relacionados de diagnóstico IMSS ¹⁴
Costo anual de VHC (GRD #443)	Trastornos del hígado, excepto neoplasia maligna, cirrosis y hepatitis alcohólica sin CC/CCM	2305.68		Grupos relacionados de diagnóstico IMSS ¹⁴

Las cifras se muestran en dólares estadounidenses.

IMSS: Instituto Mexicano del Seguro Social; VIH: virus de inmunodeficiencia humana; VHB: virus de hepatitis B; VHC: virus de hepatitis C; CC: complicaciones, comorbilidad o ambas; CCM: complicaciones, comorbilidad mayor o ambas.

éste reporta tasas de infección para VIH de 5.68 por millón de unidades transfundidas (UT), en el caso de VHB de 125.99 por millón por UT y en el caso de VHC de 71.41 por millón de UT.²⁴ La segunda fuente son las tasas de infección reportadas en Estados Unidos (máximos y mínimos), éstas reportan para VIH un riesgo de 1:1.5 a 1:4.3 (mínimo-máximo) por millón de UT, para VHB de 1:0.282 a 1:0.357 (mínimo-máximo) por millón de UT y para VHC de 1:2.0 por millón de UT.²⁴⁻²⁶

El riesgo de infección en el escenario con crioprecipitados se estimó considerando el total de unidades transfundidas en el paciente y se ajustó por el número de sangrados anuales estimados para hemartrosis.⁸

El modelo asumió que los pacientes tratados con crioprecipitados tuvieron un riesgo de infección proporcional a la cantidad de unidades requeridas específicamente para ese año de edad y que el costo relacionado con infección se obtenía multiplicando el costo anual de manejo de cada una de las tres complicaciones por el riesgo específico estimado para cada una de ellas.

Los costos del modelo se reportan en tres componentes. El primero de ellos corresponde al factor antihemofílico humano (FVIII) o crioprecipitados que se usan directamente para cada una de las diferentes alternativas. El segundo componente comprende el costo médico asociado con la implementación de esa alternativa (consultas, días de hospitalización, estudios de gabinete, laboratorio, interconsultas). Finalmente, el costo médico vinculado con el perfil de seguridad de cada una de las alternativas (manejo de las infecciones de acuerdo con el riesgo reportado de las mismas para VIH, VHC y VHB).

RESULTADOS

El costo del anual correspondiente al manejo por episodios (bajo demanda) de las dos diferentes

alternativas de manejo en niños con hemofilia A indica que en el caso de hemartrosis los costos anuales promedio por manejo con factor fueron de 8345 dólares estadounidenses (USD) y en el caso de crioprecipitados éstos se ubicaron en 27,429 USD. En el caso de la hemorragia intracraneal no quirúrgica el costo promedio para manejo con factor fue de 25,171 USD, en tanto que en el caso de crioprecipitados fue de 45,572 USD (**Cuadro 4**).

Los costos de todas las alternativas de manejo se incrementan a medida que aumenta la edad del menor, por la mayor cantidad de unidades que se requieren en un evento de sangrado. Sin embargo, la forma en que éstos incrementan tiene diferentes patrones. En el caso de hemartrosis con manejo con factor el crecimiento de los costos ocurre de forma escalonada, asociada con la presentación del manejo con factor, en tanto que con crioprecipitados el crecimiento de los costos es más lineal en relación con la edad del menor (**Cuadro 4**).

En los resultados de hemorragia intracraneal no quirúrgica, se repite el patrón encontrado previamente en el caso del manejo con factor y con crioprecipitados los costos se muestran con una relación directa con la edad del menor (**Cuadro 4**).

El manejo con crioprecipitados resulta más costoso frente a su comparador. En el caso de hemartrosis, el costo con crioprecipitado fue entre 1.1 y 3.1 veces el valor de este último del costo del manejo con factor. En hemorragias intracraneales las diferencias en el costo que representaba el manejo con crioprecipitado frente al manejo con factor fue entre 66 y 84% más (**Cuadro 4**).

Al evaluar el costo del tratamiento médico de los pacientes con hemofilia A con las dos alternativas (**Cuadro 4**), se encontró un costo

Cuadro 4. Resumen de costos por esquema de manejo y tipo de sangrado

A. Sangrado articular								
Edad (años)	Factor VIII				Crioprecipitado			
	Costo de hemoderivados	Costo del manejo médico	Costo por infecciones	Costo total	Costo de hemoderivados	Costo del manejo médico	Costo por infecciones	Costo total
1	1884	3136	0	5020	7370	3136	71	10,577
2	1884	3136	0	5020	9581	3136	93	12,809
3	1884	3136	0	5020	10318	3136	100	13,554
4	3768	3136	0	6904	11,792	3136	114	15,042
5	3768	3136	0	6904	13,266	3136	128	16,530
6	3768	3136	0	6904	15,476	3136	150	18,762
7	3768	3136	0	6904	16,950	3136	164	20,251
8	3768	3136	0	6904	19,161	3136	186	22,483
9	3768	3136	0	6904	21,372	3136	207	24,715
10	5652	3136	0	8788	23,583	3136	228	26,948
11	5652	3136	0	8788	26,531	3136	257	29,924
12	5652	3136	0	8788	29,479	3136	285	32,900
13	7537	3136	0	10,673	33,164	3136	321	36,621
14	7537	3136	0	10,673	37,586	3136	364	41,086
15	9421	3136	0	12,557	41,271	3136	400	44,806
16	9421	3136	0	12,557	44,218	3136	428	47,783
17	9421	3136	0	12,557	47,903	3136	464	51,503
B. Sangrado intracraneal								
Edad (años)	Factor VIII				Crioprecipitado			
	Costo de hemoderivados	Costo del manejo médico	Costo por infecciones	Costo total	Costo de hemoderivados	Costo del manejo médico	Costo por infecciones	Costo total
1	6594	3060	0	9655	12,897	3060	125	16,082
2	8243	3060	0	11,303	16,766	3060	162	19,989
3	11,540	3060	0	14,600	18,056	3060	175	21,291
4	11,540	3060	0	14,600	20,635	3060	200	23,895
5	13,189	3060	0	16,249	23,215	3060	225	26,500
6	13,189	3060	0	16,249	27,084	3060	262	30,406
7	14,838	3060	0	17,898	29,663	3060	287	33,011
8	18,135	3060	0	21,195	33,532	3060	325	36,917
9	19,783	3060	0	22,844	37,401	3060	362	40,824
10	21,432	3060	0	24,492	41,271	3060	400	44,730
11	24,729	3060	0	27,789	46,429	3060	450	49,939
12	26,378	3060	0	29,438	51,588	3060	499	55,148
13	31,324	3060	0	34,384	58,037	3060	562	61,659
14	32,972	3060	0	36,032	65,775	3060	637	69,472
15	37,918	3060	0	40,978	72,224	3060	699	75,983
16	39,567	3060	0	42,627	77,382	3060	749	81,192
17	44,513	3060	0	47,573	83,831	3060	812	87,703

Las cifras se muestran en dólares estadounidenses.

médico promedio anual adicional por parte del tratamiento de crioprecipitados respecto a manejo con factor de 19,084 USD en el caso de hemartrosis y de 20,401 USD en el caso de hemorragia intracraneal no quirúrgica. Por tanto, el manejo con crioprecipitado fue la alternativa más costosa en el escenario de hemartrosis y de hemorragia intracraneal frente a manejo con factor.

En cuanto al costo de manejo correspondiente al perfil de seguridad de las alternativas, se encontró que el manejo con factor tiene un nivel de riesgo que, aunque no es nulo, sí es cercano a 0 y, por tanto, no se incluyeron en esta estimación, por consiguiente, solo se muestran los resultados correspondientes a infecciones asociadas con la administración del crioprecipitado en VIH, VHB y VHC. Se muestran tres estimaciones de acuerdo con diferentes riesgos de infección, el de Estados Unidos baja, Estados Unidos alta y el riesgo reportado para México. La tasa de infecciones reportada para México es, por mucho, superior a la reportada por Estados Unidos para las tres infecciones, situación que se refleja en un costo de tratamiento entre 40.5 y 56.2 veces mayor al costo de tratamiento en Estados Unidos según el nivel de riesgo reportado (**Cuadro 5**).

Se encontraron dos patrones de comportamiento de costos de atención por infecciones. El primer patrón corresponde al escenario de hemorragia articular, en donde el costo de atención se reduce a medida que aumenta la edad de inicio del tratamiento del menor con hemofilia A, situación que se explica por el hecho que mientras menos sea la edad del niño, mayor será el tiempo que recibirá unidades transfundidas de crioprecipitado y, por tanto, mayor es el riesgo acumulado de infección y el costo médico relacionado con el manejo de las infecciones (**Cuadro 4**).

El patrón contrario se encontró en el escenario de los sangrados intracraneales. Este escenario

es un evento aislado y por tal motivo no se va acumulando el riesgo a través del tiempo, sino que el riesgo depende del número de unidades que se transfunden en un momento específico, por tanto, mientras más grande sea el paciente, mayor será el número de unidades, el riesgo de infección y el costo médico asociado con el manejo de las infecciones (**Cuadro 4**).

DISCUSIÓN

La hemofilia es una enfermedad hemorrágica crónica, potencialmente discapacitante cuyo tratamiento implica la inversión de recursos económicos importantes para la adquisición de liofilizados de factores de coagulación y que repercute en el presupuesto de las instituciones de salud.

Los liofilizados son tratamientos costosos, por lo que su demanda y administración dependen del ingreso de los países. Actualmente la demanda de factor VIII solo se cubre en 66% por factores recombinantes, 30% proviene de derivados de plasma y el restante 4% de otras fuentes.⁴

Las tasas más altas de administración de liofilizados ocurren en países de primer mundo, como Estados Unidos (87%), Europa (59%), América del Sur (59%), en tanto que en África solo se administra en 17%.⁴

El pensamiento de que los crioprecipitados son una alternativa de tratamiento para los pacientes frente al alto costo de los liofilizados resulta erróneo, como lo demuestra este trabajo, primero por el costo que representa la producción del mismo, además del costo relacionado con el manejo de las enfermedades infecciosas.

Los resultados de infecciones implicarían un costo mayor para las instituciones de salud de acuerdo con los resultados encontrados. Las estimaciones en México reportan una tasa más

Cuadro 5. Costo de atención médica de infecciones asociadas con la administración de crioprecipitado

Edad (años)	Hemorragia articular			Sangrado intracraneal		
	Riesgo					
	Estados Unidos bajo	Estados Unidos alto	México	Estados Unidos bajo	Estados Unidos alto	México
1	1.27	1.76	71.35	2.22	3.08	124.86
2	1.65	2.29	92.76	2.88	4.01	162.32
3	1.77	2.47	99.89	3.11	4.31	174.81
4	2.03	2.82	114.16	3.55	4.93	199.78
5	2.28	3.17	128.43	3.99	5.55	224.75
6	2.66	3.70	149.84	4.66	6.47	262.21
7	2.92	4.05	164.11	5.10	7.09	287.18
8	3.30	4.58	185.51	5.77	8.01	324.64
9	3.68	5.11	206.92	6.43	8.94	362.10
10	4.06	5.63	228.32	7.10	9.86	399.56
11	4.56	6.34	256.86	7.99	11.09	449.51
12	5.07	7.04	285.40	8.87	12.33	499.45
13	5.70	7.92	321.08	9.98	13.87	561.88
14	6.47	8.98	363.89	11.31	15.71	636.80
15	7.10	9.86	399.56	12.42	17.26	699.23
16	7.61	10.56	428.10	13.31	18.49	749.18
17	8.24	11.44	463.78	14.42	20.03	811.61

Las cifras se muestran en dólares estadounidenses.

alta de infecciones que en Estados Unidos debido a que los bancos de sangre en México no cuentan de forma generalizada con las técnicas de análisis más sensibles, como son las de ácidos nucleicos por restricciones presupuestales en la mayor parte de las instituciones de salud. La recomendación de la administración de crioprecipitados es inviable en países como el nuestro, por lo que se sugiere seguir con las recomendaciones de países de primer mundo que recomiendan la sustitución con liofilizados seguros y menos costosos.

CONCLUSIÓN

La opción de crioprecipitados, aunque de inicio pudiera parecer más económica, representó un

incremento en el gasto entre 110 y 310% frente a los pacientes que fueron manejados con factor VIII en el caso de hemartrosis y de 66-84% en los pacientes con hemorragia intracraneal. La administración de crioprecipitados quedaría descartada por el aumento en el costo y el riesgo de enfermedades infecciosas.

REFERENCIAS

1. World Federation of Hemophilia. Report on the Annual Global Survey 2015. Montreal, Quebec, Canadá: World Federation of Hemophilia; 2016.
2. Secretaría de Salud. Diagnóstico y tratamiento de Hemofilia Pediátrica. Actualización 2012. México: Secretaría de Salud; 2012.
3. Bolton-Maggs PH, Pasi KJ. Haemophilias A and B. *Lancet* (London, England). 2003;361(9371):1801-9. DOI: 10.1016/S0140-6736(03)13405-8.

4. Federación Mundial de Hemofilia. Guías para el tratamiento de la hemofilia. 2012.
5. World Federation of Hemophilia. Transtornos de la coagulación 2018 [updated marzo 2016. Available from: <https://www.wfh.org/es/page.aspx?pid=781>.
6. World Federation of Hemophilia. Report on the Annual Global Survey 2016. Montreal, Quebec, Canadá: World Federation of Hemophilia; 2017 October 2017.
7. Björkman SBE. Pharmacokinetics of coagulation factors: clinical relevance for patients with haemophilia. *Clin Pharmacokin* 2001;40(11):815-32. DOI: 10.2165/00003088-200140110-00003.
8. Carlos-Rivera F, Gasca-Pineda R, Majluf-Cruz A, Garcia-Chavez J. [Economic impact of hemophilia type A and B in Mexico]. *Gac Med Mex* 2016;152(1):19-29.
9. Srivastava A BA, Mauser-Bunschoten EP, Key NS, Kitchen S, Llinas A, Ludlam CA, Mahlangu JN, Mulder K, Poon MC, Street A. Treatment Guidelines Working Group on Behalf of The World Federation Of Hemophilia. Guidelines for the management of hemophilia. *Haemophilia* 2013;19(1):e1-47. DOI: 10.1111/j.1365-2516.2012.02909.x.
10. Centro Nacional de Estadísticas de Salud en colaboración con el Centro Nacional para la Prevención de Enfermedades Crónicas y Promoción de Salud. Nacimiento a 36 meses: Niños Percentiles de Estatura por edad y Peso por edad. 2001.
11. Centro Nacional de Estadísticas de Salud en colaboración con el Centro Nacional para la Prevención de Enfermedades Crónicas y Promoción de Salud. 2 a 20 años: Niños Percentiles de Estatura por edad y Peso por edad. 2001.
12. Hospital Infantil de México Federico Gómez. Tabulador de Cuotas de Recuperación 2017. 2017.
13. Instituto Nacional de Pediatría. Tabulador de Cuotas de Recuperación 2018. México: Instituto Nacional de Pediatría, Secretaría de Salud; 2018.
14. Instituto Mexicano del Seguro Social Grupos Relacionados con el Diagnóstico: Producto Hospitalario GRD-IMSS: 2014. IMSS, editor. México 2014. 478 p.
15. Sistema de Información Económica. Serie Histórica del Tipo de cambio [Internet]. Banxico. 2018 [cited 22/08/2018]. Available from: <http://www.banxico.org.mx/SielInternet/consultarDirectorioInternetAction.do?sector=6&idCuadro=CF373&accion=consultarCuadro&locale=es>.
16. (CSG) CdSG. Guía para la Conducción de Estudios de Evaluación Económica para la Actualización del Cuadro Básico y Catálogo de Insumos del Sector Salud en México. In: de CidCByC, Salud IdS, editores. México: Consejo de Salubridad General; 2015. p. 1-56.
17. Sistema de Información Económica. Índices de Precios al Consumidor y UDIS [Internet]. Banco Nacional de México. 2018 [cited 20 Agosto 2018]. Available from: <http://www.banxico.org.mx/SielInternet/consultarDirectorioInternetAction.do?accion=consultarCuadro&idCuadro=CP154&locale=es>.
18. Yee TT, Lee CA, Pasi KJ. Life-threatening human parvovirus B19 infection in immunocompetent haemophilia. *Lancet* (London, England) 1995;345(8952):794-5. DOI: 10.1016/S0140-6736(95)90673-8.
19. Ludlam CA, Powderly WG, Bozzette S, Diamond M, Koerper MA, Kulkarni R, et al. Clinical perspectives of emerging pathogens in bleeding disorders. *Lancet* (London, England) 2006;367(9506):252-61. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(06\)68036-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(06)68036-7).
20. Di Minno A, Canaro MI, Ironside JW, et al. Pathogen safety of long-term treatments for bleeding disorders: (un)predictable risks and evolving threats. *Semin Thromb Hemost* 2013;47(5):779-93. doi: 10.1055/s-0033-1354420.
21. Farrugia A. Safety issues of plasma-derived products for treatment of inherited bleeding disorders. *Semin Thromb Hemostasis* 2016;42(5):583-8. doi: 10.1055/s-0036-1571314.
22. Geng Y, Wu CG, Bhattacharyya SP, Tan D, Guo ZP, Yu MY. Parvovirus B19 DNA in Factor VIII concentrates: effects of manufacturing procedures and B19 screening by nucleic acid testing. *Transfusion* 2007;47(5):883-9. DOI: 10.1111/j.1537-2995.2007.01205.x.
23. Evatt B, Austin H, Leon G, Ruiz-Saez A, de Bosch N. Hemophilia treatment. Predicting the long-term risk of HIV exposure by cryoprecipitate. *Haemophilia* 2000;6 Suppl 1:128-32. DOI: 10.1046/j.1365-2516.2000.00057.x.
24. Arroyo A TH, Estrada C, Rojo J. Estimated risk for transfusion transmitted infectious diseases in Mexico. *Vox Sanguinis* 2011;101(Suppl. 1):194.
25. Zou S, Stramer SL, Notari EP, Kuhns MC, Krysztof D, Musavi F, et al. Current incidence and residual risk of hepatitis B infection among blood donors in the United States. *Transfusion* 2009;49(8):1609-20. DOI: 10.1111/j.1537-2995.2009.02195.x.
26. Zou S, Musavi F, Notari EP, Stramer SL, Dodd RY. Prevalence, incidence, and residual risk of major blood-borne infections among apheresis collections to the American Red Cross Blood Services, 2004 through 2008. *Transfusion* 2010;50(7):1487-94.

Características citogenéticas de adultos con síndromes mielodisplásicos según criterios de clasificación de la OMS

Cytogenetics characteristics of adults with myelodysplastic syndromes according to WHO classification criteria.

Paola Andrea Rozo-Agudelo, Patricia Elena Jaramillo-Arbelaez

Resumen

ANTECEDENTES: Los síndromes mielodisplásicos son un grupo de alteraciones hematológicas heterogéneas; las investigaciones realizadas que describen las alteraciones citogenéticas muestran discrepancias que no permiten disponer de un perfil completo.

OBJETIVO: Identificar las características citogenéticas relacionadas con síndromes mielodisplásicos según criterios de clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS).

MÉTODO: Revisión sistemática de la bibliografía científica publicada en bases de datos interdisciplinarias, realizada del 2 al 10 de enero de 2018. Se aplicó un protocolo de investigación y se evaluó la calidad conforme la guía STROBE.

RESULTADOS: Al realizar la fase de tamización se obtuvieron 141,924 artículos, de los que 11 cumplieron el protocolo de investigación para la síntesis cualitativa. El análisis por regiones geográficas encontró mayor prevalencia en pacientes masculinos, excepto en Brasil, donde la población femenina superó a la masculina. El promedio de edad también varió; la población asiática tuvo un promedio de edad de 56.6, mientras que el resto del mundo estuvo por encima de 60 años. La proporción de alteraciones citogenéticas varió de acuerdo con la clasificación de la OMS y la región geográfica; en América la más frecuente fue del(5q), en Europa las deleciones (5q) y (20q), y en Asia la trisomía 8.

CONCLUSIONES: El análisis realizado permitió visualizar un perfil general que evidenció una diferencia en las características citogenéticas de los síndromes mielodisplásicos con clasificación de la OMS según la región geográfica y complejidad de la enfermedad

PALABRAS CLAVE: Síndrome mielodisplásico; citogenética; genes; mutación.

Abstract

BACKGROUND: Myelodysplastic syndromes are a group of heterogeneous hematologic alterations; the investigations carried out that describe the cytogenetic alterations show discrepancies that do not allow to have a complete profile.

OBJECTIVE: To identify the cytogenetic characteristics related to myelodysplastic syndromes according to WHO classification criteria.

METHOD: A systematic review of the literature published in databases was done from January 2-10, 2018. The research protocol was applied, as well as a quality assessment according to the STROBE guideline.

RESULTS: During the screening phase, 141,924 articles were obtained, of which 11 fulfilled the research protocol for qualitative synthesis. The analysis by geographic regions found a higher prevalence of male patients, except in Brazil where the female population predominated over the males. The average age also varied; the Asian population has an average age of 56.6, while the rest of the world was above 60 years. The proportion of cytogenetic alterations varied according to the WHO classification and geographic region; in America the most frequent was (5q), in Europe the deletions (5q) and (20q), and in Asia the trisomy 8.

Escuela de Microbiología, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia.

Recibido: 17 de octubre 2019

Aceptado: 5 de marzo 2020

Correspondencia

Paola Andrea Rozo Agudelo
paola.rozo@udea.edu.co

Este artículo debe citarse como

Roza-Agudelo PA, Jaramillo-Arbelaez PE. Características citogenéticas de adultos con síndromes mielodisplásicos según criterios de clasificación de la OMS. Hematol Méx. 2020 abril-junio;21(2):103-114.
https://doi.org/10.24245/rev_hematol.v21i2.3611

CONCLUSIONS: This review made it possible to visualize the difference in the cytogenetic characteristics of myelodysplastic syndromes with WHO classification depending on the geographical region and complexity of the disease.

KEYWORDS: Myelodysplastic syndrome; Cytogenetic; Genes; Mutation.

ANTECEDENTES

Los síndromes mielodisplásicos son un grupo de alteraciones hematológicas heterogéneas que se caracterizan por hematopoyesis ineficaz. Se manifiestan con displasia en los diferentes linajes celulares a nivel medular y citopenias en sangre periférica.¹ La característica más descrita es la citopenia durante más de seis meses y por consenso se han definido las alteraciones cuantitativas de las líneas celulares, como: hemoglobina menor a 10 g/dL, plaquetas por debajo de $100 \times 10^3/\mu\text{L}$ y valor absoluto de neutrófilos por debajo de $1.8 \times 10^3/\mu\text{L}$.^{2,3} El Grupo Cooperativo Franco-Americano-Británico (FAB) fue el primero en realizar una clasificación de los síndromes mielodisplásicos en 1982⁴ y posteriormente la Organización Mundial de la Salud (OMS) en 2001 y 2008.⁵ En 2016, la OMS presentó una revisión de la clasificación propuesta en 2008, incorporando datos clínicos, de pronóstico, morfológicos, inmunofenotípicos y genéticos importantes.¹ También realizaron la siguiente variación en los nombres: síndromes mielodisplásicos con displasia de una sola línea (MDS-SLD, *MDS with single lineage dysplasia*), síndromes mielodisplásicos con displasia multilínea (MDS-MLD, *MDS with multilineage dysplasia*), síndromes mielodisplásicos con sideroblastos en anillo con displasia de una sola línea (MDS-RS-SLD, *MDS with ring sideroblasts with single lineage dysplasia*), síndromes mielodisplásicos con sideroblastos en anillo con displasia de

multilínea (MDS-RS-MLD, *MDS with ring sideroblasts with multilineage dysplasia*), síndromes mielodisplásicos con del(5q) aislada [*MDS with isolated del(5q)*], síndromes mielodisplásicos con excesos de blastos 1 (MDS-EB-1, *MDS with excess blasts 1*), síndromes mielodisplásicos con excesos de blastos 2 (MDS-EB-2, *MDS with excess blasts 2*) y, por último, los síndromes mielodisplásicos inclasificables (MDS-U, *MDS unclassifiable*).¹ La definición actual de la OMS da relevancia a la anomalía cromosómica 5q-, al grado de displasia, existencia de sideroblastos en anillo en médula ósea, existencia de la mutación en el gen *SF3B1*, el porcentaje de blastos y citopenias.¹ En 2013 Senent y su grupo⁶ realizaron un estudio en el que evaluaron la reproducibilidad en la clasificación de la OMS 2008 y concluyeron que los criterios son aceptables, pero deben refinarse las características de la displasia eritroide y criterios como el porcentaje de blastos.⁶

El síndrome mielodisplásico ocurre principalmente en la población mayor de 60 años (86%), mientras que solo una minoría son diagnosticados con menos de 50 años (6%).⁷ Los datos epidemiológicos son variables, de tal manera que se han reportado casos en los que la incidencia anual es de 4 por cada 100,000 habitantes en individuos mayores de 60 años; mientras que en adultos mayores de 70 años tiene incidencia de 30 por cada 100,000 habitantes.⁸ Estos datos son tomados de estudios realizados en

población mayor de 60 años, debido a que los síndromes mielodisplásicos que se manifiestan a edades más tempranas son muy ocasionales. En el estudio realizado por Goldberg y su grupo se encontró una incidencia anual de 162 casos por cada 100,000 habitantes en población estadounidense.⁹ Posteriormente, Cogle y colaboradores, utilizando Medicare como base de datos, encontraron que la incidencia anual en pacientes mayores de 65 años fue de 75 casos por cada 100,000 habitantes cuando se utiliza un algoritmo más específico para el diagnóstico de síndrome mielodisplásico.¹⁰ Con respecto a la prevalencia, los datos existentes son aún más escasos. Reportan una prevalencia aproximada de 20.7 casos por cada 100,000 personas.^{7,11}

Las causas de los síndromes mielodisplásicos aún no se han esclarecido completamente; pueden ser de dos tipos: 1) síndrome mielodisplásico *de novo* que por lo general se refiere a causas idiopáticas, y 2) síndrome mielodisplásico secundario en pacientes en quienes se haya descrito exposición previa a agentes quimioterapéuticos, exposición a radiación ionizante o pacientes con antecedentes de alteraciones hematológicas, como los linfomas de Hodgkin y no Hodgkin, cáncer de mama, tumores en células germinales, entre otros.¹²⁻¹⁴ En general, las neoplasias malignas hematológicas se asocian con alteraciones de las diferentes líneas sanguíneas y anomalías citogenéticas específicas que pueden ser numéricas, estructurales o ambas.^{15,16} Para detectar las alteraciones citogenéticas en los síndromes mielodisplásicos se realiza principalmente cariotipo o análisis citogenético en la médula ósea o sangre periférica; esta técnica ayuda a visualizar los cromosomas de acuerdo con su morfología y tamaño para detectar alteraciones numéricas, estructurales mayores (pérdidas o ganancias mayores a 5 Mb).¹⁷ Mientras que las técnicas moleculares avanzaron en la detección de alteraciones que el cariotipo no alcanza a detectar (< 5 Mb), y entre las más

importantes están: a) FISH (*fluorescence in situ hybridization*) que mediante sondas de ADN ayuda a detectar alteraciones submicroscópicas; b) aCGH (*micro-arrays comparative genomic hybridization*) que detecta CNV (*Copy Number Variations*), principalmente del tipo microdeleciones, microduplicaciones y amplificaciones génicas, comparando el patrón de hibridación de la muestra con una muestra control de referencia del mismo sexo; c) por último, está la secuenciación de última generación (NGS: *Next Generation Sequencing*) que determina el orden de los nucleótidos y permite detectar mutaciones al máximo nivel de resolución, por ejemplo, a nivel de las bases del ácido desoxirribonucleico (ADN) y su ubicación exacta en el genoma. Estas técnicas moleculares son complementarias a la citogenética.^{18,19} d) Alternativamente, y de uso infrecuente en síndromes mielodisplásicos, están los microarreglos o *microarray* de expresión que usan cADN y permiten detectar los niveles de expresión y el genotipo en múltiples regiones del genoma.

La frecuencia de alteraciones en el cariotipo de pacientes con síndromes mielodisplásicos se ha descrito de manera variable, de 30 a 80% de los pacientes.²⁰⁻²² Esta gran diferencia es explicada, en parte, por las diferentes clasificaciones del síndrome mielodisplásico que ha habido con el pasar del tiempo; asimismo, otra causa de variación sería explicable por la diferencia que existe entre las alteraciones citogenéticas en pacientes con síndromes mielodisplásicos *de novo* y secundario.^{23,24} En el transcurso del entendimiento de la enfermedad, se han descrito diferentes escalas de pronóstico, que de algún modo analizan múltiples variables para intentar predecir el pronóstico de la enfermedad en cada paciente. Entre las escalas de pronóstico la más conocida es la publicada por Greenberg y su grupo en 2012, donde presentó el Sistema Revisado de Puntuación Internacional para la evaluación de pronóstico de los síndromes mielodisplásicos

(IPSS-R).²⁵ Este sistema es una actualización al Sistema de Puntuación Internacional para la evaluación de pronóstico de los síndromes mielodisplásicos (IPSS) publicado en 1997, en el que se analizaron pacientes con múltiples variables, como porcentaje de blastos en médula ósea, número de citopenias y estudios citogenéticos. Los cambios más relevantes se dieron según alteraciones citogenéticas, tomando en cuenta alteraciones menos comunes y agregando dos subgrupos más para un total de cinco (**Cuadro 1**). Esta revisión se hizo con el fin de refinar el IPSS anterior, incorporando subgrupos citogenéticos más amplios y otras características clínicas para evaluar el efecto pronóstico.^{25,26}

La bibliografía científica ha demostrado mayor frecuencia de 5q-, seguido de alteraciones en el cromosoma 7 (-7/7q-) y trisomía 8.^{21,23,24} principalmente en Europa y Estados Unidos.²² Sin embargo, la comunidad asiática ha demostrado lo contrario con varios estudios multivariados y ha descrito que la anomalía 5q- es de las menos frecuentes en su medio.^{27,28} Pero ambos demuestran la importancia de las alteraciones citogenéticas en la patogénesis, diagnóstico y pronóstico de los síndromes mielodisplásicos. Las investigaciones realizadas que describen las alteraciones citogenéticas suelen estar publicadas de manera independiente; algunos muestran discrepancias en los tipos de cambios citogenéticos o mutaciones moleculares. Otros tipos de estudios, como los reportes de casos

o investigaciones con menos de 10 pacientes no permiten disponer de un perfil completo de esas alteraciones principalmente por que las conclusiones no muestran buena validez externa ni potencia estadística; esto dificulta tener un panorama global de las verdaderas características citogenéticas en los síndromes mielodisplásicos.

Por ello, en este trabajo se propuso desarrollar una revisión sistemática para reunir y consolidar los hallazgos que se están publicando en todo el mundo con las principales características citogenéticas en los síndromes mielodisplásicos como ayuda de orientación para futuras investigaciones, y detectar vacíos en los que se requiera mayor profundidad de búsqueda, porque se tiene evidencia de una gran heterogeneidad en resultados y tipos de medición, así como de la evolución y pronóstico de la enfermedad, todo esto basado en la clasificación de los síndromes mielodisplásicos definidos por la OMS. La mayor parte de los artículos usan la clasificación de la OMS de 2008 en la que se encontraban con los siguientes nombres: anemia resistente (*RA, refractory anemia*), anemia resistente con sideroblastos en anillo (*RARS, refractory anemia with ring sideroblasts*), citopenia resistente con displasia de una línea (*RCUD, refractory cytopenia with unilineage dysplasia*), citopenia resistente con displasia multilínea (*RCMD, refractory cytopenia with multilineage dysplasia*), anemia resistente con excesos de blastos 1 o 2 (*RAEB-1 or 2 refractory anemia with excess*

Cuadro 1. Subgrupo de pronóstico según alteraciones citogenéticas. Clasificación IPSS-R 2012 en la revisión sistemática

Subgrupos de pronóstico	Alteraciones citogenéticas
Muy bueno	-Y, del (11q)
Bueno	Cariotipo normal, del(12p), del(20q), deleción simple o doble en (5q-)
Intermedio	del(7q), +8, +19, i(17q), entre otras
Malo	-7, inv(3)/t(3q)/del(3q), incluido doble -7/del(7q), cariotipo complejo (3 alteraciones clonales)
Muy malo	Cariotipo complejo (más de 3 alteraciones clonales)

Modificado de la referencia 25.

blasts) y síndrome mielodisplásico inclasificable (*MDS-U, MDS-unclassifiable*).²⁹

MÉTODO

Se realizó una búsqueda sistemática de artículos originales según las indicaciones propuestas en la guía PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses*),³⁰ en cuatro bases de datos interdisciplinarias y específicas del área de la salud: 1) Embase, base de datos con más de 19 millones de registros en temas del área biomédica y la farmacología donde se pueden encontrar publicaciones desde 1964 y se complementa con la colección de MEDLINE. 2) PubMed es un servicio de la Biblioteca Nacional de Medicina de Estados Unidos, que incluye más de 14 millones de referencias a artículos biomédicos desde 1950. 3) Science Direct es una de las colecciones electrónicas más grandes del mundo en ciencia y medicina, que ofrece acceso al texto completo de 2323 títulos de revistas científicas. 4) Scielo es una base de datos de acceso libre a revistas con texto completo que cubren disciplinas como ciencias de la salud, principalmente de la comunidad de habla hispana. Para lograr la mayor especificidad y sensibilidad se usaron términos MeSh (*Medical Subject Heading*) y DeCS (*Descriptores de ciencias de la Salud*); asimismo, se buscaron términos en una cosecha de perlas para ser más exhaustiva la búsqueda, dando como resultado los siguientes términos:

Términos principales

Síndrome mielodisplásico (*myelodysplastic syndrome*), síndrome dismielopoietico (*dysmyelopoietic syndrome*), preleucemia (*pre-leukemia*). Y se combinaron con el operador AND con los siguientes términos: *citogenética* (*cytogenetics*), *genes* (*genes*), *FISH* (*FISH*), *hibridación in situ fluorescente* (*fluorescence in situ hybridization*), *cromosoma* (*chromosome*),

cariotipo (*karyotype*), *perfil genético* (*genetic profile*), *clasificación citogenética* (*cytogenetic classification*), *mutación* (*mutation*).

Lo anterior permitió la obtención de mayor número de estudios específicos del tema central, frente a la búsqueda por sensibilidad.

Criterios de inclusión

Se incluyeron estudios observacionales prospectivos y retrospectivos que describían el tipo de medición de las alteraciones citogenéticas en síndromes mielodisplásicos, así como estudios con la clasificación de la OMS de cualquier año en la inclusión de pacientes, además que los describieran en los resultados.

Criterios de exclusión

Se excluyeron revisiones de tema, revisiones sistemáticas, memorias de eventos, libros, cartas al editor, tesis de grados sin publicar, estudios originales en pacientes pediátricos, estudios que no fueran exclusivos de síndromes mielodisplásicos, estudios que no estudiaran citogenética, ensayos *in vitro* o en animales, estudios experimentales relacionados con el tratamiento, estudios con datos incompletos, reportes de caso, series de caso ($n \geq 10$) y estudios anteriores a 1990 porque a partir de este año la citogenética tuvo adelantos tecnológicos como el FISH, que afinaron el análisis.

Evaluación de riesgo de sesgo

Para minimizar el riesgo de sesgo, se hizo un análisis durante todo el proceso de la revisión, estableciendo criterios de inclusión de manera que los estudios potencialmente elegibles no se excluyeran injustamente. Aunque se minimice el sesgo introductorio por los métodos mencionados, las revisiones sistemáticas dependen de los hallazgos de los estudios individuales incluidos, por eso, a los

que cumplieron los criterios de inclusión se les evaluaron los requisitos según las recomendaciones de la guía para el reporte de estudios observacionales STROBE (*Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology*).³¹

Extracción de datos

Las referencias de las publicaciones seleccionadas se almacenaron en Microsoft Excel®, para eliminar duplicados, tamización, elección y posterior análisis descriptivos de los datos obtenidos

Análisis estadístico

Para garantizar la reproducibilidad de la búsqueda, el protocolo previamente establecido lo realizaron dos investigadores simultáneamente, logrando que las discrepancias se resolvieran por consenso o remisión a un tercero si aplicaba; la concordancia interobservador se obtuvo con un índice kappa de 1.0. En la base de datos diseñada en Microsoft Excel® se extrajeron las siguientes variables por estudio: autor, año de publicación, lugar de estudio, número de pacientes, tipo de prueba diagnóstica, resultados encontrados y todas sus variantes.

RESULTADOS

Descripción de los artículos

En la aplicación de diferentes estrategias de búsqueda y fuentes de información se identificaron 141,924 artículos, que disminuyeron a 28,599 estudios con la estrategia de búsqueda en título, resumen o ambos; se tamizaron 2574 artículos originales y finalmente, después del proceso de elección, se incluyeron 11 estudios (**Figura 1**).

Evaluación de la calidad

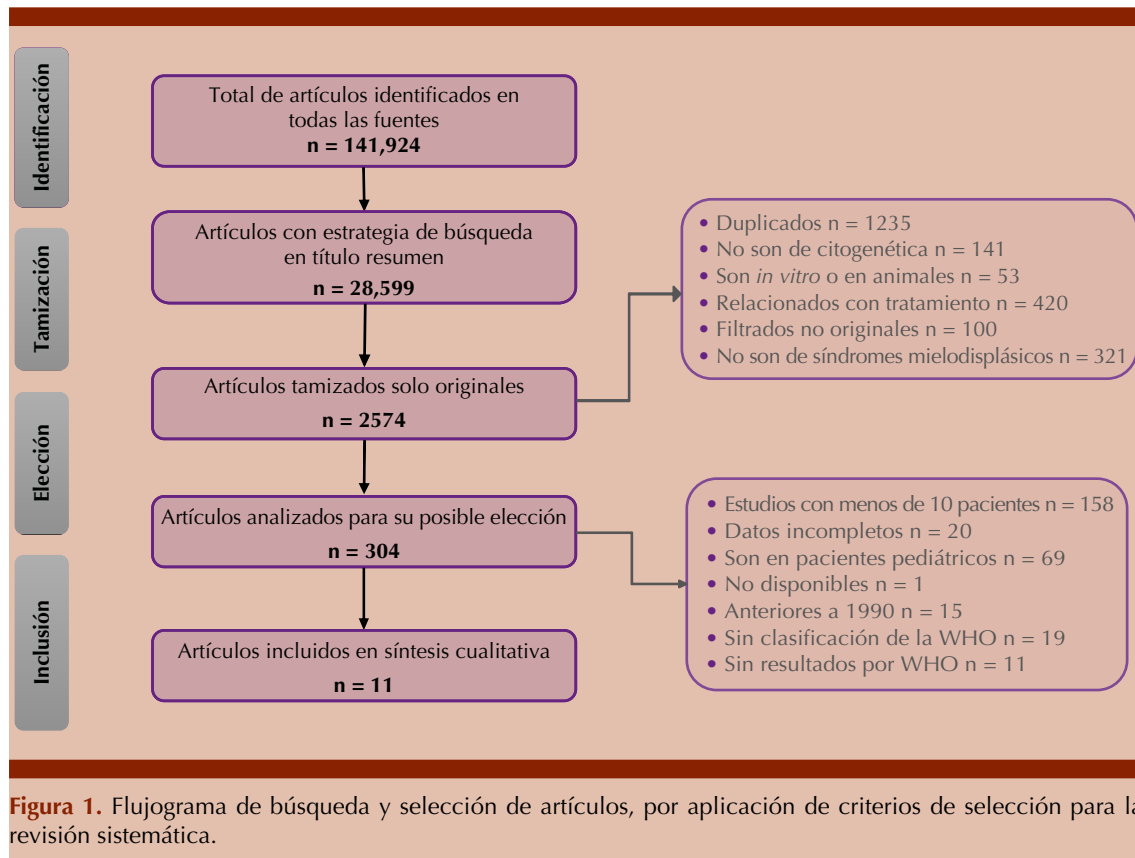
La calidad de los 11 artículos se evaluó según la guía STROBE: se revisaron individualmente

y se verificó el cumplimiento de los 22 ítems: título/resumen, fondo/razón fundamental, objetivo, diseño de estudio, ajustes, participantes, variables, fuentes de datos/medición, sesgo, tamaño del estudio, variables cuantitativas, métodos estadísticos, datos descriptivos, datos de resultado, resultados principales, otros análisis, resultados clave, limitaciones, interpretación, validez externa y financiación. El 77% de los estudios cumplía con 21 o los 22 ítems y 23% de los estudios restantes cumplía con 17 a 20 de los ítems, lo que indica que los artículos incluidos en esta revisión sistemática tienen buena calidad metodológica según la guía STROBE.

Distribución de estudios por país

De los artículos incluidos se realizó una distribución por países con mayores estudios del tema a investigar. China contó con 3 estudios, fue el país con mayores publicaciones según la selección de investigaciones en esta área. España y Corea refirieron dos artículos cada uno y entre los países una publicación. La **Figura 2** muestra un mapa con la distribución de estudios por país.

En los 11 artículos incluidos se analizaron 2616 pacientes y 5 controles (estos últimos mencionados solo en un artículo); del total de los pacientes analizados, 65% (n = 1706) correspondió a hombres y 35% a mujeres (n = 910), lo que indica una relación 1:1.6 (por cada mujer había 1.6 hombres con síndrome mielodisplásico). El promedio de edades encontrado fue de 61.3 años. Posteriormente se analizaron los estudios por regiones geográficas; en el **Cuadro 2** se aprecia que el promedio de edad fue significativamente menor en los países asiáticos (56.6 años de edad). En términos globales la frecuencia de los síndromes mielodisplásicos en los hombres fue mucho mayor que en mujeres, generalmente por encima de 60%; llama la atención que los brasileños son los únicos en que esta frecuencia es diferente: la enfermedad es más frecuente en mujeres con 63% en comparación con los hombres con 38%.



Características citogenéticas

Los 11 artículos que clasificaron para citogenética se analizaron por cantidad de alteraciones en el cariotipo, es decir, los que tenían cariotipo anormal, una sola alteración, dos alteraciones o los que tenían cariotipo complejo (tres o más alteraciones)⁴³ vs los subgrupos clínicos de la clasificación según la OMS (**Figura 3**).

En total se obtuvieron resultados de 2609 pacientes; de la clasificación de la OMS los casos más estudiados fueron: RCMD (n = 822) RAEB-1 y RAEB-2 combinadas (n = 962).

El total de los pacientes con cariotipo normal fue de 31.6%, los cariotipos con una alteración representaron 23.4%, con dos alteraciones 7.1%,

y con cariotipos complejos 12.7%. Hubo dos estudios en los que no se especificó el número de alteraciones y solo en 4.9% del total no se obtuvo resultado citogenético analizable.

Del análisis de resultados de los cinco estudios que desglosan toda la información se pudo obtener la siguiente información basada en la clasificación de la OMS: los subtipos que tienen más de 60% de cariotipo normales son las clasificaciones RA, RARS y RCUD; a medida que los porcentajes van disminuyendo la enfermedad va progresando, como en el caso de las que muestran displasia en más de dos líneas (RCMD, RCMD-RS y/o MDS-UC) reportan un porcentaje cercano a 50% de cariotipos normales; asimismo, las clasificaciones más complejas que cursan principalmente con existencia de

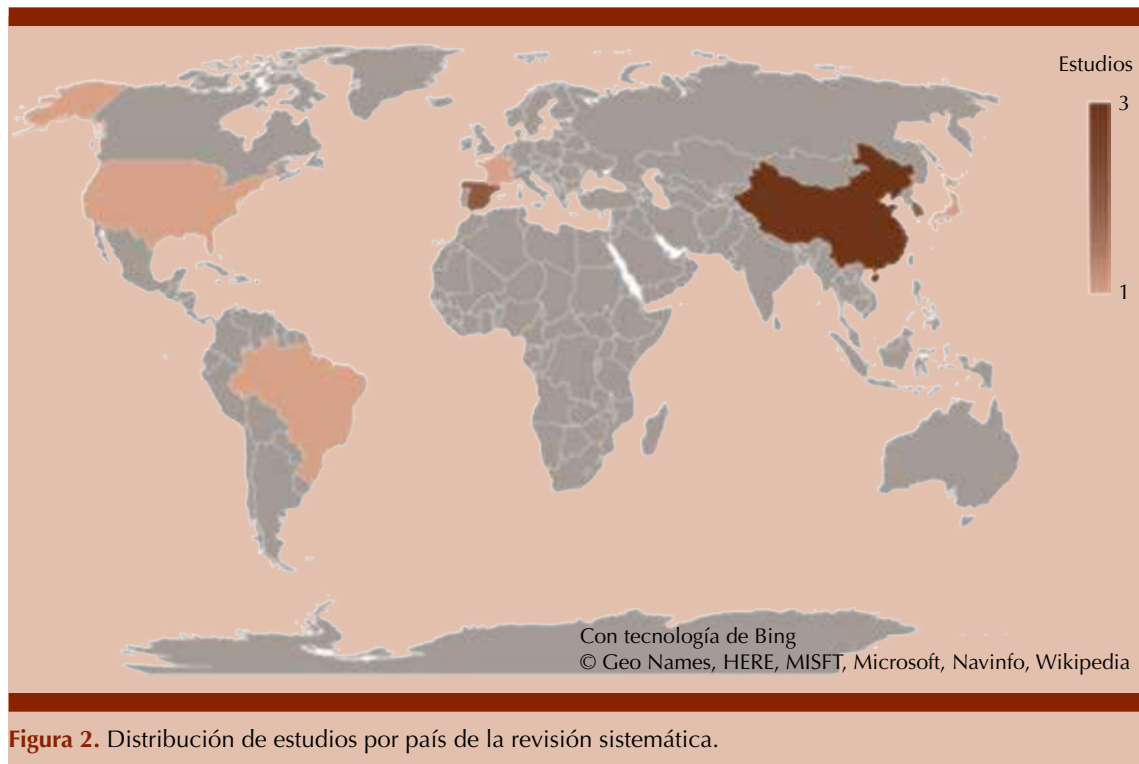


Figura 2. Distribución de estudios por país de la revisión sistemática.

Cuadro 2. Análisis por regiones geográficas, edad y género de los casos encontrados en los artículos seleccionados para la revisión sistemática

Región geográfica	Promedio de edad	Pacientes masculinos (%)	Pacientes femeninas (%)	Total
América (Estados Unidos)*	72	695 (69)	305 (31)	1000
Asia	56,6	889 (64)	498 (36)	1387
Europa	66,2	107 (57)	82 (43)	189
Latinoamérica (Brasil)*	64,1	15 (38)	25 (62)	40
Total	61.3	1706	910	2616

Estados Unidos y Latinoamérica solo cuentan con un estudio.³³

blastos disminuyen el porcentaje de cariotipos normales y se evidencia ganancia de alteraciones citogenéticas, lo que está relacionado con la progresión final a una LMA (**Figura 3**).

Se estimaron los promedios de alteraciones citogenéticas de los estudios analizables y se observa que varían dependiendo de la región

geográfica: en Asia la trisomía 8 es la más frecuente, seguida de la [del(20q)], las alteraciones en el cromosoma 7 [del(7q)] o monosomía del 7 y, por último, las alteraciones en el cromosoma 5 [del(5q)] o monosomía del 5) y ausencia del cromosoma Y en caso de los pacientes masculinos. Asimismo, en Europa, las alteraciones más frecuentes son la del(20q) y las alteraciones del

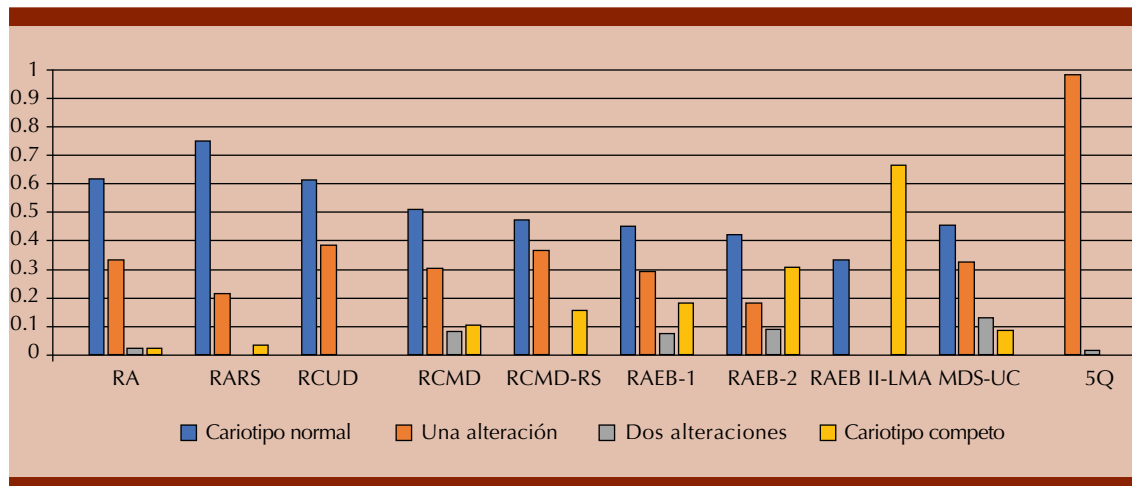


Figura 3. Proporción del número de alteraciones citogenéticas según la clasificación de la OMS. RA: anemia resistente; RARS: anemia resistente con sideroblastos en anillo; RCUD: citopenia resistente con displasia de una línea; RCMD: citopenia resistente con displasia multilinea; RAEB-1 o 2: anemia resistente con exceso de blastos 1 o 2; MDS-UC: síndromes mielodisplásicos inclasificables.

cromosoma 5, seguidas de la trisomía 8 y, por último, en América (Estados Unidos y Brasil), las alteraciones más frecuentes son las del cromosoma 5 y la trisomía 8, y menos frecuentes las alteraciones en el cromosoma 7, la del(20q) y ausencia del cromosoma Y (**Cuadro 3**) (Ver documento anexo abajo). Las demás alteraciones tienen proporciones muy variables y los datos no son lo suficientemente concluyentes para mencionarlos.

La pérdida de los cromosomas sexuales (cromosoma X y cromosoma Y) se ha asociado con

Cuadro 3. Proporción de alteraciones citogenéticas más frecuentes según regiones geográficas

Alteraciones cromosómicas	Región geográfica		
	Asia (%)	Europa (%)	América (%)
del (5q) / -5	9.3	20.5	19
del (7q) / -7	11.3	8	5
Trisomía 8	25.8	12	13.7
del (20q)	17.2	20.5	7
-Y	4.1	0	6

envejecimiento y no se conocen consecuencias clínicas.^{44,45} Además de esto, los pacientes con síndromes mielodisplásicos suelen ser adultos, es decir, que podría aumentar la probabilidad de pérdida del cromosoma Y por causas naturales, aunque hay estudios que señalan que esta ausencia es de buen pronóstico y riesgo reducido de transformación a leucemia.^{25,46}

LIMITACIONES

La realización del perfil citogenético se basó en los resultados básicos del número y de la frecuencia de alteraciones citogenéticas dependiendo de la región geográfica. Para la realización del perfil detallado dependerá de cada región geográfica porque cada una tiene alteraciones puntuales.

Como limitación de este estudio está la inviabilidad de un metanálisis, debido a la heterogeneidad encontrada en las investigaciones. Además, las revisiones sistemáticas están expuestas a sesgos, principalmente al de publicación (trabajos donde no encuentran diferencias

significativas o con resultados en contra de la hipótesis) que no llegan a publicarse o tardan más en hacerlo, trabajos publicados en revistas no indexadas o publicados en otro idioma.

CONCLUSIONES

La investigación permitió obtener un perfil general del síndrome mielodisplásico en adultos según la clasificación de la OMS, principalmente con base en el número de alteraciones citogenéticas.

Se encontró que existe una clara diferencia en los datos de prevalencia básicos, como edad promedio y la frecuencia entre hombres y mujeres según regiones geográficas; en Asia (China, Corea y Japón) los pacientes con diagnóstico de síndrome mielodisplásico son más jóvenes que en el resto del mundo, y en Brasil la proporción de mujeres con la enfermedad es más alta que en los hombres; aunque, como no hay estudios en el resto de Latinoamérica, no podría generalizarse si las frecuencias son diferentes o si los síndromes mielodisplásicos están subdiagnosticados en este país.

El análisis correspondiente a las alteraciones citogenéticas concluye que: 1) las alteraciones citogenéticas más comunes dependen de la región geográfica de donde pertenezcan los pacientes; la del(5q) es más frecuente en América y Europa, en cambio, la trisomía 8 y la del(20q) lo son en Asia. 2) Los cariotipos normales son más frecuentes en clasificaciones de síndrome mielodisplásico de bajo riesgo, como lo son RA, RARS y RCUD, y a medida que la enfermedad progresa, el número de alteraciones citogenéticas aumenta, principalmente en los síndromes mielodisplásicos con blastos con ganancias, pérdidas o rearrreglos citogenéticos más complejos. El efecto clínico de estas alteraciones debe estudiarse en cohortes más grandes y definir si es característica de diagnóstico o tiene

implicaciones en el pronóstico de los síndromes mielodisplásicos.

Proyección de la investigación

Esta revisión sistemática abre las puertas a generar objetivos de investigación para los interesados en el perfil general de los síndromes mielodisplásicos en adultos con datos citogenéticos relacionados con la clasificación de la OMS. Se evidenció, según la distribución geográfica, cuáles son los países con la mayor parte de investigaciones en este campo y en los que son escasos o nulos los estudios mencionados, además de hacer alusión a que faltan datos especialmente en Latinoamérica y Centroamérica para corroborar todos los resultados encontrados en Brasil y si se tiene relación o no con el resto de las regiones geográficas.

Del mismo modo, combinar otros aspectos no tenidos en cuenta en esta revisión, como la morfología, la citometría de flujo y la clínica, para empezar a caracterizar nuestros pacientes y determinar si tenemos síndromes mielodisplásicos únicos o nos sumamos a la población latinoamericana.

REFERENCIAS

1. Arber DA, et al. The 2016 revision to the World Health Organization (WHO) classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood* 2016;127:2391-2405. DOI: 10.1182/blood-2016-03-643544.
2. Vardiman JW, Harris NL, Brunning RD. The World Health Organization (WHO) classification of the myeloid neoplasms. *Blood* 2002;100:2292-2302. DOI: 10.1182/blood-2002-04-1199.
3. Lee GR, Bithell TC, Foerster J, Athens JW, Lukens JN. *Wintrobe's clinical hematology*. 13 ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2014;1543-1555.
4. Bennett JM, et al. Proposals for the classification of the myelodysplastic syndromes. *Br J Haematol* 1982;51:189-199.
5. Mufti GJ, et al. Diagnosis and classification of myelodysplastic syndrome: International Working Group on Morphology of myelodysplastic syndrome (IWGM-MDS) consensus pro-

- posals for the definition and enumeration of myeloblasts and ring sideroblasts. *Haematologica* 2008;93:1712-7. DOI: 10.3324/haematol.13405.
6. Senent L, Arenillas L, Luño E, Ruiz JC, Sanz G, Florensa L. Reproducibility of the World Health Organization 2008 criteria for myelodysplastic syndromes. *Haematologica* 2013;98:568-75. DOI: 10.3324/haematol.2012.071449.
 7. Xiaomei M. Epidemiology of myelodysplastic syndromes. *Am J Med* 2012;125:S2-5. doi: 10.1016/j.amj-med.2012.04.014.
 8. Carvalhosa A, Killick SB. Myelodysplastic disorders. *Medicine (Baltimore)* 2017;45:270-274. DOI:https://doi.org/10.1016/j.mpmed.2017.02.006.
 9. Goldberg SL, et al. Incidence and clinical complications of myelodysplastic syndromes among United States Medicare beneficiaries. *J Clin Oncol* 2010;28:2847-2852. DOI: 10.1200/JCO.2009.25.2395.
 10. Cogle CR, Craig BM, Rollison DE, List AF. Incidence of the myelodysplastic syndromes using a novel claims-based algorithm: High number of uncaptured cases by cancer registries. *Blood* 2011;117:7121-7125. DOI: https://dx.doi.org/10.1182%2Fblood-2011-02-337964.
 11. Sekeres MA. The epidemiology of myelodysplastic syndromes. *Hematol Oncol Clin North Am* 2010;24:287-294. DOI: 10.1016/j.hoc.2010.02.011.
 12. Deeg HJ, et al. Myelodysplastic syndromes. 2nd ed. USA: Springer, 2013;41-45.
 13. Godley LA, Larson RA. Therapy-related myeloid leukemia. *Semin Oncol* 2008;35:418-429. https://dx.doi.org/10.1053%2Fj.seminoncol.2008.04.012.
 14. Narayanan S. Clinical, hematological, and cytogenetic profile of adult myelodysplastic syndrome in a tertiary care center. *J Blood Med* 2017;8:21-27. DOI: 10.2147/JBM.S129111.
 15. Zagazdon R, Golab J. Cancer stem cells in haematological malignancies. *Contemp Oncol* 2015;19:A1-6. doi: 10.5114/wo.2014.47127.
 16. Alves A de SBM, Bataglia FB, Conterno L de O, Segato R, Payão SLM. Epidemiological and cytogenetic profiles of patients with hematological malignancies and their relationship with aging. *Hematol Transfus Cell Ther* 2018;40:200-206. doi: 10.1016/j.htct.2017.10.001.
 17. Bacher U, Kern W, Alpermann T, Schnittger S, Haferlach C, Haferlach T. Prognoses of MDS subtypes RARS, RCMD and RCMD-RS are comparable but cytogenetics separates a subgroup with inferior clinical course. *Leuk Res* 2012;36:826-831. DOI: 10.1016/j.leukres.2012.04.003.
 18. Martínez J, Lucía M. Análisis cromosómico por medio de técnicas citogenéticas clásicas y moleculares en un grupo de pacientes con síndrome mielodisplásico y leucemia mieloide aguda del Instituto Nacional de Cancerología. Colombia, Universidad Nacional de Colombia, 2015;42-51.
 19. Hofmann WK, Nolte F. Molecular targets in myelodysplastic syndromes. *Cancer Treat* 2007;33:S42-S46. https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2007.07.015.
 20. Groupe Français de Cytogénétique Hématologique. Cytogenetics of chronic myelomonocytic leukemia. *Cancer Genet Cytogenet* 1986;30:11-30. DOI: 10.1038/bcj.2016.5.
 21. Haase D, et al. Cytogenetic findings in 179 patients with myelodysplastic syndromes. *Ann Hematol* 1995;70:171-187.
 22. Haase D, et al. New insights into the prognostic impact of the karyotype in MDS and correlation with subtypes: Evidence from a core dataset of 2124 patients. *Blood* 2007;110:4385-4395. DOI: 10.1182/blood-2007-03-082404.
 23. Solé F, et al. Incidence, characterization and prognostic significance of chromosomal abnormalities in 640 patients with primary myelodysplastic syndromes. *Br J Haematol* 2000;108:346-356. DOI: 10.1046/j.1365-2141.2000.01868.x.
 24. Le Beau MM, et al. Clinical and cytogenetic correlations in 63 patients with therapy-related myelodysplastic syndromes and acute nonlymphocytic leukemia: Further evidence for characteristic abnormalities of chromosomes no 5 and 7. *J Clin Oncol* 1986;4:325-345. DOI: 10.1200/JCO.1986.4.3.325.
 25. Greenberg PL, et al. Revised international prognostic scoring system for myelodysplastic syndromes. *Blood* 2012;120:2454-2465. DOI: 10.1182/blood-2012-03-420489.
 26. Shumilov E, et al. Current status and trends in the diagnostics of AML and MDS. *Blood Rev* 2018;32:508-519. DOI: 10.1016/j.blre.2018.04.008.
 27. Byun JM, et al. Cytogenetic profiles of 2806 patients with acute myeloid leukemia a retrospective multicenter nationwide study. *Ann Hematol* 2016;95:1223-1232. DOI: 10.1007/s00277-016-2691-1.
 28. Wang H, Wang X, Xu X, Lin G. Cytogenetic features and prognosis analysis in Chinese patients with myelodysplastic syndrome: A multicenter study. *Ann Hematol* 2010;89:535-544. DOI: 10.1007/s00277-009-0861-0.
 29. Campo E, Swerdlow SH, Harris NL, Pileri S, Stein H, Jaffe ES. The 2008 WHO classification of lymphoid neoplasms and beyond: evolving concepts and practical applications. *Blood* 2011;117:5019-32. DOI: 10.1182/blood-2011-01-293050.
 30. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *PLoS Med* 2009;6:e1000097. DOI: 10.1371/journal.pmed.1000097.
 31. Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtzsche PC, Vandenbroucke JP. The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) Statement: guidelines for reporting observational studies. *Int J Surg* 2014;12:1495-9. DOI: 10.1016/j.jclinepi.2007.11.008.
 32. Zhang T, et al. Monosomal karyotype of chromosome 5/7 was an independent poor prognostic factor for Chinese myelodysplastic syndrome patients. *Cancer Genet* 2016;209:423-429. DOI: 10.1016/j.cancergen.2016.06.007.
 33. Gangat N, et al. Primary myelodysplastic syndromes: The Mayo Clinic experience with 1000 patients. *Mayo Clin Proc* 2015;90:1623-1638. DOI: 10.1016/j.mayocp.2015.08.022.

34. Sánchez-Castro J, et al. Characterization and prognostic implication of 17 chromosome abnormalities in myelodysplastic syndrome. *Leuk Res* 2013;37:769-776. DOI: 10.1016/j.leukres.2013.04.010.
35. Dambrosio I, et al. Detection of TET2 abnormalities by fluorescence in situ hybridization in 41 patients with myelodysplastic syndrome. *Cancer Genet* 2012;205:285-294. DOI: 10.1016/j.cancergen.2012.03.004.
36. Lee HR, et al. Cytogenetic features of 5q deletion and 5q-syndrome in myelodysplastic syndrome in Korea; marker chromosomes proved to be chromosome 5 with interstitial deletion by fluorescence *in situ* hybridization. *Cancer Genet Cytogenet* 2010;203:193-202. DOI: 10.1016/j.cancergen.2010.08.007.
37. Jung SW, et al. Cytogenetic characteristics and prognosis analysis in 231 myelodysplastic syndrome patients from a single institution. *Leuk Res* 2011;35:735-740. DOI: 10.1016/j.leukres.2010.11.009.
38. Wang H, Wang XQ, Xu XP, Lin GW. Cytogenetic evolution correlates with poor prognosis in myelodysplastic syndrome. *Cancer Genet Cytogenet* 2010;196:159-166. DOI: 10.1016/j.cancergen.2009.09.015.
39. Costa D, et al. Do we need to do fluorescence in situ hybridization analysis in myelodysplastic syndromes as often as we do? *Leuk Res* 2010;34:1437-1441. DOI: 10.1016/j.leukres.2010.02.019.
40. Li L, et al. Unique cytogenetic features of primary myelodysplastic syndromes in Chinese patients. *Leuk Res* 2009;33:1194-1198. DOI: 10.1016/j.leukres.2008.11.021.
41. Liu Y-C, et al. Risk factor analysis in myelodysplastic syndrome patients with del(20q): prognosis revisited. *Cancer Genet Cytogenet* 2006;171:9-16. DOI: 10.1016/j.cancergen.2006.06.003.
42. Romeo M, Chauffaille Mde L, Silva MR, Bahia DM, Kerbauy J. Comparison of cytogenetics with FISH in 40 myelodysplastic syndrome patients. *Leuk Res* 2002; 26:993-996. DOI: 10.1016/s0145-2126(02)00047-4.
43. Stölzel F, et al. Karyotype complexity and prognosis in acute myeloid leukemia. *Blood Cancer J* 2016;6:e386. DOI: 10.1038/bcj.2015.114.
44. Stone JF, Sandberg AA. Sex chromosome aneuploidy and aging. *Mutat Res* 1995;338:107-113. DOI: 10.1016/0921-8734(95)00016-y.
45. Shay JW. Role of telomeres and telomerase in aging and cancer. *Cancer Discov* 2016;6:584-93. DOI: 10.1158/2159-8290.CD-16-0062.
46. Nomdedeu M, et al. Clinical and biological significance of isolated Y chromosome loss in myelodysplastic syndromes and chronic myelomonocytic leukemia. A report from the Spanish MDS Group. *Leuk Res* 2017;63:85-89. DOI: 10.1016/j.leukres.2017.10.011.

Plasmocitoma óseo solitario en la pared torácica: una manifestación inusual y una bomba de tiempo

Solitary bone plasmocytoma in thoracic wall: a unusual presentation and a time bomb.

Mariana Montoya-Castillo

Resumen

ANTECEDENTES: El plasmocitoma óseo solitario es una enfermedad de baja frecuencia, especialmente con afección costal. Se caracteriza por una o dos lesiones óseas sin enfermedad diseminada, aunque se ha asociado con mieloma múltiple. Debido a esto, ante la sospecha de plasmocitoma óseo solitario, debe descartarse esta última enfermedad con el fin de mejorar el pronóstico del paciente.

CASO CLÍNICO: Paciente masculino de 53 años de edad, con antecedente de tabaquismo inactivo, quien acudió al servicio de urgencias con cuadro clínico de tres meses de evolución consistente en dolor de características pleuríticas en el hemitórax izquierdo, concomitante con tos húmeda, sensación de disnea, astenia, adinamia y pérdida de peso subjetiva, en quien se diagnosticó plasmocitoma óseo solitario que, a pesar de recibir tratamiento adecuado inicial, padeció mieloma múltiple en cuestión de meses.

CONCLUSIONES: A pesar del manejo adecuado, se ha visto falla en el tratamiento, que se expresa como aparición de mieloma múltiple, recurrencia local de la lesión y aparición de nuevas lesiones óseas en ausencia de mieloma múltiple.

PALABRAS CLAVE: Plasmocitoma solitario; costilla; mieloma múltiple.

Abstract

BACKGROUND: Solitary plasmacytoma of the bone is a disease with low frequency, especially with involve of the rib. It is characterized by one or two bone lesions without disseminated disease and it has association with multiple myeloma. Because of this, on suspicion of solitary bone plasmacytoma, this last disease has to be discarded, in order to improve the patient's prognosis.

CLINICAL CASE: A 53-year-old male patient, with a history of inactive smoking, who went to the emergency department with a clinical picture of three months of evolution consisting of pain with pleuritic characteristics in the left hemithorax, concomitant with wet cough, feeling of dyspnea, asthenia, adynamia and subjective weight loss, in whom solitary plasmacytoma of the bone was diagnosed and, despite receiving adequate initial treatment, suffered multiple myeloma in a matter of months.

CONCLUSIONS: Despite of an adequate management, treatment fails have been described, such as multiple myeloma progress, lesion recurrence or development of new lesions without multiple myeloma.

KEYWORDS: Solitary plasmacytoma; Rib; Multiple myeloma.

Servicio de Urgencias, Hospital Santa Margarita, Copacabana, Colombia.

Recibido: 10 de noviembre 2019

Aceptado: 11 de diciembre 2019

Correspondencia

Mariana Montoya Castillo
marimontoya13@gmail.com

Este artículo debe citarse como

Montoya-Castillo M. Plasmocitoma óseo solitario en la pared torácica: una manifestación inusual y una bomba de tiempo. Hematol Méx. 2020 abril-junio;21(2):115-119.
https://doi.org/10.24245/rev_hematol.v21i2.3588

ANTECEDENTES

El plasmocitoma óseo solitario y el plasmocitoma extramedular son un tipo de neoplasias de células plasmáticas, como son también el mieloma múltiple y la macroglobulinemia de Waldenström.¹

Los plasmocitomas óseos solitarios afectan a menos de 5% de los pacientes con trastornos de células plasmáticas,² a diferencia del plasmocitoma extramedular, que representa aproximadamente 3% de las neoplasias de células plasmáticas.³

El plasmocitoma óseo solitario se ha considerado una anomalía genética que puede progresar a mieloma múltiple.⁴

CASO CLÍNICO

Paciente masculino de 53 años de edad, con antecedente de tabaquismo inactivo, quien acudió al servicio de urgencias con cuadro clínico de tres meses de evolución consistente en dolor de características pleuríticas en el hemitórax izquierdo, concomitante con tos húmeda, sensación de disnea, astenia, adinamia y pérdida de peso subjetiva.

Al ingreso, se encontró al paciente en aceptables condiciones generales, pálido, febril, taquicárdico, con signos de dificultad respiratoria, con desaturación de oxígeno, sin adenopatías, auscultación pulmonar con crépitos generalizados de predominio en la base izquierda; además, se evidenció una masa en la parrilla costal, de consistencia semiblanda y dolorosa a la palpación.

Se solicitaron estudios paraclínicos básicos disponibles (**Cuadro 1**), que evidenciaron anemia leve normocítica normocrómica, leucocitosis a expensas de neutrófilos, sin alteración en el recuento plaquetario. Se realizó también

Cuadro 1. Resultados de estudios paraclínicos efectuados al ingreso del paciente

	Resultado	Valor de referencia
Hemoglobina (g/dL)	10.5	13.5-18
Leucocitos (x 1000/ μ L)	15 750	4.5-11
Calcio sérico (mg/dL)	9.8	8.4-10.2
Albúmina sérica (g/dL)	3.1	3.5-5.2
Calcio corregido (mg/dL)	9.08	
Creatinina sérica (mg/dL)	1.1	0.72-1.25

evaluación de la función renal la cual estaba conservada. En las radiografías de tórax posteroanterior y lateral (**Figura 1**) se vio afectación del parénquima pulmonar dado por infiltrados multilobares, pero también se observó una imagen radioopaca en el hemitórax izquierdo de aproximadamente 3 x 3 cm.

Inicialmente se estableció diagnóstico de sepsis de posible origen pulmonar, por lo que se administraron líquidos endovenosos, antibiótico y oxígeno suplementario. Paralelamente se tomaron muestras seriadas de esputo con el fin de descartar tuberculosis, obteniendo baciloscopias seriadas y cultivo negativos para *Mycobacterium tuberculosis*.

Se envió al paciente a un centro de mayor complejidad para complementar estudios con el fin de evaluar mejor el parénquima pulmonar y caracterizar la lesión por sospecha de neoplasia, en donde se le realizaron estudios de extensión, sin encontrar alteraciones importantes. La biopsia de lesión guiada por tomografía reportó infiltración neoplásica por células de aspecto plasmocitoide dispuestas en sábanas y algunas de ellas nucleoladas. Se diagnosticó plasmocitoma óseo solitario, pues se realizó mielograma y rayos X óseo, que fueron normales, con lo que se descartaron infiltraciones óseas y de médula ósea, por lo que se inició tratamiento con radioterapia.



Figura 1. Imagen radioopaca en el hemitórax izquierdo.

A pesar de iniciar manejo pertinente, el paciente continuó con deterioro clínico, dado principalmente por exacerbación de síntomas constitucionales e importante dolor lumbar inflamatorio. Un mes después, se realizaron nuevamente estudios paraclínicos (**Cuadro 2**) que encontraron empeoramiento de la anemia, alteración de la función renal e hipercalcemia. Se realizaron nuevamente radiografías de cráneo (**Figura 2**) que mostraron imágenes en sacabocados y lesiones líticas óseas en el fémur, la clavícula y los arcos costales. Se sospechó, por tanto, diseminación de la enfermedad con afectación

Cuadro 2. Resultados de estudios paraclínicos efectuados un mes después

	Resultado	Valor de referencia
Hemoglobina (g/dL)	8.5	13.5-18
Leucocitos (x 1000/ μ L)	12,600	4.5-11
Calcio sérico (mg/dL)	20.8	8.4-10.2
Albumina sérica (g/dL)	2.5	3.5-5.2
Calcio corregido (mg/dL)	19.6	
Creatinina sérica (mg/dL)	2.28	0.72-1.25

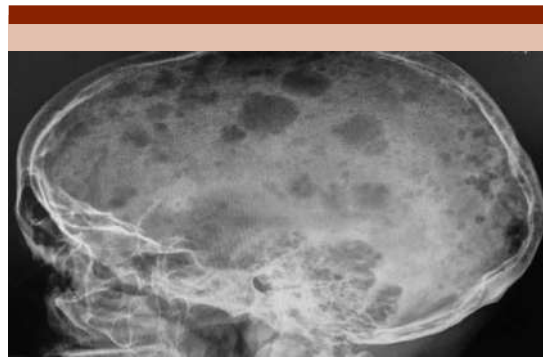


Figura 2. Imágenes líticas que afectan el cráneo.

de la médula ósea, por lo que se repitió biopsia de médula que mostró celularidad de 90% con maduración y existencia de células plasmáticas, con CD38 y CD56 positivos, CD45 negativo (**Figura 3**), con infiltración de 40-50%, con citometría de flujo que mostró 2.57% de células plasmáticas, con lo que se confirmó el diagnóstico de mieloma múltiple, por lo que se ajustó el tratamiento en el servicio de Hematología iniciando ciclo de

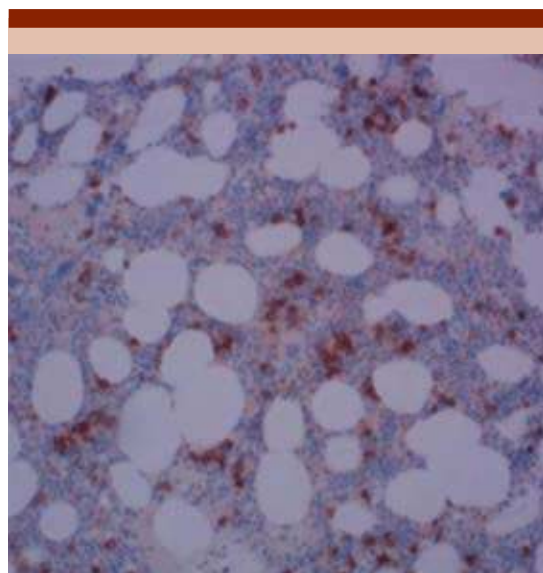


Figura 3. Biopsia de médula ósea con inmunohistoquímica que muestra células plasmáticas.

bortezumab, talidomida y dexametasona (VTD), con adecuada respuesta inicial.

DISCUSIÓN

Los plasmocitomas extramedulares generalmente aparecen en el tejido submucoso de las vías aéreas superiores (80% de los casos), con predilección por la nasofaringe, la cavidad nasal, los senos paranasales y las amígdalas faríngeas.⁵ Puede afectar cualquier parte del cuerpo; sin embargo, raramente se ha descrito la localización en la pared torácica, como por ejemplo los arcos costales y los tejidos blandos, como es el caso de nuestro paciente.^{6,7}

Tiene predilección por el sexo masculino, con relación 2.4:1; incluso, respecto al plasmocitoma extramedular particularmente la relación podría ser, incluso, de 3:1.⁸ La edad media de manifestación es de 55 años, ya sea de plasmocitoma extramedular o de plasmocitoma óseo solitario. Esta edad es 10 años menor en comparación con la manifestación usual del mieloma múltiple.⁹

El síntoma característico del plasmocitoma óseo solitario es dolor en la lesión, debido a la destrucción del hueso por infiltración del tumor. En caso de afectar vértebras, pueden evidenciarse fracturas por compresión e incluso compresión de la médula espinal. El dolor pleurítico es muy sugerente de fractura secundaria a afectación de los arcos costales y de clavícula, como se observó en nuestro paciente.^{2,10}

Principalmente afecta a la médula roja contenida en el esqueleto axial. La columna se ve afectada en 34 a 72% de los casos, el nivel torácico es el más afectado.² Las costillas, el esternón, la clavícula o la escápula se ven afectados en 20% de los casos.¹¹

La electroforesis de proteína revela un pico monoclonal en 24-72% de los pacientes, pero

habitualmente con concentraciones menores que en el mieloma múltiple.¹² Para establecer el diagnóstico de plasmocitoma óseo solitario y de plasmocitoma extramedular debe descartarse afectación de órgano, por ejemplo alteración en la función renal e hipercalcemia.¹³ Los estudios de imagen deben realizarse con el fin de excluir mieloma múltiple. Se recomienda radiografía convencional del esqueleto axial como abordaje inicial; sin embargo, si se trata de afectación vertebral, se recomienda preferiblemente la tomografía axial computada.¹⁴ En cuanto a la detección de compresión de médula espinal, se prefiere la resonancia magnética. Mouloupoulos y su grupo usaron este último método diagnóstico para estadiaje del plasmocitoma óseo solitario.¹⁵

El diagnóstico definitivo actualmente se basa en biopsia y confirmación histológica e inmunohistoquímica de infiltrado homogéneo de células plasmáticas, que típicamente expresan CD138, CD38 o ambos.¹⁶

El tratamiento estándar es definitivamente con radioterapia. En algunos casos, la intervención quirúrgica se requiere debido a inestabilidad ósea o para tratar síntomas neurológicos rápidamente progresivos por compresión de médula ósea.¹⁷ El plasmocitoma óseo se caracteriza por ser altamente radiosensible, alcanza tasas altas de incluso 80% o más de control con radioterapia sola. Se han descrito factores que favorecen la respuesta a la radioterapia, como edad menor y tamaño menor de 4 cm.¹⁸ La quimioterapia no ha demostrado efecto benéfico para el control o la prevención de progresión a mieloma múltiple.¹⁹

El paradigma del tratamiento contra el plasmocitoma óseo solitario no ha cambiado significativamente a través de los años. A pesar de varios estudios de investigación, la radioterapia sigue siendo el tratamiento de elección.²⁰

El plasmocitoma óseo solitario tiene tasa de progresión a mieloma múltiple de 65 a 84% en 10 años y de 65 a 100% en 15 años. El inicio medio de conversión a mieloma múltiple es de dos a cinco años.²¹ Según Kyle, se consideran tres patrones de falla al tratamiento: aparición de mieloma múltiple en 54%, recurrencia local en 11% y aparición de nuevas lesiones óseas en ausencia de mieloma múltiple en 2%.¹⁰

Consideraciones éticas

Se solicitó consentimiento al paciente para la publicación de este caso.

REFERENCIAS

1. The discovery of plasma cells: An historical note. *Immunol Lett* 2017;188:64-67. doi:10.1016/J.IMLET.2017.06.006.
2. Dimopoulos MA, Kiamouris C, Moulopoulos LA. Solitary plasmacytoma of bone and extramedullary plasmacytoma. *Hematol Oncol Clin North Am* 1999. doi:10.1016/S0889-8588(05)70124-6.
3. Zhang D, Cao D, Shen D, Mulmi Shrestha S, Yin Y. Extramedullary plasmacytoma occurring in ileocecum: A case report and literature review. *Med (United States)*. 2017. doi:10.1097/MD.00000000000009313.
4. Avilés A, Huerta-Guzmán J, Delgado S, Fernández A, Díaz-Maqueo JC. Improved outcome in solitary bone plasmacytomata with combined therapy. *Hematol Oncol* 1996;14(3):111-117. doi:10.1002/(SICI)1099-1069(199609)14:3<111::AID-HON575>3.0.CO;2-G.
5. González JB, González FB, Muñoz Herrera A, et al. [Extramedullary plasmacytoma of the head and neck. Report of 3 clinical cases]. *An Otorrinolaringol Ibero Am* 2003;30(5):501-511. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14648930>. Accessed August 4, 2019.
6. Cheng Shen, Yasha Liang, Huan Xu, Guowei Che. Rare solitary neoplasm of the costa in an adult: A case report. *World J Surg Oncol* 2014. doi: 10.1186/1477-7819-12-297.
7. Lee HY, Kim JI, Kim KN. Solitary plasmacytoma of the rib. *Korean J Thorac Cardiovasc Surg* 2012. doi:10.5090/kjtc.2012.45.4.269.
8. Thumallapally N, Meshref A, Mousa M, Terjanian T. Solitary plasmacytoma: population-based analysis of survival trends and effect of various treatment modalities in the USA. *BMC Cancer* 2017;17(1):13. doi:10.1186/s12885-016-3015-5.
9. Galieni P, Cavo M, Pulsoni A, et al. Clinical outcome of extramedullary plasmacytoma. *Haematologica* 2000.
10. Kyle RA. Monoclonal gammopathy of undetermined significance and solitary plasmacytoma: Implications for progression to overt multiple myeloma. *Hematol Oncol Clin North Am* 1997;11(1):71-87. doi:10.1016/S0889-8588(05)70416-0.
11. Burt M, Karpeh M, Ukoha O, et al. Medical tumors of the chest wall. Solitary plasmacytoma and Ewing's sarcoma. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1993;105(1):89-96. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8419714>. Accessed August 7, 2019.
12. Knowling MA, Harwood AR, Bergsagel DE. Comparison of extramedullary plasmacytomas with solitary and multiple plasma cell tumors of bone. *J Clin Oncol* 1983;1(4):255-262. doi:10.1200/JCO.1983.1.4.255.
13. Durie BG, 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.
14. Rodallec MH, Feydy A, Larousserie F, et al. Diagnostic imaging of solitary tumors of the spine: what to do and say. *RadioGraphics* 2008;28(4):1019-1041. doi:10.1148/rg.284075156.
15. Mouloupoulos LA, Dimopoulos MA, Weber D, Fuller L, Libshitz HI, Alexanian R. Magnetic resonance imaging in the staging of solitary plasmacytoma of bone. *J Clin Oncol* 1993;11(7):1311-1315. doi:10.1200/JCO.1993.11.7.1311.
16. Boll M, Parkins E, O'Connor SJM, Rawstron AC, Owen RG. Extramedullary plasmacytoma are characterized by a 'myeloma-like' immunophenotype and genotype and occult bone marrow involvement. *Br J Haematol* 2010;151(5):525-527. doi:10.1111/j.1365-2141.2010.08386.x.
17. Soutar R, Lucraft H, Jackson G, et al. Guidelines on the diagnosis and management of solitary plasmacytoma of bone and solitary extramedullary plasmacytoma. *Br J Haematol* 2004;124(6):717-726. doi:10.1111/j.1365-2141.2004.04834.x.
18. Ozsahin M, Tsang RW, Poortmans P, et al. Outcomes and patterns of failure in solitary plasmacytoma: A multicenter Rare Cancer Network study of 258 patients. *Int J Radiat Oncol* 2006;64(1):210-217. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2005.06.039.
19. Shih L, Dunn P, Leung W, Chen W, Wang P. Localised plasmacytomas in Taiwan: comparison between extramedullary plasmacytoma and solitary plasmacytoma of bone. *Br J Cancer* 1995;71(1):128-133. doi:10.1038/bjc.1995.26.
20. Pham A, Mahindra A. Solitary plasmacytoma: a review of diagnosis and management. *Curr Hematol Malig Rep* 2019;14(2):63-69. doi:10.1007/s11899-019-00499-8.
21. Hu K, Yahalom J. Radiotherapy in the management of plasma cell tumors. *Oncology (Williston Park)*. 2000;14(1):101-108, 111; discussion 111-2, 115. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10680152>. Accessed August 7, 2019.

Tumor de mama como manifestación inicial de leucemia linfoblástica aguda

Breast cancer as initial manifestation of acute lymphoblastic leukemia.

Juan Carlos Plata-Corona, Lourdes Esthela Juan-Lien Chang, César Camacho-Becerra

Resumen

ANTECEDENTES: La infiltración extramedular aislada de la leucemia linfoblástica aguda en adultos como manifestación inicial es poco común y representa un reto diagnóstico y terapéutico. A pesar de que la leucemia linfoblástica aguda es capaz de infiltrar cualquier órgano, lo más común es que lo haga al sistema nervioso central y al testículo; la infiltración a tejido mamario es una localización excepcional.

CASO CLÍNICO: Paciente femenina de 34 años, quien inició su padecimiento con dos lesiones tumorales en la mama derecha; se protocolizó de inicio como probable cáncer de mama, posteriormente se agregó síndrome purpúrico, hemorrágico y febril; se reportó pancitopenia en la citometría hemática; fue tratada entonces por el servicio de Hematología, en donde se realizó frotis de sangre periférica, aspirado de médula ósea, punción con aguja fina y análisis citológico de la lesión. Se evidenciaron blastos en sangre periférica y en médula ósea, correspondientes por morfología a leucemia linfoblástica aguda L3, el análisis citológico de la punción con aguja fina mostró también blastos; se concluyó finalmente el diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda L3 con infiltración a la mama como manifestación inicial.

CONCLUSIÓN: La infiltración de leucemia linfoblástica aguda a la mama es muy rara y debe tenerse en cuenta entre los diagnósticos diferenciales de malignidad. En un contexto adecuado, la punción con aguja fina facilita el diagnóstico y permite evitar biopsias que condicionen secuelas en pacientes jóvenes.

PALABRAS CLAVE: Leucemia linfoblástica aguda; tumor de mama; punción con aguja fina.

Abstract

BACKGROUND: Extramedullary infiltration of acute lymphoblastic leukemia (ALL) in adults as an initial manifestation is rare and represents a diagnostic and therapeutic challenge. It is known that ALL is able of infiltrating any organ, the most common is central nervous system and testicle, breast infiltration is an exceptional location.

CLINICAL CASE: A 34-year-old woman, whose clinical condition started with two tumor lesions in the right breast which were initially documented as probable breast cancer, eventually developed purpuric, hemorrhagic and febrile syndrome; patient was then protocolized by the hematology department, peripheral blood smears, bone marrow aspirate and fine-needle aspiration cytology (FNAC) was performed. The presence of blasts in peripheral blood and bone marrow was concluded, corresponding by morphology to ALL L3, the cytological analysis of FNAC also identified blasts, and it was finally diagnosed of ALL L3 with breast infiltration.

CONCLUSION: Breast infiltration by ALL is rare. It should be considered in the differential diagnosis of malignancy. In an appropriate context fine-needle aspiration cytology is an acceptable method to establish diagnosis and may avoid unnecessary surgical biopsies that condition sequels in young female.

KEYWORDS: Acute lymphoblastic leukemia; Breast tumor; Fine-needle aspiration.

Departamento de Medicina Interna y Hematología, Hospital General Zona Sur Puebla, Puebla, México.

Recibido: 11 de noviembre 2019

Aceptado: 27 de febrero 2020

Correspondencia

Juan Carlos Plata Corona.
vic_plata@hotmail.com

Este artículo debe citarse como

Plata-Corona JC, Juan-Lien Chang LE, Camacho-Becerra C. Tumor de mama como manifestación inicial de leucemia linfoblástica aguda. Hematol Méx. 2020 abril-junio;21(2):120-126.
https://doi.org/10.24245/rev_hematol.v21i2.3707

ANTECEDENTES

La leucemia linfoblástica aguda tiene capacidad de infiltración a cualquier órgano de la economía corporal, es más común que sea al sistema nervioso central y los testículos;¹ la infiltración a tejido mamario es una localización excepcional que representa menos de 1% de los casos.² En términos históricos, se sabe que el primer caso de leucemia linfoblástica aguda con infiltración a mama lo reportó en 1912 McWilliam,² mientras que el primer reporte de recaída posterior al trasplante de médula ósea fue hecho en 1992.^{3,4}

La infiltración leucémica del tejido mamario puede ocurrir en forma de recaída en un paciente con leucemia previamente diagnosticada, puede ser secundaria a la aplicación de radioterapia local durante el tratamiento de un carcinoma primario de mama, puede ser la manifestación de enfermedad sistémica (metástasis) y aunque de manera excepcional, puede manifestarse como lesión primaria extramedular sin afectación sistémica.⁵⁻⁸

Ante una lesión primaria potencialmente maligna la primera sospecha debe ser el carcinoma primario de mama; sin embargo, y en ausencia de síntomas específicos, deben tenerse en cuenta algunos diagnósticos diferenciales: linfoma no Hodgkin, rhabdomyosarcoma, sarcoma granulocítico, neuroblastoma, entre otros, y realizar los protocolos de estudio pertinentes para llegar al diagnóstico certero.⁹ Se requiere alto índice de sospecha debido a que este tipo de tumores muchas veces pueden pasar inadvertidos en ausencia de otras manifestaciones.

Entre los tumores que con mayor frecuencia pueden causar metástasis al tejido mamario figuran el linfoma, melanoma y rhabdomyosarcoma. Las metástasis como afectación extramedular de leucemia son raras y ocurren primordialmente en la leucemia mieloide aguda (sarcoma

granulocítico), mientras que las secundarias a leucemia linfoblástica aguda son poco frecuentes. Las localizaciones más frecuentes de recaída en pacientes con leucemia linfoblástica aguda previa suelen ser el sistema nervioso central y los testículos, regiones a las que los agentes terapéuticos prescritos no suelen llegar.¹⁰⁻¹²

La infiltración leucémica de mama puede manifestarse en forma de tumor de crecimiento rápido unilateral (nuestro caso) y bilateral, en forma localizada o infiltración difusa,^{3,8} además, la afectación de la piel y la secreción por el pezón, a diferencia del carcinoma primario, suelen estar ausentes.¹⁰

El mecanismo fisiopatogénico de la infiltración extramedular de la leucemia mieloide aguda relaciona la expresión de proteínas de adhesión en el tejido mamario.⁸

En el caso de la infiltración por leucemia linfoblástica aguda, podría deberse a la vía de señalización CXCR4/SDF-1. Esta vía de señalización implica el receptor CXCR4 y su ligando el factor derivado del estroma celular 1 (SDF-1), también conocido como CXCL12, lo que media la quimiotaxis y migración transendotelial de linfocitos inmaduros a los tejidos.

La sobreexpresión de CXCR4 se ha demostrado en linfoblastos con afectación extramedular y la expresión de SDF-1 no está restringida al microambiente medular, sino que se ha identificado en el tejido neuronal, linfático, hepático y esplénico.

Otra molécula de interés es el receptor de factor de crecimiento endotelial (VEGFR-1 o FLT-1), que regula la localización de blastos en la médula ósea y su salida a la circulación sistémica. La inhibición de FLT1 impide la movilización de los blastos y conlleva a apoptosis de los mismos.¹³

Al considerar estos mecanismos fisiopatológicos, adquieren sentido los reportes que sugieren al tejido mamario como un lugar "santuario" de linfocitos, análogo al sistema nervioso central y los testículos. El seguimiento de un caso de recaída de leucemia linfoblástica aguda en una paciente de 19 años demostró por tomografía computada con emisión de positrones (PET/CT) que efectivamente existe predilección leucémica por infiltrar el tejido mamario.¹⁴

El estudio de mastografía también es poco específico para orientar la causa debido a que la infiltración extramedular de leucemia suele ser en pacientes jóvenes y en ellas el tejido glandular es más denso, además, los hallazgos mamográficos son variables, desde una apariencia benigna con bordes regulares bien definidos, hasta una masa irregular o difusa, además de que las microcalcificaciones, habitualmente signo de malignidad, no son hallazgos usuales en este tipo de infiltración. En estos casos la resonancia magnética suele tener mayor utilidad; sin embargo, por lo general, no está disponible en todos los centros hospitalarios.^{1,8,15}

Ante la sospecha de malignidad se sugiere la realización de una punción con aguja fina con análisis citológico del tejido. La punción con aguja fina es un método bastante aceptable para establecer el diagnóstico, además de que es un método fácil y económico de realizar y evita hacer biopsias innecesarias que pueden causar hipoplasia de las mamas en pacientes jóvenes.¹⁶

No existe actualmente un consenso de tratamiento de la afección extramedular de leucemia linfoblástica aguda; sin embargo, la radioterapia puede estar indicada para el tratamiento de la infiltración extramedular aislada y la quimioterapia asociada con radioterapia suele reservarse hasta la aparición de afección sistémica o para pacientes con riesgo alto de recaída hematológica,

pudiendo lograr la remisión completa con la terapia conjunta.^{17,18}

El papel de la intervención quirúrgica en estos casos permanece poco claro. La mayoría de los expertos coinciden en que no existe evidencia de un beneficio claro con la cirugía, por el contrario, suele retrasar el tratamiento sistémico.¹⁹

CASO CLÍNICO

Paciente femenina de 34 años de edad, sin antecedentes patológicos de relevancia, que inició su padecimiento con dos nódulos palpables en la mama derecha, por lo que acudió con médico general quien tras la exploración física localizó dos lesiones tumorales induradas, de bordes regulares, móviles, no dolorosas, de aproximadamente 2 x 2 cm y 3 x 2 cm, sin adenopatías axilares ni cervicales palpables; se realizó mastografía por probable cáncer de mama, que reportó BIRADS IV (**Figura 1**); como parte de la valoración se realizó citometría hemática que reportó: Hb 14.5 g/dL, plaquetas 210×10^3 , leucocitos 4.5×10^3 (neutrófilos 70%, linfocitos 20%). La paciente fue referida a nuestro hospital para iniciar protocolo de estudio en consulta externa con el diagnóstico probable de cáncer de mama.

Dos meses después la paciente inició con astenia, adinamia, hiporexia, pérdida injustificada de aproximadamente 4 kg de peso en un mes; se agregó de manera súbita fiebre persistente no cuantificada y aparición de petequias, por lo que decidió acudir a urgencias de nuestra unidad.

A su llegada al hospital, se le encontró con hemorragia de mucosas, petequias generalizadas y fiebre; se corroboraron dos lesiones tumorales en la mama derecha, además de hepatomegalia y esplenomegalia, no se evidenciaron adenopatías; los laboratorios de ingreso reportaron los siguientes resultados: Hb 4.8 g/dL, VCM 78 fL,

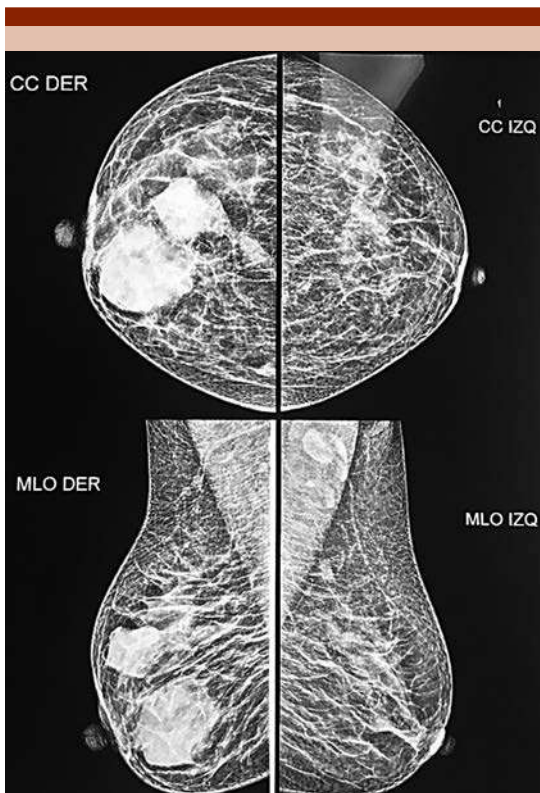


Figura 1. Mastografía digital en posición medio lateral oblicua de la mama derecha que muestra dos lesiones tumorales, de bordes regulares, de aspecto homogéneo, sin calcificaciones.

HCM 23 pg, plaquetas $5 \times 10^3/\mu\text{L}$, leucocitos $6.2 \times 10^3/\mu\text{L}$, neutrófilos $1.93 \times 10^3/\mu\text{L}$, linfocitos $3.9 \times 10^3/\mu\text{L}$. Se ingresó a piso de medicina interna con el diagnóstico de síndrome hemorrágico, síndrome febril, pancitopenia y probable cáncer de mama. Los signos vitales a su ingreso fueron: presión arterial 90/60 mmHg, frecuencia cardíaca 124 lpm, frecuencia respiratoria 23, SatO_2 88%, temperatura 38°C. Se solicitó transfusión de hemocomponentes; como parte del protocolo se solicitaron marcadores tumorales que se reportaron como negativos.

Se solicitó valoración por el servicio de Hematología, en donde se decidió realizar frotis

de sangre periférica que mostró blastos; por lo que se realizó aspirado de médula ósea (AMO) que se reportó hiper celular, con 80% de blastos de aproximadamente 22 micras de diámetro con relación núcleo citoplasma 3:1, con citoplasma basófilo intenso y múltiples vacuolas, núcleo irregular con 2-3 nucléolos evidentes en su interior (ácido periódico de Schiff, PAS) y mieloperoxidasa (MPO) negativos, por lo que se concluyó por citomorfología leucemia linfoblástica aguda L3 de la clasificación FAB (**Figura 2**).

Se solicitó inmunofenotipo de médula ósea con los siguientes marcadores: CD 19+, CD 45+, CD 10+, TDT- y Ki 67 de 90%, compatible con leucemia linfoblástica aguda L3 tipo Burkitt B maduro; no fue posible realizar citogenética ni estudios moleculares por falta de recursos.

Se realizó punción con aguja fina de la lesión de la mama derecha que reportó un infiltrado intenso de elementos linfoides inmaduros atípicos con citoplasma escaso, núcleos grandes con cromatina fina, compatibles con blastos

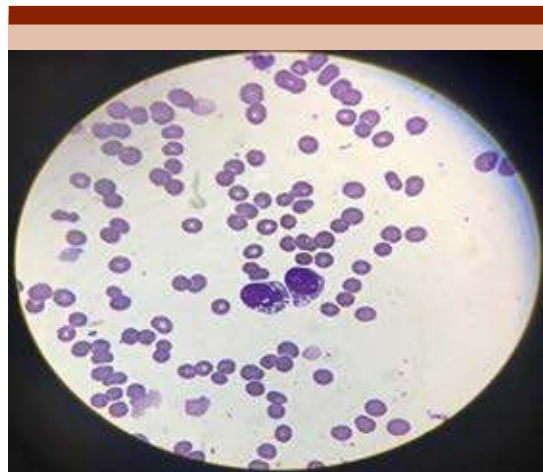


Figura 2. Blastos vacuolados con basofilia intensa, relación núcleo citoplasma 3:1, compatibles con leucemia linfoblástica aguda L3. Tinción de Giemsa, 100x.

(Figura 3), se interpretaron los hallazgos anatomopatológicos como una infiltración leucémica del tejido mamario, este resultado, asociado con las alteraciones hematológicas, concluyó finalmente el diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda L3 con infiltración leucémica a la mama derecha.

Se decidió iniciar quimioterapia de inducción a la remisión y apoyo transfusional de eritrocitos y plaquetas; sin embargo, la paciente falleció cinco días después y previo al inicio de la quimioterapia debido a infección pulmonar sobreagregada.

DISCUSIÓN

La manifestación extramedular primaria de la leucemia linfoblástica aguda es la forma más rara, que fue la forma de manifestación del caso comunicado; esto lo corroboramos debido a

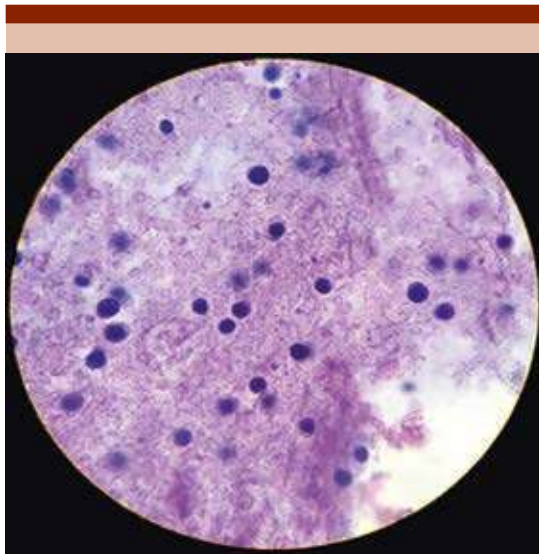


Figura 3. Hallazgos microscópicos con infiltrado intenso de linfocitos inmaduros atípicos con citoplasma escaso, núcleos grandes con cromatina fina sin nucléolos correspondientes a linfoblastos. Tinción con hematoxilina-eosina, 40x.

que la paciente no inició con manifestaciones sistémicas, además de que la citometría de inicio no mostró alteraciones, dos meses después inició con clínica sugerente de proceso hematológico además de pancitopenia.

En términos clínicos, la paciente manifestó de inicio lesiones tumorales, sin datos francamente sugerentes de malignidad, esto concuerda con lo reportado en los estudios que mencionan que los datos clínicos son inespecíficos; debido a la edad de la paciente y a la falta de más datos sistémicos, se sospechó un inicio enfermedad benigna, la mamografía sugería probable malignidad, por lo que la decisión lógica fue ingresarla a protocolo de probable cáncer de mama; cabe recordar también que la mamografía, según lo reportado, no aporta datos que orienten al diagnóstico etiológico, incluso, en ocasiones, puede reportar hallazgos benignos.

La paciente tuvo manifestaciones clínicas súbitas sugerentes de malignidad hematológica, el inicio clínico súbito se correlaciona con la estirpe tipo Burkitt, que, además, cursaba con alto índice de replicación según Ki 67, estos hallazgos, asociados con los cambios en la citometría, hicieron posible la intervención del servicio de Hematología. En los casos de recaídas locales el diagnóstico suele ser rápido debido al antecedente de enfermedad sistémica, en los casos reportados como infiltración primaria extramedular el diagnóstico se hace evidente cuando la paciente cursa con datos clínicos sistémicos y cambios en la citometría hemática.

El diagnóstico suele evidenciarse con la existencia de blastos en la médula ósea y en las lesiones de mama. Hasta donde sabemos, no se ha publicado ningún caso a la fecha de infiltración mamaria de leucemia linfoblástica aguda L3.

Debido a que las biopsias pueden llevar a hipoplasia secundaria de mamas en pacientes

jóvenes, la evaluación con punción con aguja fina es un método aceptable de diagnóstico, especialmente cuando el índice de sospecha de enfermedad hematológica es alto y puede apoyar a un diagnóstico concluyente. En la mayoría de los casos reportados se hace uso de este método para establecer el diagnóstico.

A pesar de que por lo general es difícil establecer el diagnóstico de este padecimiento, nuestro caso fue concluyente debido a que se integraban datos clínicos sugerentes de leucemia linfoblástica aguda, AMO e inmunofenotipo compatible, además de punción con aguja fina con infiltración blástica.

CONCLUSIÓN

Aunque la infiltración a mama como manifestación inicial de la leucemia es excepcional, ésta debe considerarse como parte del diagnóstico diferencial de los tumores mamarios, especialmente cuando existen datos clínicos sugerentes y cuando las características de imagen no apoyan el diagnóstico de cáncer de mama. La punción con aguja fina asociada con los estudios hematológicos, como aspirado de médula ósea, suele ser suficiente para diferenciar entre estos padecimientos en un contexto clínico adecuado.

Se desconoce la incidencia exacta de esta manifestación y aunque la bibliografía descrita es escasa, recomendamos siempre tener en cuenta este padecimiento como parte del diagnóstico diferencial.

REFERENCIAS

1. Bayrak IK, Yalin T, Ozmen Z, Aksoz T, Doughanji R. Acute lymphoblastic leukemia presented as multiple breast masses. *Korean J Radiol* 2009;10(5):508-510. doi: 10.3348/kjr.2009.10.5.508.
2. Khoury NJ, Al-Kass H, Jaafar HN, Taher AT, Shamseddine AI. Bilateral breast involvement in acute myelogenous leukemia. *Eur Radiol* 2000;10(6):1031. DOI: 10.1007/s003300051059.
3. Mandal S, Jain S, Khurana N. Breast lump as an initial manifestation in acute lymphoblastic leukemia: an unusual presentation. A case report. *Hematology* 2007;12(1):45-47. DOI: 10.1080/10245330600938158.
4. Kumar PR, Grossman Z, Scorza L, Khoury T, Nayyar R. Isolated extramedullary relapse of acute lymphoblastic leukemia in the breast of an adolescent girl: radiologic findings and discussion. *Pediatric Radiol* 2010;40(5):773-776. DOI: 10.1007/s00247-009-1485-1.
5. Khurana N, Jain S. Granulocytic sarcoma presenting as a breast mass. *Acta Cytologica* 2003;47(5):946.
6. Memis A, Killi R, Orguc S, Ustün EE. Bilateral breast involvement in acute lymphoblastic leukemia: color Doppler sonography findings. *AJR* 1995;165(4):1011. DOI: 10.2214/ajr.165.4.7676953.
7. Miura H, Konaka C, Kawate N, Kato H, Miura R, Ebihara Y. Fine-needle aspiration cytology of metastatic breast tumor originating from leukemia. *Diagnostic Cytopathology* 1992;8(6):605-608. <https://doi.org/10.1002/dc.2840080614>.
8. Karbasian-Esfahani M, Wiernik PH, Yeddu M, Abebe L. Leukemic infiltration of the breast in acute lymphocytic leukemia (ALL). *Hematology* 2008;13(2):101-106. DOI: 10.1179/102453308X315933.
9. Driss M, Salem A, Mrad K, Abbes I, Sassi S, Romdhane KB. Acute lymphoblastic leukemia relapse in the breast: fine needle aspiration diagnosis of a rare presentation. *Acta Cytologica* 2010;54(3):361-364. DOI: 10.1159/000325054.
10. Basara I, Orguc S. Giant breast involvement in acute lymphoblastic leukemia: MRI findings. *J Breast Cancer* 2008;15(2):258-260. doi: 10.4048/jbc.2012.15.2.258.
11. Yang WT, Muttarak M, Ho LW. Nonmammary malignancies of the breast: ultrasound, CT, and MRI. In: *Seminars in Ultrasound, CT and MRI* Saunders, 2000;21(5):375-394.
12. Lucero JR, Arnedo MG, Echave G, Espinosa C, Franco M, Lattante R. Compromiso mamario bilateral por leucemia linfocítica aguda. Hallazgos por mamografía, ultrasonido y resonancia magnética. Presentación de un caso. *Rev Argent Radiología* 2013;77(1):27-30.
13. Geethakumari PR, Hoffmann MS, Pemmaraju N, Hu S, Jorgensen JL, O'Brien S, Daver N. Extramedullary B lymphoblastic leukemia/lymphoma (B-ALL/B-LBL): a diagnostic challenge. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2014;14(4):e115-e118. doi: 10.1016/j.clml.2014.01.004.
14. Luzurier A, Van Der Gucht A, Blanc E, Lengline E, Groheux D, Vercellino L, Merlet P. Breast infiltration by relapsed acute lymphoblastic leukemia on FDG PET/CT. *Eur J Nuclear Med Molecular Imaging* 2015;42(5):811. DOI: 10.1007/s00259-014-2977-2.
15. Kulkarni RS, Anand AS, Parikh SK, Patel P. Pre-B acute lymphoblastic leukemia masquerading as breast carcinoma: A rare case report. *Clin Cancer Invest J* 2016;5(6):544. DOI: 10.4103/2278-0513.200112.

16. Besina S, Rasool Z, Samoon N, Akhtar OS. Acute lymphoblastic leukemia presenting as a breast lump: a report of two cases. *J Cytol* 2013;30(3):201. doi: 10.4103/0970-9371.117644.
17. Samreen N, Hashmi SK, Conners AL, Bhatt A, Glazebrook KN. Leukemia recurrence exclusively in the breast after stem cell transplant. *Eur J Mol Clin Med* 2018;5(1). <https://doi.org/10.5334/ejmcm.255>
18. Pourbagher A. Breast involvement in acute lymphoblastic leukemia. *Cukurova Medical J* 2015;40:64-70.
19. Shin HC. Relapse of biphenotypic acute leukemia as a breast mass. *J Breast Cancer* 2016;19(4):455-458. doi: 10.4048/jbc.2016.19.4.455.

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

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

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

- c) **Resultados.** Preséntelos siguiendo una secuencia lógica. No repita en el texto los datos de los cuadros o figuras; sólo destaque o resuma las observaciones importantes.
- d) **Discusión.** Insista en los aspectos nuevos e importantes del estudio. No repita pormenores de los datos u otra información ya presentados en las secciones previas. Explique el significado de los resultados y sus limitaciones, incluidas sus consecuencias, para la investigación futura. Establezca el nexo de las conclusiones con los objetivos del estudio y absténgase de hacer afirmaciones generales y extraer conclusiones que carezcan de respaldo. Proponga 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

