

**ARTÍCULOS ORIGINALES**

- 127 Seroprevalencia de *Trypanosoma cruzi* en la zona oriente de la Ciudad de México**  
*Oscar A Reboreda-Hernández, Rocío Ortiz-Butron, Sheyla Hernández-Peña, José Luis Campos, Julio César Romero, Elba Reyes-Maldonado, Nayeli González-Rodríguez*
- 135 Concentraciones hormonales, hierro, hemoglobina, hematócrito y recuento corregido de reticulocitos en deportistas que entrenan a 2600 metros sobre el nivel del mar**  
*Maritza Angarita-Merchán, Milena R Buitrago-Jiménez, Julieth J Jerez-Flechas, Ángela J Tibatá-Molina, Camilo Camargo-Puerto, Shirley G Cruz-Rubio*
- 143 *Aliis vivere*: 25 años de consulta privada de Hematología**  
*Sergio Arturo Sánchez-Guerrero*

**REVISIONES NARRATIVAS**

- 155 Factores etiológicos de la leucemia linfoblástica aguda infantil**  
*Milton Valencia-González, Melisa Fabiola Nájera-Castillo, Isidoro Tejocote-Romero, Virgilio Eduardo Trujillo-Condes*
- 162 Gen *FMS-liketyrosinekinase3 (FLT3)*: de la biogénesis a la práctica médica**  
*Heidys Garrote-Santana*
- 175 El sistema inmunitario contra el coronavirus**  
*Manuel Blas Gallardo-García*

**CASOS CLÍNICOS**

- 181 Leucemia de células peludas: comunicación de un caso como parte del abordaje de fiebre de origen desconocido**  
*Rocío del Carmen Uribe-Franco, Andrea Iracema Milán-Salvatierra*
- 189 Síndrome hemofagocítico secundario**  
*Rocío del Carmen Uribe-Franco, Andrea Iracema Milán-Salvatierra, Daisy Aideth Román-Bahena*

**CARTAS AL EDITOR**

- 197 La Hematología y la Gastroenterología son las áreas de investigación médica más activas en México**  
*Guillermo J Ruíz-Argüelles, David Gómez-Almaguer*
- 199 Visión personal del síndrome de plaquetas pegajosas**  
*Guillermo J Ruíz-Argüelles*

# Revista de **HEMATOLOGÍA**

**Rev Hematol Mex 2021; 22: julio-septiembre**

## **EDITOR EN JEFE**

Luis M. VILLELA-MARTÍNEZ. Hermosillo, México

## **EDITOR OPERATIVO**

Efreen MONTAÑO-FIGUEROA. Ciudad de México, México

## **EDITORES ASOCIADOS**

Oscar GONZÁLEZ-LLANO. Monterrey, México  
Carlos BEST-AGUILERA. Guadalajara, México  
Amalia BRAVO-LINDORO. Ciudad de México, México  
Alejandro LAZO-LANGNER, London, ON, Canadá

## **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  
Victoria OTERO. Argentina  
Guillermo J. RUIZ-ARGÜELLES. Puebla, México  
Guillermo J. RUIZ-DELGADO. Puebla, México  
Arlette RUIZ-de-SAEZ. Caracas, Venezuela  
Jesús F. SAN-MIGUEL. Salamanca, España  
Sofía SÁNCHEZ. Ciudad de México, México  
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 22, julio-septiembre, 2021, es una publicación trimestral editada por la Agrupación Mexicana para el Estudio de la Hematología, A.C. San Francisco 1626, Desp. 406, Colonia Del Valle, Delegación Benito Juárez, CP 03100, México, DF. Tel.: 52 (55) 5524-1112, 52 (55) 5534-1856, [www.amehac.org](http://www.amehac.org).

Editor responsable: Luis M. Villela-Martínez. 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.

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](http://www.nietoeditores.com.mx).

# Beneficio gratuito para para socios AMEH



## AgendaMedic

Más información en  
[www.amehac.org](http://www.amehac.org)

### Propuesta de valor

Colocar el perfil web personal de cada socio en un directorio público en internet para que sean contactados a través de la app o por la página web

AgendaMedic es la única en el mercado que puede emitir recetas digitales a los pacientes y guardar su expediente clínico para darle seguimiento



Sólo este sistema permite gestionar las citas de los pacientes, recibir solicitudes o agendar citas desde la app móvil o la página web y enviar a los pacientes factura electrónica por sus consultas

Sólo AgendaMedic te permite llevar un expediente clínico del paciente a través de su sitio web y/o app

**CONTENIDO**

**CONTENTS**

**ARTÍCULOS ORIGINALES**

- 127 **Seroprevalencia de *Trypanosoma cruzi* en la zona oriente de la Ciudad de México**  
*Óscar A Reboreda-Hernández, Rocío Ortiz-Butron, Sheyla Hernández-Peña, José Luis Campos, Julio César Romero, Elba Reyes-Maldonado, Nayeli González-Rodríguez*
- 135 **Concentraciones hormonales, hierro, hemoglobina, hematócrito y recuento corregido de reticulocitos en deportistas que entrenan a 2600 metros sobre el nivel del mar**  
*Maritza Angarita-Merchán, Milena R Buitrago-Jiménez, Julieth J Jerez-Flechas, Ángela J Tibatá-Molina, Camilo Camargo-Puerto, Shirley G Cruz-Rubio*
- 143 ***Aliis vivere*: 25 años de consulta privada de Hematología**  
*Sergio Arturo Sánchez-Guerrero*

**REVISIONES NARRATIVAS**

- 155 **Factores etiológicos de la leucemia linfoblástica aguda infantil**  
*Milton Valencia-González, Melisa Fabiola Nájera-Castillo, Isidoro Tejocote-Romero, Virgilio Eduardo Trujillo-Condes*
- 162 **Gen *FMS-liketyrosinekinase3 (FLT3)*: de la biogénesis a la práctica médica**  
*Heidys Garrote-Santana*
- 175 **El sistema inmunitario contra el coronavirus**  
*Manuel Blas Gallardo-García*

**CASOS CLÍNICOS**

- 181 **Leucemia de células peludas: comunicación de un caso como parte del abordaje de fiebre de origen desconocido**  
*Rocío del Carmen Uribe-Franco, Andrea Iracema Milán-Salvatierra*
- 189 **Síndrome hemofagocítico secundario**  
*Rocío del Carmen Uribe-Franco, Andrea Iracema Milán-Salvatierra, Daisy Aideth Román-Bahena*

**CARTAS AL EDITOR**

- 197 **La Hematología y la Gastroenterología son las áreas de investigación médica más activas en México**  
*Guillermo J Ruíz-Argüelles, David Gómez-Almaguer*
- 199 **Visión personal del síndrome de plaquetas pegajosas**  
*Guillermo J Ruíz-Argüelles*

**ORIGINAL ARTICLES**

- 127 **Seroprevalence of *Trypanosoma cruzi* in the eastern zone of Mexico City**  
*Óscar A Reboreda-Hernández, Rocío Ortiz-Butron, Sheyla Hernández-Peña, José Luis Campos, Julio César Romero, Elba Reyes-Maldonado, Nayeli González-Rodríguez*
- 135 **Hormonal, iron, hemoglobin, hematocrit levels and corrected reticulocyte count in athletes who train at 2600 meters above sea level**  
*Maritza Angarita-Merchán, Milena R Buitrago-Jiménez, Julieth J Jerez-Flechas, Ángela J Tibatá-Molina, Camilo Camargo-Puerto, Shirley G Cruz-Rubio*
- 143 ***Aliis vivere*: 25 years of private Hematology practice**  
*Sergio Arturo Sánchez-Guerrero*

**NARRATIVE REVIEWS**

- 155 **Etiological factors of infantile acute lymphoblastic leukemia**  
*Milton Valencia-González, Melisa Fabiola Nájera-Castillo, Isidoro Tejocote-Romero, Virgilio Eduardo Trujillo-Condes*
- 162 **FMS-like tyrosine kinase 3 (*FLT3*) gene: From the biogenesis to the medical practice**  
*Heidys Garrote-Santana*
- 175 **Immune system against coronavirus**  
*Manuel Blas Gallardo-García*

**CLINICAL CASES**

- 181 **Hairy cell leukemia: a report of a case as part of the approach to fever of unknown origin**  
*Rocío del Carmen Uribe-Franco, Andrea Iracema Milán-Salvatierra*
- 189 **Secondary hemophagocytic syndrome**  
*Rocío del Carmen Uribe-Franco, Andrea Iracema Milán-Salvatierra, Daisy Aideth Román-Bahena*

**LETTERS TO THE EDITOR**

- 197 **Hematology and Gastroenterology are the most active medical research areas in Mexico**  
*Guillermo J Ruíz-Argüelles, David Gómez-Almaguer*
- 199 **A personal view of the sticky platelet syndrome**  
*Guillermo J Ruíz-Argüelles*



# Descarga la nueva app de la AMEH

Entérate de las noticias, eventos y comunicados de la AMEH en un solo lugar, ahora en tu celular o tablet.



Disponible gratis en la Playstore o Appstore como AMEH

Consulte la revista



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

<https://revistadehematologia.org.mx>



[https://doi.org/10.24245/rev\\_hematol.v22i3.6936](https://doi.org/10.24245/rev_hematol.v22i3.6936)

## Seroprevalencia de *Trypanosoma cruzi* en la zona oriente de la Ciudad de México

### Seroprevalence of *Trypanosoma cruzi* in the eastern zone of Mexico City.

Óscar A Reboreda-Hernández,<sup>1</sup> Rocío Ortiz-Butron,<sup>2</sup> Sheyla Hernández-Peña,<sup>1</sup> José Luis Campos,<sup>4</sup> Julio César Romero,<sup>4</sup> Elba Reyes-Maldonado,<sup>3</sup> Nayeli González-Rodríguez<sup>1</sup>

#### Resumen

**OBJETIVO:** Conocer la seroprevalencia de *Trypanosoma cruzi* en los bancos de sangre de la zona oriente de la Ciudad de México.

**MATERIALES Y MÉTODOS:** Estudio transversal, descriptivo, efectuado de septiembre de 2017 a septiembre de 2018, en el que durante un año se analizó el suero de individuos mediante un ensayo ELISA usando un kit comercial (con antígenos de cepas no endémicas). A los positivos se les realizó un ensayo de ELISA casero y su Western Blot (usando parásitos de una cepa endémica de México). Además, se revisaron los expedientes clínicos de los donadores.

**RESULTADOS:** Se obtuvieron 512 sueros de donadores de sangre; de los positivos por prueba comercial el 22% eran mujeres. La edad media fue de 35 años; los límites de edad fueron de 18 y 65 años. Las diferentes pruebas mostraron seroprevalencia del 1.4%.

**CONCLUSIONES:** Existe la enfermedad de Chagas en una zona libre de insecto transmisor.

**PALABRAS CLAVE:** Estudios serológicos; *Trypanosoma cruzi*; México; bancos de sangre.

#### Abstract

**OBJECTIVE:** To know the seroprevalence of *Trypanosoma cruzi* in the blood banks of the Western area of Mexico City.

**MATERIALS AND METHODS:** A cross-sectional, descriptive study done from September 2017 to September 2018, in which the sera of individuals were analyzed using an ELISA commercial kit (with non-endemic strain antigens). These positive sera were studied with an ELISA homemade essay, and a Western Blot test (with endemic strain parasites). Moreover, the donators medical records were studied.

**RESULTS:** There were obtained 512 sera from donators to the blood bank; 22% of those positive by commercial test were women. The mean age was 35 years; the age limits were 18 and 65 years. The different tests showed seroprevalence of 1.4%.

**CONCLUSIONS:** There is Chagas disease in a free vector area.

**KEYWORDS:** Seroepidemiologic studies; *Trypanosoma cruzi*; Mexico; Blood banks.

<sup>1</sup> Laboratorio de Patología, Departamento de Morfología.

<sup>2</sup> Laboratorio de Neurobiología, Departamento de Fisiología.

<sup>3</sup> Citología, Departamento de Morfología.

Escuela Nacional de Ciencias Biológicas, Instituto Politécnico Nacional, Ciudad de México.

<sup>4</sup> Banco de Sangre, Hospital General Regional Dr. Juan Ramón de la Fuente, Secretaría de Salud, Ciudad de México.

**Recibido:** 30 de septiembre 2021

**Aceptado:** 25 de octubre 2021

#### Correspondencia

Nayeli González Rodríguez  
dipetalogaster@gmail.com

**Este artículo debe citarse como:** Reboreda-Hernández OA, Ortiz-Butron R, Hernández-Peña S, Campos JL, Romero JC, Reyes-Maldonado E, González-Rodríguez N. Seroprevalencia de *Trypanosoma cruzi* en la zona oriente de la Ciudad de México. Hematol Mex 2021; 22 (3): 127-134.

## ANTECEDENTES

La enfermedad de Chagas es una zoonosis parasitaria causada por la infección con el protozooario *Trypanosoma cruzi* (*T. cruzi*) que causa en su fase crónica afecciones cardíacas que pueden derivar en la muerte de los pacientes.<sup>1</sup> En la actualidad aproximadamente 7 millones de personas están infectadas y 60 millones más están en riesgo de contraer la infección.<sup>2</sup>

*T. cruzi* se clasifica en 7 unidades discretas de tipificación (DTUs), cada una con su propia distribución geográfica, variaciones geográficas, diversas manifestaciones clínicas y diferente sensibilidad en pruebas serológicas.<sup>1</sup>

Antiguamente, se consideraba que la enfermedad de Chagas era un padecimiento endémico de América; sin embargo, debido a los movimientos poblacionales ahora se considera una enfermedad emergente en todo el mundo,<sup>1</sup> hecho que puede repercutir en la seroprevalencia de este parásito en los bancos de sangre. Incluso, desde la década de 1990 la Organización Panamericana de la Salud (PAHO) ha coordinado iniciativas para controlar la transmisión de este parásito vía transfusional.<sup>1</sup> Sin embargo, la transmisión de esta enfermedad mediante vía sanguínea continúa siendo la segunda más importante, solo antecedida por la vía vectorial.<sup>3</sup>

El diagnóstico de la infección depende de la fase clínica en la que se encuentre el paciente. Sin embargo, actualmente ninguna de las pruebas de diagnóstico se considera óptima para la detección de *T. cruzi*. No obstante, las pruebas serológicas son las más usadas en todas las fases clínicas; desafortunadamente, debido a reacciones cruzadas, éstas pueden derivar en reacciones inespecíficas (falsos positivos o falsos negativos). Por ello, la Organización Mundial de la Salud (OMS) recomienda que se realicen tres pruebas serológicas y que, de éstas, dos resulten

positivas para poder emitir la confirmación de la infección.<sup>2</sup>

En México es obligatoria la realización de pruebas serológicas para detectar a *Trypanosoma cruzi* desde el año 2012 y se estima que hay 2 millones de personas; sin embargo, el hecho de que no exista un buen diagnóstico en más de la mitad de los pacientes puede derivar en un diagnóstico erróneo, lo que repercutiría en un tratamiento inadecuado.<sup>2</sup>

Al considerar que *T. cruzi* es polimórfico y los parásitos están ampliamente distribuidos, se ha demostrado que la mayor parte de las cepas mexicanas pertenecen al DTU-I,<sup>4</sup> por lo que es de interés evaluar si las pruebas serológicas realizadas con cepas endémicas del territorio nacional aportan certeza del diagnóstico de la infección por *T. cruzi*.

## MATERIALES Y MÉTODOS

Estudio de secciones cruzadas, descriptivo, efectuado de septiembre de 2017 a septiembre de 2018 para detectar falsos positivos y falsos negativos y determinar la prevalencia de la enfermedad de Chagas en una corte de la población que reside en la Ciudad de México, con lo que puede evaluarse la posibilidad de la transmisión transfusional de *T. cruzi*.

Las muestras de suero se obtuvieron a partir de la sangre de donadores de los bancos de sangre del Hospital General de Iztapalapa Dr. Juan Ramón de la Fuente, del Hospital de Especialidades Belisario Domínguez y del Hospital General de Tláhuac Dra. Matilde Petra Montoya Lafragua. Todos los donadores firmaron una carta de consentimiento informado. El protocolo experimental fue aprobado por el Comité de Bioética de la Escuela Nacional de Ciencias Biológicas (ENCB) del Instituto Politécnico Nacional (IPN).

Los criterios de inclusión que se aplicaron para la selección de los pacientes fueron: ser adultos sanos de uno y otro sexo, de 18 a 65 años de edad, con peso mayor a 50 kg, sin antecedente de inmunizaciones, trasplante y que no estuvieran embarazadas o lactando, clínicamente seronegativos al virus de la hepatitis B (HBC), virus hepatitis C (HCV), *Brucella abortus* (BrA), antígenos de superficie de la hepatitis B (HBrAg), al Laboratorio de Investigación de Enfermedades Venéreas (VDRL) y al virus de la inmunodeficiencia humana (HIV), acorde con el protocolo de Normas Técnicas de Bancos de Sangre (TNBB).

Se excluyeron todas las personas que no fueran capaces de dar su consentimiento informado, los que tuvieran comorbilidades, los inmunosuprimidos y que hubieran recibido tratamiento tripanocida previamente.<sup>5</sup>

Todo el protocolo experimental se realizó siguiendo los principios de la Declaración de Helsinki y la participación de los individuos en el protocolo fue completamente voluntaria.<sup>6</sup>

Las muestras de sangre periférica se colectaron usando el sistema Vacutainer (BD, Nueva Jersey, Estados Unidos) y separadas mediante centrifugación (1200 g/10 m), guardadas en tubos Eppendorf, congeladas a -4°C y almacenadas en ultracongelación a -20°C hasta su análisis.

### Diagnóstico de enfermedad de Chagas

Se realizaron tres pruebas serológicas independientes: una prueba de ELISA con un kit comercial, una prueba de ELISA casera y una prueba de Western Blot, usando antígenos de NINOA, cepa endémica de México y perteneciente al DTU-1, solamente se consideraron verdaderos positivos las muestras que fueron positivas a dos de estas tres pruebas.<sup>6</sup>

### Antígenos

#### *Cepa NINOA de Trypanosoma cruzi*

Los parásitos fueron sonicados FR-600N (Ultrasonics, Pekín, China) y el sobrenadante se usó como extracto antigénico crudo; las concentraciones de las proteínas se cuantificaron mediante el método de Lowry.<sup>7</sup>

#### *ELISA casero*

Para la detección de anticuerpos anti-*T. cruzi*, microplacas RIA/IEA Costar 3590 (Corning, Nueva York, Estados Unidos) fueron sensibilizadas con extracto crudo de antígeno de epimastigotes (10 mg/mL) en amortiguador de carbonatos pH 8.3 y bloqueados con solución de albúmina (Productos Químicos Monterrey SA, México) en PBS/Tween (0.05%). Los sueros se diluyeron 1:500, se incubaron 4 h y se lavaron con PBS/Tween. Se usaron anticuerpos anti-IgG conjugados a peroxidasa de rábano KGaA (Merck, Alemania) y peróxido de hidrógeno; la reacción se leyó a 490 nm en un lector de ELISA HReader1 (Hlab, EUA).<sup>7</sup>

#### *SDS-PAGE*

El antígeno crudo fue sometido a electroforesis en geles de poliacrilamida de 1.5 mm con un gradiente de 12% en el gel que corre y 5% en el gel de concentración, con un amortiguador de SDS (dodecil-sulfato de sodio). Después, el antígeno fue calentado 5 min a 90°C y sonificado, el antígeno se diluyó en un amortiguador para muestras 1:7 (sacarosa 20%, azul de bromofenol 3%, [EDTA] 0.025% pH 6.5) y aplicado al gel. Se añadió un amortiguador (Tris-glicina 1:20) al gel de corrimiento y se corrió la electroforesis a 100 volts hasta que alcanzó el gel de corrimiento, después, el sistema de electroforesis se corrió a 150 volts hasta que la muestra alcanzó el final del gel.

**Western-Blot**

Los polipéptidos en el gel se transfirieron a hojas de nitrocelulosa (Life Technologies Inc., Maryland, Estados Unidos) a 50 volts (150 mA) a 4°C toda la noche EC-600 (EC Apparatus Corporation, Florida, Estados Unidos). Las hojas fueron cortadas verticalmente y tratadas con una solución bloqueadora (albúmina 1%, PBS-Tween 0.05%) a temperatura ambiente una hora con agitación constante, lavados con PBS-Tween 0.05% y tratados una hora en agitación constante con los sueros positivos diluidos 1:500 en albúmina-PBS 1:500 al 1% a temperatura ambiente. Después, las tiras se lavaron 3 veces con PBS-Tween 0.05%, tratado con anti-IgG humano acoplado a peroxidasa de rábano (Merck, Alemania), una hora a temperatura ambiente en agitación constante, lavados con PBS-Tween 0.05%, las tiras se trataron con solución reveladora con peróxido de hidrógeno y ortofenilendiamina (Merck, Alemania); la reacción se detuvo con agua destilada.

**Análisis de los datos de los pacientes**

La características clínicas y demográficas se obtuvieron de los registros clínicos.

**Análisis estadístico**

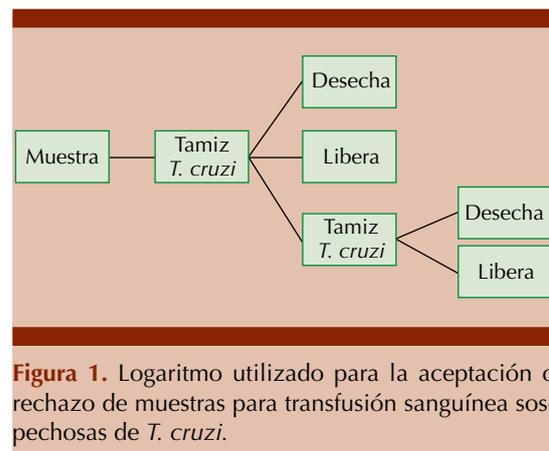
Para correlacionar los grupos de datos se usó una prueba de ANOVA de dos vías. Diferencias con valores de p menores de 0.05 se consideraron significativos. Además, se realizó un análisis de componentes principales (PCA) con una correlación de Pearson. Una prueba no paramétrica de Pearson se usó para correlacionar los datos. Todo el análisis estadístico se realizó con el programa GraphPad Prism v.7 (GraphPad Software, California, Estados Unidos).

**RESULTADOS**

Se obtuvieron 512 sueros de donadores de banco de sangre que se analizaron siguiendo el logaritmo de aceptación (**Figura 1**), de los positivos por prueba comercial el 22% eran mujeres. La edad media fue de 35 años; los límites de edad fueron de 18 y 65 años. Las diferentes pruebas mostraron seroprevalencia del 1.4%. **Cuadro 1**

**DISCUSIÓN**

En zonas endémicas de la enfermedad de Chagas, como es el caso de México, se ha propuesto que se hagan campañas referentes a ésta para dar



**Figura 1.** Logaritmo utilizado para la aceptación o rechazo de muestras para transfusión sanguínea sospechosas de *T. cruzi*.

**Cuadro 1.** Resultados de seroprevalencia de las diferentes pruebas realizadas

Prueba	Positivo	Negativo	Porcentaje total
Chagatest (n = 512)	41	471	8
ELISA casero (n = 41)	14	27	2.7
Western blot (n = 14)	7	7	1.4

Total de muestras: 512.

a conocer los insectos transmisores y educar a la población, con el fin de reducir la probabilidad de contraer la infección y evitar su posterior exportación a otras áreas.<sup>8</sup> Sin embargo, en México aún falta información epidemiológica acerca de la enfermedad de Chagas, hecho que se refleja en los esquemas usados para el diagnóstico; las medidas de salud pública que deben tomarse son críticas para alcanzar las metas de desarrollo respecto a la salud pública de la Organización de las Naciones Unidas (ONU) para 2030 (“... terminar con las epidemias de SIDA, tuberculosis, malaria y de las enfermedades tropicales desatendidas...”).<sup>6</sup>

Asimismo, en los países no endémicos, el principal riesgo de transmisión es mediante la donación sanguínea, lo que hace que la mejoría del control de la transmisión por esta vía sea un área de oportunidad para el sector salud.<sup>6</sup>

Para el diagnóstico de la enfermedad de Chagas, las técnicas serológicas son las herramientas más eficientes.<sup>5</sup> En México no se conoce la seroprevalencia real de *T. cruzi*; sin embargo, hay reportes en algunos estados: Campeche (15%),<sup>9</sup> Coahuila (21.1%),<sup>10</sup> Guanajuato (0%),<sup>11</sup> Nuevo León (1.93%),<sup>12</sup> Veracruz (33.7%),<sup>13,14</sup> y Yucatán (0.42%).<sup>15</sup>

En cuanto a la Ciudad de México, diversos autores han reportado diferentes cifras que van del 0.17%<sup>16</sup> a la reportada oficialmente del 0.25%.<sup>17</sup> De manera interesante, en este estudio se determinó una seroprevalencia del 1.3%, cifra más alta que la reportada de otras infecciones, como el virus de la inmunodeficiencia humana (0.24%),<sup>18</sup> lo que confirma que la enfermedad de Chagas es una enfermedad desatendida, tal como la clasifica la Organización Mundial de la Salud.<sup>19</sup>

En los centros de salud hay pruebas de diagnóstico rápido de la infección por *T. cruzi*, como el

Chagas Stat Pack Chembio Diagnostic Systems Inc. (Medford, Nueva York, Estados Unidos) [detección de IgG contra antígenos de *T. cruzi* B13, 1F8, H49/JL7] y el Chagas Detect Plus InBios International Inc. (Washington, Estados Unidos) [basado en el antígeno de epítipo múltiple ITC8.2]. Al comparar la sensibilidad y la especificidad de éstas contra pruebas de hemaglutinación indirecta (IHA), ELISA con antígeno lisado y ELISA con antígeno recombinante, se han reportado valores de sensibilidad del 26.6 al 93.4% y especificidad del 55.2 al 97.3%.<sup>20</sup>

La variabilidad en la sensibilidad y la especificidad que muestran tales pruebas se ha atribuido a múltiples factores: al analista, al área geográfica de la cepa de *T. cruzi*, a la vía de infección del hospedero, a la especie del transmisor y a la reactividad cruzada que tenga con otros antígenos.<sup>20,21</sup> En este caso, la discordancia entre los resultados puede deberse a que el kit comercial es menos sensible ya que es menos específico contra las cepas endémicas en México puesto que se fabrica en Argentina usando antígenos de cepas sudamericanas (DTU-II) y en México el DTU predominante es el I.<sup>1</sup>

Asimismo, ya se ha reportado que los algoritmos utilizados oficialmente para el tamizaje de la enfermedad de Chagas en los bancos de sangre no corresponden con los estándares sugeridos por la Organización Panamericana de la Salud (OPS),<sup>3</sup> esto puede ser la razón de las bajas seroprevalencias reportadas. Al analizar las muestras acordes con el algoritmo utilizado en el banco de sangre (**Figura 1**),<sup>22</sup> la seroprevalencia es del 0.47%; sin embargo, esta cifra es significativamente diferente si las muestras se analizan usando pruebas confirmatorias hechas con antígenos de cepas endémicas, lo que arroja una seroprevalencia del 1.53%.

La importancia de realizar pruebas confirmatorias acorde con los estándares sugeridos

por la OPS, que lleven al diagnóstico oportuno, es que el diagnóstico deficiente de esta enfermedad, probablemente a consecuencia de métodos de detección laxos, como los establecidos en México,<sup>3</sup> se ha asociado con pacientes con enfermedades cardíacas; un dato interesante es que el 21% de los pacientes con cardiomiopatía dilatada son seropositivos a *T. cruzi*.<sup>10</sup>

Por otra parte, con base en el análisis de los expedientes clínicos, se observó que en este ensayo los donadores provenían de diferentes partes de México: Ciudad de México (59%), Veracruz (11%), Estado de México (9%), Puebla (9%), Guerrero (2%), Chiapas (3%), Oaxaca (3%), Guanajuato (1%), San Luis Potosí (1%) e Hidalgo (2%); estados en los que se ha reportado la presencia del insecto transmisor.<sup>23</sup> Así, la mayoría de los donadores provenían de la Ciudad de México, lugar en el que recientemente se ha reportado la existencia de *Triatoma barberi* y *Meccus pallidipennis*;<sup>24</sup> esto puede explicar a la gran cantidad de seropositivos provenientes de esta región, a pesar de que históricamente se ha considerado una zona libre de transmisor,<sup>25</sup> con lo que este reporte podría cambiar la manera de ver la seroprevalencia de esta enfermedad en zonas urbanizadas.

La población de estudio analizada estuvo conformada por 78% de hombres y 22% de mujeres de entre 18 y 65 años, por lo que la población más afectada son los hombres de alrededor de 32 años. Estos resultados plantean que actualmente existe transmisión activa de la enfermedad de Chagas y, considerando que los donantes captados por estas instituciones cumplen criterios de selección estandarizados y que los bancos de sangre de los centros de salud que participaron en este estudio son de concentración, la cifra de seroprevalencia real (realizando las pruebas serológicas con antígenos de cepas endémicas) podría ser similar en otros bancos de sangre de

la ciudad, ya que, actualmente, todos realizan solo una prueba para la detección de *T. cruzi* y emplean kits con antígenos de cepas no endémicas del territorio nacional.<sup>17</sup>

De manera complementaria, en este estudio se realizó la revisión histórica de los libros de registro de los centros de salud desde 2014, y se observó que en ese año la detección de la enfermedad de Chagas por prueba comercial fue muy baja detectando solamente a tres donadores positivos, y en los años subsecuentes esta cifra aumentó notablemente, lo que puede sugerir una mejoría en el tamizaje y prueba para la detección. Sin embargo, en los centros de salud de concentración con una tasa menor a cinco mil unidades de sangre, se ha reportado que en las pruebas de detección de agentes infecciosos transmisibles por transfusión hay una gran cantidad de resultados falsos positivos y negativos.<sup>24</sup>

Respecto a la prueba estadística utilizada en el tamizaje de la enfermedad de Chagas, ésta no utiliza la tendencia para la detección de enfermedades urbanas, como la hepatitis y el VIH,<sup>26</sup> puesto que en la Ciudad de México actualmente se considera una enfermedad importada,<sup>27</sup> con lo que suele haber mayor número de falsos positivos en la detección serológica de la enfermedad de Chagas.

Hay que tomar en cuenta que, a pesar de que México muestra un índice muy bajo de donación altruista (5.2%),<sup>28</sup> es obligatorio por la seguridad social la donación sanguínea por parte de familiares y amigos de pacientes que han tenido algún tipo de intervención quirúrgica;<sup>29</sup> esto representa un panorama de alto riesgo en relación con la infección por *T. cruzi*, porque la urgencia de sangre y hemoderivados promueve la liberación rápida de éstos, lo que conlleva a sobrepasar las deficiencias de la prueba rápida para la enfermedad de Chagas.

Aunque en este estudio no se cubrió toda la Ciudad de México, con lo que la seroprevalencia de la enfermedad de Chagas está siendo probablemente subestimada, proporciona suficiente información para dar pauta a establecer la seropositividad de los sueros, mediante al menos dos técnicas (como lo indica la OMS), usando antígenos de cepas endémicas de la zona geográfica de la que provengan los donadores, debido a que esto aporta mayor especificidad a la prueba.

Por último, surge la necesidad *a posteriori* de realizar un estudio que abarque todos los centros de salud de la Ciudad de México.

## CONCLUSIONES

Se encontró una seroprevalencia mayor de la enfermedad de Chagas en la zona oriente de la Ciudad de México que la reportada oficialmente, que muestra la importancia de un mejor manejo de esta enfermedad, complementando los protocolos establecidos con pruebas confirmatorias.

## Agradecimientos

Al Dr. Benjamín Noguera-Torres (ENCB, IPN) por mantener y donar la cepa NINOA de *Trypanosoma cruzi*.

## REFERENCIAS

- Zingales B. *Trypanosoma cruzi* genetic diversity: Something new for something known about Chagas disease manifestations, serodiagnosis and drug sensitivity. *Acta Trop* 2018; 184: 38-52. doi: 10.1016/j.actatropica.2017.09.017.
- Moure Z, Angheben A, Molina I, Gobbi F, Espasa M, Anselmi M, et al. Serodiscordance in chronic Chagas disease diagnosis: a real problem in non-endemic countries. *Clin Microbiol Infect* 2016; 22 (9): 788-92. doi: 10.1016/j.cmi.2016.06.001.
- Sanchez-Gonzalez G, Figueroa-Lara A, Elizondo-Cano M, Wilson L, Novelo-Garza B, Valiente-Banuet L, et al. Cost-effectiveness of blood donation screening for *Trypanosoma cruzi* in Mexico. *PLoS Negl Trop Dis* 2016; 10 (3): e0004528. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0004528>.
- Sanchez-Guillen MC, Barnabe C, Guegan JF, Tibayrenc M, Velasquez-Rojas M, Martinez-Munguia J, et al. High prevalence anti-*Trypanosoma cruzi* antibodies, among blood donors in the State of Puebla, a non-endemic area of Mexico. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 2002; 97 (7): 947-52. <https://doi.org/10.1590/S0074-02762002000700004>.
- Navarro M, Monge-Maillo B, Flores-Chavez MD, Lopez-Velez R. Hunting hidden parasites: *Trypanosoma cruzi*. *Lancet* 2017; 390 (10096): 724-6. doi: 10.1016/S0140-6736(17)31536-2.
- Moure Z. Serodiscordancia en el diagnóstico de la infección por *Trypanosoma cruzi* en área no endémica. Barcelona España: Universidad Autónoma de Barcelona; 2018.
- Reiche EM, Cavazzana M Jr., Okamura H, Tagata EC, Jankevicius SI, Jankevicius JV. Evaluation of the western blot in the confirmatory serologic diagnosis of Chagas' disease. *Am J Trop Med Hyg* 1998; 59 (5): 750-6. doi: 10.4269/ajtmh.1998.59.750.
- Coll-Cardenas R, Espinoza-Gomez F, Maldonado-Rodriguez A, Reyes-Lopez PA, Huerta-Viera M, Rojas-Larios F. Active transmission of human chagas disease in Colima Mexico. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 2004; 99 (4): 363-8. <https://doi.org/10.1590/S0074-02762004000400004>.
- Alducin-Téllez ER-V, Medina-Yerbes I, Hernández O, López R, Peña-Hernández V, Monteón V. Prevalencia de serología positiva para *Trypanosoma cruzi* en pacientes con diagnóstico clínico de miocardiopatía dilatada en el Estado de Campeche, México. *Arch Cardiol Mex* 2011; 3: 204-7.
- Martinez-Tovar JG, Rebollar-Tellez EA, Fernandez Salas I. Seroprevalence of *T. cruzi* infection in blood donors and Chagas cardiomyopathy in patients from the coal mining region of Coahuila, Mexico. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo* 2014; 56 (2): 169-74. doi: 10.1590/S0036-46652014000200014.
- Padilla-Raygoza N, Gamboa-Leon R, Ramirez-Sierra MJ, Dumonteil E, Buekens P, Ruiz-Paloalto ML, et al. Negative studies are helpful to compute the specificity of diagnostic tests: measuring *Trypanosoma cruzi* seroprevalence in Guanajuato, Mexico. *BMC Res Notes* 2015; 8: 614. doi: 10.1186/s13104-015-1612-z.
- Molina-Garza ZJ, Bazaldua-Rodriguez AF, Quintanilla-Licea R, Galaviz-Silva L. Anti-*Trypanosoma cruzi* activity of 10 medicinal plants used in northeast Mexico. *Acta Trop* 2014; 136: 14-8. doi: 10.1016/j.actatropica.2014.04.006.
- Guzman-Gomez D, Lopez-Monteon A, de la Soledad Lagunes-Castro M, Alvarez-Martinez C, Hernandez-Lutzon MJ, Dumonteil E, et al. Highly discordant serology against *Trypanosoma cruzi* in central Veracruz, Mexico: role of the antigen used for diagnostic. *Parasit Vectors* 2015; 8: 466. doi: 10.1186/s13071-015-1072-2.
- Hernandez-Romano P, Camara-Contreras M, Bravo-Sarmiento E, Lopez-Balderas N. Prevalence of *Trypanosoma cruzi* antibodies in blood donors from Veracruz State, Mexico. *Transfusion* 2015; 55 (3): 647-56. doi: 10.1111/trf.12860.

15. Monteon V, Solis-Oviedo R, Lopez R, Hernandez O, Tellez CA. Low seroprevalence of *Trypanosoma cruzi* infection and chronic chagasic cardiomyopathy in a region with abundance of triatomine vectors in Yucatan Peninsula of Mexico. *Ann Parasitol* 2015; 61 (4): 263-7. doi: 10.17420/ap6104.17.
16. Escamilla-Guerrero G, Martinez-Gordillo MN, Riveron-Negrete L, Aguilar-Escobar DV, Bravo-Lindoro A, Cob-Sosa C, et al. *Trypanosoma cruzi*: seroprevalence detected in the blood bank of the Instituto Nacional de Pediatría, Mexico City, in the period 2004 through 2009. *Transfusion* 2012; 52 (3): 595-600. doi: 10.1111/j.1537-2995.2011.03322.x.
17. Secretaría de Salud Gobierno de Mexico Manual de Procedimientos para la Enfermedad de Chagas en México, 2019.
18. CENSIDA. CENSIDA 2019 [cited 2019 15-08-19]. Available from: <https://www.gob.mx/censida>.
19. OMS. Enfermedad de Chagas 2019 [updated 01-08-2019]. Available from: [https://www.who.int/topics/chagas\\_disease/es/](https://www.who.int/topics/chagas_disease/es/).
20. Eguez KE, Alonso-Padilla J, Teran C, Chipana Z, Garcia W, Torrico F, et al. Rapid diagnostic tests duo as alternative to conventional serological assays for conclusive Chagas disease diagnosis. *PLoS Negl Trop Dis* 2017; 11 (4): e0005501. doi: 10.1371/journal.pntd.0005501.
21. Ramos-Ligonio A, Ramírez-Sánchez ME, González-Hernández JC, Rosales-Encina JL, López-Monteón A. Prevalence of antibodies against *Trypanosoma cruzi* in blood bank donors from the IMSS General Hospital in Orizaba, Veracruz, México. *Salud Publica Mex* 2006; 48 (1): 13-21.
22. NORMA Oficial Mexicana NOM-253-SSA1-2012, (2016).
23. Guzman-Gomez D, Lopez-Monteon A, de la Soledad Lagunes-Castro M, Alvarez-Martinez C, Hernandez-Lutzon MJ, Dumonteil E, et al. Highly discordant serology against *Trypanosoma cruzi* in central Veracruz, Mexico: role of the antigen used for diagnostic. *Parasit Vectors* 2015; 8: 466. doi: 10.1186/s13071-015-1072-2.
24. Secretaría de Salud Gobierno de México Centro Nacional de Transfusión Sanguínea. Informes mensuales de ingresos y egresos de sangre y sus componentes y enfermedades transmisibles por transfusión, 2012.
25. Galvao LM, Chiari E, Macedo AM, Luquetti AO, Silva SA, Andrade AL. PCR assay for monitoring *Trypanosoma cruzi* parasitemia in childhood after specific chemotherapy. *J Clin Microbiol.* 2003; 41 (11): 5066-70. <https://doi.org/10.1128/JCM.41.11.5066-5070.2003>.
26. Velasco-Castrejon O, Valdespino JL, Tapia-Conyer R, Salvatierra B, Guzman-Bracho C, Magos C, et al. [Seroepidemiology of Chagas disease in Mexico]. *Salud Publica Mex* 1992; 34 (2): 186-96.
27. PAHO. Enfermedad de Chagas 2019 [updated 15-08-19]. Available from: [https://www.paho.org/hq/index.php?option=com\\_content&view=article&id=5856:2011-informacion-general-enfermedad-chagas&Itemid=40370&lang=es](https://www.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=article&id=5856:2011-informacion-general-enfermedad-chagas&Itemid=40370&lang=es).
28. CNTS. Donacion Altruista 2015 [updated 2015]. Available from: [https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/47749/Donaci\\_n\\_de\\_sangre.pdf](https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/47749/Donaci_n_de_sangre.pdf).
29. CNTS. Centro Nacional de la Transfusión Sanguínea 2019 [Available from: <https://www.gob.mx/cnts>].

[https://doi.org/10.24245/rev\\_hematol.v22i3.5819](https://doi.org/10.24245/rev_hematol.v22i3.5819)

## Concentraciones hormonales, hierro, hemoglobina, hematócrito y recuento corregido de reticulocitos en deportistas que entrenan a 2600 metros sobre el nivel del mar

### Hormonal, iron, hemoglobin, hematocrit levels and corrected reticulocyte count in athletes who train at 2600 meters above sea level.

Maritza Angarita-Merchán,<sup>1</sup> Milena R Buitrago-Jiménez,<sup>1</sup> Julieth J Jerez-Flechas,<sup>1</sup> Ángela J Tibatá-Molina,<sup>1</sup> Camilo Camargo-Puerto,<sup>1,2</sup> Shirley G Cruz-Rubio<sup>1</sup>

#### Resumen

**ANTECEDENTES:** El entrenamiento a medianas y altas alturas tiene un alto impacto en el desempeño del deportista debido a la exposición continua a la hipoxia, generando un proceso compensatorio por medio del aumento de la población eritroide.

**OBJETIVO:** Asociar la variable eritropoyetina con la concentración de hemoglobina, hematócrito, hierro, testosterona, hormona de crecimiento y el recuento de reticulocitos en deportistas que entrenan a una altura de 2600 metros sobre el nivel del mar.

**MATERIALES Y MÉTODOS:** Estudio cuantitativo y cuasi experimental con diseño *pre-test* y *post-test* de un solo grupo, efectuado en 2019 en deportistas de la categoría sub-15 de un equipo profesional de fútbol, por medio de un muestro no probabilístico por conveniencia a partir de los criterios de inclusión y exclusión.

**RESULTADOS:** Se incluyeron 23 sujetos. Las concentraciones hormonales, el hierro, la hemoglobina, el hematócrito y el recuento corregido de reticulocitos tuvieron un incremento estadísticamente significativo en la posintervención a partir del aumento proporcional de la eritropoyetina.

**CONCLUSIONES:** La eritropoyetina influye notablemente en la hemoglobina, glóbulos rojos, hierro, reticulocitos y demás hormonas, formando así un complejo sinérgico que junto con el entrenamiento en medianas alturas influye notablemente en la respuesta medular del deportista traducido a la resistencia, fuerza y velocidad del mismo.

**PALABRAS CLAVE:** Atletas; eritropoyetina; hierro; índices de eritrocitos; recuento de reticulocitos; testosterona.

#### Abstract

**BACKGROUND:** Training at medium and high altitudes has a high impact on the athlete's performance due to continuous exposure to hypoxia, generating a compensatory process through the increase in the erythroid population.

**OBJECTIVE:** To associate the variable erythropoietin with the concentration of hemoglobin, hematocrit, iron, testosterone, growth hormone and the reticulocyte count in athletes who train at a height of 2600 meters above sea level.

**MATERIALS AND METHODS:** Quantitative and quasi-experimental study with a pre-test and post-test design of a single group, carried out in 2019 in athletes of the sub-15

<sup>1</sup> Programa Bacteriología y Laboratorio clínico, Facultad Ciencias de la Salud, Universidad de Boyacá, Colombia.

<sup>2</sup> Corporación Deportiva Patriotas Fútbol Club, Boyacá, Colombia.

**Recibido:** 8 de junio 2021

**Aceptado:** 25 de octubre 2021

#### Correspondencia

Maritza Angarita Merchán  
mangarita@uniboyaca.edu.co

**Este artículo debe citarse como:** Angarita-Merchán M, Buitrago-Jiménez MR, Jerez-Flechas JJ, Tibatá-Molina AJ, Camargo-Puerto C, Cruz-Rubio SG. Concentraciones hormonales, hierro, hemoglobina, hematócrito y recuento corregido de reticulocitos en deportistas que entrenan a 2600 metros sobre el nivel del mar. Hematol Mex 2021; 22 (3): 135-142.

category of a professional soccer team, by means of a non-probabilistic sampling for convenience based on the inclusion and exclusion criteria.

**RESULTS:** Twenty-three subjects were included. Hormone concentrations, iron, hemoglobin, hematocrit and the corrected reticulocyte count had a statistically significant increase in the post-intervention from the proportional increase in erythropoietin.

**CONCLUSIONS:** Erythropoietin notably influences hemoglobin, red blood cells, iron, reticulocytes and other hormones, thus forming a synergistic complex that, together with training at medium heights, notably influences the athlete's spinal response, translated into resistance, strength and speed of the athlete.

**KEYWORDS:** Athletes; Erythropoietin; Iron; Erythrocyte indices; Reticulocyte count; Testosterone.

## ANTECEDENTES

El entrenamiento a medianas o altas alturas es de gran importancia debido a la exposición a hipoxia, que es generada por la disminución de la presión atmosférica que ocurre en estos sitios geográficos, causando cambios fisiológicos debido a la estimulación de los precursores eritroides, para que así se active la eritropoyesis, proceso que mejora la oxigenación tisular y disminuye la fatiga muscular.<sup>1</sup>

Este proceso requiere una regulación compleja, por lo que necesita la interacción entre diferentes células y hormonas, proceso que se realiza en la médula ósea,<sup>2</sup> lugar donde se producen y se maduran las células, encontrando en las últimas células para salida a circulación, los reticulocitos.<sup>3</sup> Por otro lado, es elemental mencionar las hormonas que intervienen en este proceso, encontrando principalmente la eritropoyetina, que actúa en la inhibición de apoptosis de los eritroblastos, lo que conlleva al incremento de la cantidad de glóbulos rojos, por tanto, en las concentraciones de hemoglobina y, por consiguiente, del hematócrito, lo que causa que haya mayor transporte de oxígeno.<sup>4</sup>

Asimismo, está la testosterona, hormona que genera fuerza, resistencia muscular y retención de nitrógeno, influyendo en la velocidad del deportista; también está la hormona de crecimiento que inhibe la glucosa y favorece el consumo de grasa generando mayor fuerza física y rendimiento deportivo.<sup>5</sup> Asimismo, la hematopoyesis necesita factores hematopoyéticos, linfopoyéticos y un aporte adecuado de minerales, como hierro, cobre y varias vitaminas, las más importantes son el ácido fólico, la vitamina B<sub>12</sub>, el ácido ascórbico y el hierro.<sup>6</sup>

El hierro es un elemento esencial para procesos fisiológicos del organismo, como el metabolismo y formación de hemoglobina y procesos inflamatorios locales y sistémicos;<sup>7</sup> la dieta normal de este mineral contiene aproximadamente 10 a 20 mg de hierro, de los que se absorben entre 1 y 2 mg/día.<sup>8</sup> Con todo lo anterior se demuestra que el ejercicio con estímulos naturales puede generar mejores resultados y de esta manera eliminar la utilización de dopantes.<sup>9</sup> El objetivo de este trabajo es asociar la variable eritropoyetina con la concentración de hemoglobina, hematócrito, hierro, testosterona, hormona de crecimiento y el recuento de reticulocitos en deportistas que

entrenan a una altura de 2600 metros sobre el nivel del mar.

## MATERIALES Y MÉTODOS

Estudio cuantitativo y cuasi experimental (diseño *pre-test-post-test* de un solo grupo), corte longitudinal y muestreo no probabilístico por conveniencia o intencional, constituido por deportistas de un Club Deportivo de Fútbol categoría sub-15, con entrenamiento semanal de 8 horas a una altura de 2600 metros sobre el nivel del mar (msnm), todos ellos del sexo masculino, que aceptaron la participación en el proyecto por medio del consentimiento y asentimiento informado. Asimismo, se excluyeron todos los participantes que hubieran sido transfundidos en los últimos tres meses, padecieran asma o enfermedad renal crónica, ser mujer y los que no aceptaran la participación en el estudio; este proyecto contó con el aval del comité de bioética de la Universidad de Boyacá memorando 034-2019, 035-2019 y 037-2019, 24 de mayo de 2019.

En el primer momento se socializó el estudio firmando el consentimiento y asentimiento libre e informado, posterior a esto, se realizó la primera toma de muestra por venopunción bajo estrictas normas de bioseguridad, durante el siguiente mes los deportistas realizaron un entrenamiento estricto tres veces a la semana y consumieron diariamente un suplemento dietario proporcionado por el estudio, que contenía 10 mg de hierro al día. Posterior al mes, se tomó la segunda muestra por venopunción bajo las mismas condiciones.

La eritropoyetina, la testosterona y la hormona de crecimiento se analizaron por medio de la técnica ELISA tipo sándwich,<sup>10</sup> derivado de un cuadro hemático automatizado se obtuvo el hematócrito, la hemoglobina y el recuento corregido de reticulocitos,<sup>11</sup> por su parte, la de-

terminación de la concentración sérica de hierro se realizó por espectrofotometría.

Los datos se registraron en el programa Excel versión 2013 y se analizaron por medio del programa estadístico SPSS versión 21.0; el análisis bivariado se obtuvo de la distribución de la normalidad de las variables numéricas evaluadas con la prueba Shapiro-Wilk,<sup>12</sup> atendiendo que la población fue menor a 50 participantes.

Para determinar la significación estadística según la normalidad de las variables analizadas se realizó estudio estadístico de Pearson y Spearman, para lo cual cada biomarcador tuvo un nivel de significación de  $p < 0.05$ .<sup>13</sup>

## RESULTADOS

Se incluyeron 23 deportistas con promedio de edad de 15 años, todos ellos estudiantes de básica secundaria, la procedencia era de diferentes departamentos de Colombia distribuida así: Valle del Cauca ( $n = 2$ ), Santander ( $n = 3$ ), Cundinamarca ( $n = 5$ ) y Boyacá ( $n = 13$ ). Las variables medidas en pre y posintervención fueron: hemoglobina, hematócrito, eritropoyetina, hierro sérico, recuento corregido de reticulocitos, mientras que se evaluaron las concentraciones hormonales de testosterona y hormona de crecimiento. **Cuadro 1**

En el análisis de las variables se evidencia un incremento significativo de las variables evaluadas posintervención (II) en comparación con la preintervención (I). A continuación, se presenta el análisis de las variables con mayor relevancia y significación en el estudio realizado.

La concentración de eritropoyetina posintervención tuvo incremento de 1.7 mU/mL. Asimismo, se incrementó el promedio del porcentaje de hematócrito posintervención de 1.84% entre la primera y la segunda intervención. En rela-

**Cuadro 1.** Características de las variables pre y posintervención

	Media	Desviación estándar	IC 95%	Mediana	Mínimo	Máximo
Hemoglobina I	16.54	0.78	16.20-16.88	16.60	15.10	17.70
Hemoglobina II	17.10	0.94	16.69-17.51	17.20	15.10	19.0
Hematócrito I	48.18	2.55	47.07-49.28	48.60	42.50	51.30
Hematócrito II	50.03	3.31	48.58-52.47	50.40	42.80	57.80
Eritropoyetina I	3.9	2.21	2.94-4.85	3.30	0.30	7.80
Eritropoyetina II	5.77	2.10	4.86-6.68	5.70	1.50	9.30
HC I	2.22	3.69	0.62-3.82	0.40	0.20	15.0
HC II	3.65	4.59	1.66-5.64	1.50	0.20	18.70
Testosterona I	0.45	0.10	0.41-0.49	0.43	0.27	0.76
Testosterona II	0.52	0.13	0.46-0.93	0.49	0.33	0.91
Hierro sérico I (µg/dL)	56.69	19.68	48.17-65.20	54.30	26.90	104.30
Hierro sérico II (µg/dL)	57.07	17.17	49.64-64.50	54.40	21.30	86.30
RRC I (%)	0.99	0.67	0.70-1.28	0.80	0.20	3.40
RRC II (%)	1.91	0.82	1.55-2.27	1.90	0.60	3.50

I: preintervención; II: posintervención; HC: hormona de crecimiento; IC95%: índice de confiabilidad.

ción con la hemoglobina también se evidenció incremento del 1.36% en comparación con la posintervención.

Por otro lado, se evidenció disminución del promedio del recuento RBC posintervención de aproximadamente 0.0483 millones/µL y, en consecuencia, la mediana de la variable RBC se convirtió en heterogénea con una variación de percentil 75 a percentil 50, respectivamente con una desviación estándar de 0. Asimismo, se observó incremento en la variable de reticulocitos corregidos del 0.9191%.

En cuanto a las hormonas evaluadas se observó aumento del promedio de la concentración de la hormona de crecimiento posintervención de 1.43 ng/mL. Se identificó incremento del promedio de la concentración de testosterona posintervención de 0.073 ng al día, asimismo, un comportamiento homogéneo de la población respecto a las medianas de concentración de la

testosterona expresada en los percentiles, sin desviación estándar notable. La distribución de la normalidad de las variables numéricas evaluadas se realizó con el estadístico Shapiro-Wilk como se muestra en el **Cuadro 2**, atendiendo a que la población fue menor de 50 participantes, donde se observa el valor estadístico de las variables, la estimación de los valores globales de

**Cuadro 2.** Prueba de normalidad

	Shapiro-Wilk		
	Estadístico	gl	Sig.
Hemoglobina II	0.944	23	0.215
Eritropoyetina II	0.972	23	0.738
Hormona de crecimiento II	0.755	23	0.000
Testosterona II	0.924	23	0.081
Hematócrito II	0.955	23	0.366
Reticulocitos II	0.965	23	0.562
Hierro II	0.957	23	0.413

la investigación<sup>14</sup> y la significación estadística, con valores de  $p > 0.05$ .

A partir de los resultados obtenidos, se determinó que respecto a las variables hemoglobina, eritropoyetina, testosterona y hematócrito pre y posintervención existe una distribución normal, por lo que se aplicó el estadístico de Pearson.

**Cuadro 3**

Sin embargo, para la hormona de crecimiento, que tuvo ausencia de normalidad, se realizó el estadístico de Spearman, como puede observarse en el **Cuadro 4**, por otra parte, la variable hierro sérico, aunque mostró aumento en el promedio, estadísticamente no fue significativa debido a que se mantuvo la concentración sérica en las muestras analizadas; de igual forma, el RRC tuvo una fluctuación de promedios; sin embargo, sin significación estadística. Lo obtenido anteriormente puede correlacionarse con el aporte dietario, la exposición a la hipoxia y el entrenamiento físico.

**DISCUSIÓN**

Los resultados obtenidos permiten evidenciar que con los estímulos anteriormente mencionados se incrementaron de forma estadísticamente significativa la concentración de hemoglobina y el porcentaje de hematócrito, lo que evidencia una mayor tasa de eritropoyesis y producción de hormonas,<sup>15</sup> que coincide con diferentes estudios. Respecto a la hemoglobina y al hematócrito, que aumentaron significativamente, es importante establecer que siguen manteniéndose dentro de la variabilidad biológica de un deportista de 15 años, tal como lo estableció Orrego,<sup>16</sup> que indican que los valores de estas variables no pueden ser mayores a 18 g/dL y a 50%, respectivamente, debido a que podría llegar a considerarse dopaje, lo que coincide con los resultados obtenidos, logrando un incremento sin llegar a exceder los límites establecidos.

Calero y colaboradores mencionan la importancia de los entrenamientos deportivos bajo una

**Cuadro 3.** Correlación de Pearson para variables con comportamiento normal

Correlaciones						
	Eritropoyetina II	Hemoglobina II	Testosterona II	Hematócrito II	Reticulocitos II	Hierro II
Correlación de Pearson	1	0.131	-0.037	0.265	0.133	0.124
Sig. (bilateral)		0.552	0.868	0.222	0.545	0.574
N		23	23	23	0.23	23

**Cuadro 4.** Correlación de Spearman para variable anormal

		Eritropoyetina II	Hormona de crecimiento II
Eritropoyetina	Coefficiente de correlación	1.000	0.021
	Sig. (bilateral)	0.0	0.925
	N	23	23
Hormona de crecimiento II	Coefficiente de correlación	0.021	1.000
	Sig. (bilateral)	0.925	
	N	23	23

condición de hipoxia, porque éstos mejoran diversos parámetros sanguíneos, en donde hay una producción endógena de eritropoyetina estimulando la hematopoyesis y sus precursores con el fin de aumentar la oxigenación de los tejidos;<sup>17</sup> es recomendable realizar entrenamientos más intensos a mayor altura para de esta forma aumentar la fuerza y la resistencia del deportista.<sup>3</sup>

A pesar de ello, Bernal y su grupo demostraron que la eritropoyetina no aumenta en los nativos en altura moderada por acción del equilibrio entre formación y destrucción de eritrocitos.<sup>18</sup> Asimismo, Castro y Edwards evaluaron el efecto de la testosterona en dos momentos, en el calentamiento y en la competencia, en donde se encontró aumento significativo de esta variable, influenciado indirectamente por la altura, relacionando la oxigenación de los tejidos con la generación de la energía y con la fuerza muscular.<sup>19</sup>

También se ha demostrado que los precursores eritroides influyen directamente en la producción de testosterona y hormona de crecimiento; por la regeneración ósea, muscular y la remodelación del sistema nervioso.<sup>20</sup> Estudios como el publicado por Orrego demuestran que el entrenamiento en resistencia produce adaptaciones a nivel sanguíneo y hormonal que se traducen en la resistencia del individuo, estas adaptaciones incluyen el aumento de la concentración plasmática y la hipertrofia e hiperplasia de la musculatura, lo que demuestra que un deportista tiene concentraciones eritroides y hormonales elevadas en comparación con las personas que no realizan ningún tipo de actividad física.<sup>15</sup>

Para esto, se correlaciona el aporte dietario, el cual incluía hierro y vitamina B<sub>12</sub>, con el incremento de la eritropoyesis, que se relaciona aumentando la perfusión sanguínea y el volumen de ésta, lo que genera un mejor transporte de oxígeno a los órganos y principalmente a

la musculatura, teniendo repercusiones en el rendimiento del deportista.<sup>21</sup>

De igual forma, un estudio realizado por Bernal y su grupo acerca de eritropoyetina en ciclistas con entrenamiento en diferente altura sobre el nivel del mar encontró que el comportamiento fisiológico en relación con la producción de glóbulos rojos en los deportistas no siempre aumenta debido al equilibrio que el individuo muestra entre la formación y destrucción de los eritrocitos.<sup>22</sup> Asimismo, la disminución del hierro sérico posiblemente ocurre por el consumo de este mineral para producción medular aumentando en la médula ósea, pero disminuyendo en la sangre para incrementar el porcentaje de los reticulocitos.

Acosta y su grupo afirman que un entrenamiento en condiciones de hipoxia en alta altitud estimula la adaptación del organismo en este ambiente, porque se incrementa la producción de hemoglobina y eritrocitos, mejorando la transferencia de oxígeno que es un determinante del volumen máximo de oxígeno (VO<sub>2</sub> máx) en atletas que residan en altitud moderada, con lo que se mejora el rendimiento deportivo; en relación con este estudio se evidenció que se coincide con esta afirmación debido a que la médula ósea recibe estímulos y señales para interactuar con los precursores eritroides, con la biodisponibilidad de hierro, vitamina B<sub>12</sub> y ácido fólico que son proporcionados por el aporte dietario; sin embargo, en los deportistas se obtuvo un resultado significativo en la producción de reticulocitos siendo la población inmadura de los glóbulos rojos que están destinados al reemplazo de la senescencia de los eritrocitos que están en circulación y de esta manera oxigenar eficazmente los tejidos y la sangre.<sup>23</sup>

Asimismo, Zubieta-Calleja y su grupo<sup>24</sup> demostraron que la respuesta hematológica es consistente y la concentración de glóbulos rojos y reticulocitos está directamente relacionada

con la adaptación a la altura y la nutrición por parte del individuo para tener las concentraciones suficientes de minerales y así poder generar una eritropoyesis eficaz y suficiente, además, evidenciaron que el estímulo hipóxico para la hiperactividad de la eritropoyesis no tuvo un efecto apreciable en el volumen total de glóbulos rojos hasta después de al menos tres semanas de exposición a la altura, como ocurrió en este estudio con 30 días de suplemento dietario, exposición a altura mediana (2600 msnm) y un entrenamiento físico que garantizará su rendimiento físico y aeróbico en competencia.<sup>25</sup>

En los analitos hemáticos evaluados, que incluyeron eritropoyetina, hemoglobina y hematócrito se evidenció un aumento significativo respecto a la preintervención, demostrado a partir de la comparación de los promedios de los datos obtenidos; asimismo, se observa que cada deportista tuvo un incremento leve, moderado o alto en su determinación, describiendo así la capacidad de respuesta a la altura por parte del organismo de cada sujeto, lo que infiere una estrecha relación directamente proporcional entre dichas variables.

Por otro lado, con los datos obtenidos posintervención se determinó que la variable RBC disminuyó, mientras que hubo un aumento significativo en el recuento de reticulocitos corregidos, así como aumento de hierro sérico en la circulación, lo que favoreció la biodisponibilidad de este mineral que, en consecuencia, genera un incremento de la población de reticulocitos en sangre periférica para que en circulación terminen de madurar y así tener mayor masa globular, capacidad de oxigenación tisular eficaz y oportuna por medio de un método de compensación entre la senescencia de masa eritroide y la producción de los mismos.

Seguidamente, en la estadística obtenida, se demuestra que no existe correlación lineal entre las

variables analizadas (testosterona y hormona de crecimiento), demostrando que ninguna depende de la otra para su incremento; sin embargo, se ha evidenciado que el proceso de adaptación a la altitud influye directamente en el proceso de oxigenación tisular, además de la producción hormonal, que en este caso se verá reflejado específicamente en las variables medidas.

Por lo anterior se concluye que la eritropoyetina, la hemoglobina, los glóbulos rojos, el hierro, los reticulocitos y las hormonas actúan como un complejo sinérgico junto con el aporte dietario influyendo directamente en el proceso compensatorio de los precursores hematopoyéticos requiriendo hierro y vitaminas como un componente indispensable para la generación de células sanguíneas haciendo que el entrenamiento en altura se refleje en cambios morfológicos y fisiológicos de aclimatación y adaptación a la altura a mediano y largo plazo; asimismo, la activación de la eritropoyesis es un proceso multifactorial que se evidencia con el incremento de la masa globular circulante.

Por último, se considera que existe asociación entre las variables medidas debido a la significación estadística y el incremento en los precursores eritroides a partir de la hipoxia generada fisiológicamente al exponerse a una altura de 2600 m.s.n.m. que influye directamente en el proceso de hematopoyesis, generando respuesta de la médula ósea con un proceso de compensación ya que ésta se afecta por la dificultad de los glóbulos rojos para captar el oxígeno a estas alturas y, en consecuencia, se aumenta la producción de hemoglobina y reticulocitos para así mejorar la transferencia de oxígeno, lo que se refleja en el rendimiento deportivo.

## REFERENCIAS

1. Vargas OC. Exercise and training at altitudes: Physiological effects and protocols. *Rev Ciencia Salud* 2014; 12: 111-126.

2. Domínguez MD, Ramírez H, Rodríguez JC. Células madres hematopoyéticas: origen, diferenciación y función. *Rev Med Uv* 2015.
3. González A. Sangre y hematopoyesis. *Rev Histol y Biol Cel* 2012; 168-201.
4. Peralta MA, Zanguña LF, Cruz SG. Niveles de eritropoyetina y reticulocitos en residentes de bajas alturas migrantes a medianas altura. *Rev Universidad Ind Santander Salud* 2017; 49: 35-39.
5. Voss S, Robinson N, Alsayrafi M, Bourdon CP, et al. The effect of a period of intense exercise on the marker approach to detect growth hormone doping in sports. *Drug Test Anal* 2014; 6: 82-86. doi: 10.1002/dta.1666.
6. Randa HD, Laurence LB. *Farmacología de la hematopoyesis*. 2ª ed. capítulo 2. McGraw-Hill, 2015; 26-46.
7. Pereira M, Chen TD, Buang N, Olona A, et al. Acute iron deprivation reprograms human macrophage metabolism and reduces inflammation in vivo. *Cell Rep* 2019; 28: 498-511. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2019.06.039>.
8. Sermini CG, Acevedo MJ, Arrendo M. Biomarkers of metabolism and iron nutrition. *Rev Peru Med Exp Salud Pública* 2017; 34: 690-698.
9. Jiménez J. Motivos por los cuales los deportistas utilizan el doping en el deporte: Análisis cualitativo desde la perspectiva de deportistas, dirigentes y entrenadores deportivos costarricenses. *Rev Uni Costa Rica* 2015; 8-20.
10. Laudo C, Puigdevall V, Del Río M, Velasco A. Hormonas utilizadas como agentes ergonogénicos: Situación actual del problema. *Anales Sistema Sanitario Navarra* 2006; 29.
11. Huerta J, Cella E. Hematología práctica: Interpretación del hemograma y las pruebas de coagulación. *Actualización en Pediatría* 2018; 2.
12. Romero M. Pruebas de bondad de ajuste a una distribución normal. *Rev Enfermería del Trabajo* 2016; 6.
13. Fernández P, Díaz P. Significancia estadística y relevancia clínica. *Unidad de Epidemiología clínica y Bioestadística* 2011; 8.
14. Oré J. ¿Qué significan los grados de libertad? *Rev Peruana Epidemiol* 2013; 17.
15. Trompetero A, Mejía E, Serrato W, Landinés M, Rojas M. Comportamiento de la concentración de hemoglobina, el hematocrito y la saturación de oxígeno en una población universitaria en Colombia a diferentes alturas. *Nutr Hosp* 2015; 32 (5). <https://dx.doi.org/10.3305/nh.2015.32.5.9711>.
16. Orrego ML, Lucía DM, Londoño O. Valores de hematocrito y de hemoglobina en deportistas evaluados en Instituto de Deportes de Medellín (Colombia). *Acta Médica Colomb* 2007; 32 (4).
17. Calero S, Caizaluisa R, Morales F, Vera A, Moposita F. Efectos de la hipoxia en atletas paralímpicos con entrenamiento escalonado en la altura. *Rev Cuba Invest Biomedic* 2017; 36 (1).
18. Bernal-García M, Cruz-Rubio S. Interacción fisiológica de la hormona eritropoyetina, relacionada con el ejercicio físico en altitud moderada y alta. *Rev Investig en Salud Univ Boyacá* 2014; 1 (1): 73.
19. Castro KV, Edwards DA. Before, during, and after: how phases of competition differentially affect testosterone, cortisol, and estradiol levels in women athletes. *Adaptive Human Behavior Physiol* 2016; 2 (1): 11-25.
20. Garvican L, Halliday L, Abbis C, Saunders P, Gore C. Altitude exposure at 1800 m increases haemoglobin mass in distance runners. *Rev Sports Science Med* 2015; 14 (2).
21. Lee E, Fragala M, Kavouras S, Queen R, Pryor J, Casa D. Biomarkers in sports and exercise: tracking health, performance, and recovery in athletes. *Rev Strength Cond* 2017; 10: 2920-293.
22. Bernal MI, Cruz SG. Eritropoyetina en ciclistas con entrenamiento en diferente altura sobre el nivel del mar. *Mov Científico* 2016; 10 (1): 8-18.
23. Acosta MR, Pérez JL, Melgarejo VM, Losada E. Cambios hematológicos en atletas que entrenan en alta altitud y residen en altitud moderada. *Salud Hist Sanid* 2017; 12 (2): 17-27.
24. Zubieta-Calleja GR, Zubieta-Castillo G, Zubieta-Calleja L. Inadequate treatment of excessive erythrocytosis/Tratamiento inadecuado en la eritrocitosis excesiva. *Acta andin* 1995; 4 (2): 123-6.
25. Correa JF, Rodríguez DF, Correa JC. Comportamiento de índices fisiológicos en un grupo de estudiantes de la Universidad Nacional de Colombia sede Bogotá, expuestos de 2600 a 3800 msnm en el páramo de Sumapaz durante un día. *Estudio observacional. Arch Med* 2015; 15 (1): 85-94.

[https://doi.org/10.24245/rev\\_hematol.v22i3.5753](https://doi.org/10.24245/rev_hematol.v22i3.5753)

## *Aliis vivere*: 25 años de consulta privada de Hematología

### *Aliis vivere*: 25 years of private Hematology practice.

Sergio Arturo Sánchez-Guerrero

#### Resumen

**ANTECEDENTES:** Consideraba mi consulta privada inviable para la docencia e investigación. ¡Craso error!

**OBJETIVOS:** Revisar los expedientes de mis pacientes atendidos estos 25 años para saber qué enfermedades atiendo en mi consulta y analizarlas desde el punto de vista médico y ético-social.

**MATERIALES Y MÉTODOS:** Análisis retrospectivo de expedientes en el que se recabaron los siguientes datos: sexo y edad de los pacientes, diagnóstico, exámenes de laboratorio y tratamiento. Los pacientes se estratificaron en 3 grupos: anemias, coagulopatías y neoplasias malignas.

**RESULTADOS:** Se incluyeron 664 expedientes. El 60% de los pacientes eran mujeres. Respecto a las enfermedades, un 46% fueron anemias, el 26% coagulopatías, el 16% neoplasias hematológicas y un 12% padecimientos no hematológicos. La anemia más común fue microcítica e hipocrómica, seguida por la normocítica-normocrómica y, finalmente, la macrocítica. Respecto a las coagulopatías, predominó la trombocitopenia autoinmunitaria, seguida de la trombosis hereditaria y la diátesis hemorrágica. En cuanto a las neoplasias malignas, las más comunes fueron: linfomas, mielodisplasia, leucemia linfocítica crónica y mieloma múltiple. Éste fue el grupo de pacientes de mayor edad y quienes más emigraron hacia una institución pública.

**CONCLUSIONES:** La anemia ferropriva es un problema de salud aun en las clases sociales media y alta. Algunas instituciones favorecen a las neoplasias en sus planes de estudio si bien, éstas no serán el principal motivo de consulta para el hematólogo. Un alto porcentaje de pacientes con neoplasias no puede costear su tratamiento.

**PALABRAS CLAVE:** Anemias, coagulopatías, neoplasias, enfermedades hematológicas.

#### Abstract

**BACKGROUND:** I thought my private practice was useless for research and teaching purposes. What a bias!

**OBJECTIVE:** To review the records of patients seen the last 25 years to know what hematologic diseases I have seen assessing them from the medical, social and ethical perspectives.

**MATERIALS AND METHODS:** A retrospective analysis of clinical charts focusing on: patients' age and gender, diagnosis, lab testing and therapies. There were three main disease categories: anemia, coagulopathy and neoplasia.

**RESULTS:** There were included 664 records. Sixty percent of patients were females. Forty-six percent had anemia, 26% had coagulopathy, 16% had neoplasia and 12% came for non-hematologic diseases. The most common anemia was microcytic-hypochromic followed by the normocytic-normochromic anemia and, lastly, macrocytic. Regarding coagulopathies, the main cause was autoimmune thrombocytopenia followed by inherited thrombosis and hemorrhagic diathesis. In terms of neoplasms, the most frequently seen were: lymphomas, myelodysplasia, chronic lymphocytic leukemia and

Hospital Médica Sur, Ciudad de México.

**Recibido:** 24 de mayo 2021

**Aceptado:** 25 de octubre 2021

#### Correspondencia

Sergio Arturo Sánchez-Guerrero  
sasanche@prodigy.net.mx

**Este artículo debe citarse como:** Sánchez-Guerrero SA. *Aliis vivere*: 25 años de consulta privada de Hematología. Hematol Mex 2021; 22 (3): 143-154.

multiple myeloma. This latter disease category included the eldest population as well as those patients most commonly seeking attention in public hospitals.

**CONCLUSIONS:** Iron-deficiency anemia is a health problem even among wealthy people. Hematologic malignancies are not the most common cause of consultation for the general hematologist and many patients cannot afford the high costs of anti-neoplastic therapies.

**KEYWORDS:** Anemia, coagulopathy, neoplasia, hematologic diseases.

## ANTECEDENTES

Es bien conocido que, en México, existe muy escasa información estadística respecto a las diversas enfermedades hematológicas. Recientemente se han hecho algunos esfuerzos para registrarlas, pero más dentro del rubro de las neoplasias hematológicas que de las enfermedades benignas.<sup>1,2,3</sup> Ahora bien, si el origen de esta información proviene de la consulta privada de los especialistas en Hematología, resulta prácticamente imposible conocerla.

No obstante todas estas limitaciones, sabemos que las enfermedades hematológicas se consideran un problema de salud pública tanto por su frecuencia como por la repercusión socioeconómica de las mismas en todo el mundo y, en este sentido, México no es la excepción.<sup>4,5</sup>

Asimismo, es incuestionable reconocer el avance que se ha logrado en el diagnóstico, el conocimiento de la fisiopatología y el tratamiento de las diversas enfermedades hematológicas durante los últimos 25 años, particularmente, en los conceptos moleculares, citogenéticos, inmunofenotípicos y terapéuticos que incluyen: las terapias blanco, las terapias biológicas (como la inmunoterapia), lo que ha redundado en la mejoría en las expectativas de vida, así como en la calidad de vida de nuestros pacientes.

La mayor limitación que tenemos en nuestro país para ofrecer todos estos tratamientos innovadores es, definitivamente, el factor económico ya que la mitad de nuestra población se encuentra inmersa en la pobreza y el PIB *per capita* es de USD 9946 anuales según datos del INEGI para el año 2019. Adicionalmente, el costo de los esquemas terapéuticos contra las neoplasias hematológicas resulta exorbitante, lo que limita el acceso para muchos de nuestros pacientes atendidos en instituciones públicas y privadas.<sup>6</sup>

Con motivo del XXV aniversario del inicio de las actividades profesionales como hematólogo de pacientes adultos en mi consultorio privado, decidí realizar esta retrospectiva para conocer qué tipo de enfermedades he venido atendiendo a lo largo de este tiempo y, además, evaluar los resultados desde el punto de vista médico, académico, social y ético. Ésta fue la manera como eliminé mi propio sesgo con la práctica privada de la Hematología puesto que, al inicio de estas actividades, tuve la idea de que la medicina privada sería, simplemente, complementaria y secundaria a mi práctica institucional.

Los resultados que en este trabajo expongo me hacen modificar esta apreciación preliminar y corregirla toda vez que ha resultado muy satisfactorio para mí comprobar la ayuda y el servicio que, como médico, puede proporcionarse a la

población de pacientes que acuden al consultorio particular. Asimismo, ver la evolución y el progreso científico de la Hematología; aprender de los casos complejos e interesantes que son todo un reto académico y asistencial; tener la satisfacción de ver algunos trabajos que ha sido posible publicar en las revistas de alto impacto científico y ser objeto de la confianza y de la amistad perdurable de los pacientes y de sus familiares.

Por último, es menester destacar el efecto de la pandemia de COVID-19 que estamos viviendo desde que inició en China en diciembre de 2019<sup>7</sup> y que arribó a México en marzo de 2020, no solo en los pacientes que padecieron la enfermedad sino, también, en los ajustes terapéuticos de otros pacientes quienes, aun sin padecer COVID-19, requerían el tratamiento de sus enfermedades hematológicas, así como su seguimiento a través de la consulta externa, por lo que hubo necesidad de recurrir, en algunos casos, a la telemedicina.

## MATERIALES Y MÉTODOS

Análisis retrospectivo de los expedientes clínicos de pacientes que han acudido a mi consulta en los últimos 25 años. Para este fin, recabé los siguientes datos: sexo, edad, diagnóstico y exámenes de laboratorio que permitieron estratificar a los pacientes en los tres grandes grupos de enfermedades hematológicas: anemias, neoplasias malignas y coagulopatías.

Los pacientes con anemia se diagnosticaron y clasificaron de acuerdo con los siguientes parámetros: hemoglobina y hematócrito (Hb/Ht), volumen globular medio (VGM), hemoglobina corpuscular media (HCM), cuenta de reticulocitos, frotis sanguíneo, patrón de hierro sérico, ferritina sérica, concentraciones de folatos y vitamina B<sub>12</sub> en suero, así como la prueba de Coombs directo.

Los pacientes con neoplasias malignas se diagnosticaron y clasificaron de acuerdo con los siguientes parámetros: cuenta de leucocitos en sangre, revisión del frotis sanguíneo, inmunofenotipo, aspirado y biopsia de médula ósea, inmunohistoquímica, citogenética y pruebas moleculares.

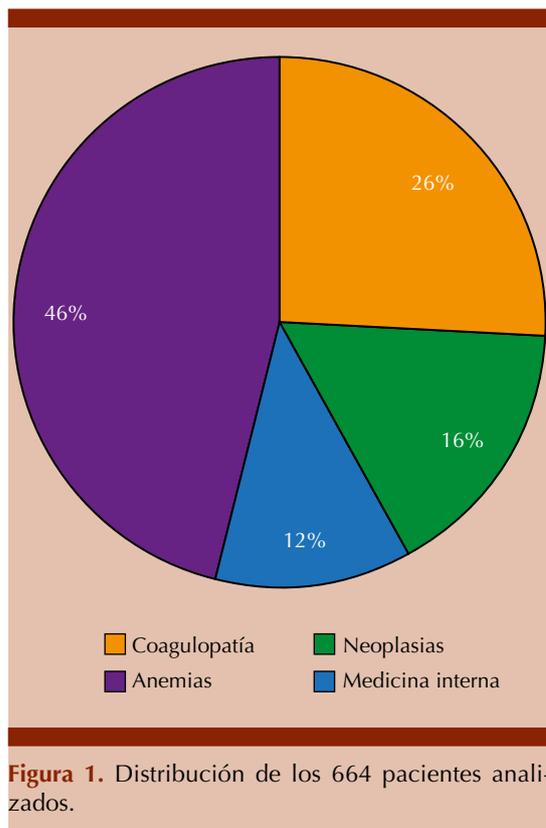
Los pacientes con coagulopatía se diagnosticaron y clasificaron de acuerdo con los siguientes parámetros: cuenta plaquetaria, revisión del frotis sanguíneo, tiempos de protrombina (TP), tromboplastina parcial (TTPa), trombina (TT) y tiempo de sangrado (TS), cuantificación de los factores de la coagulación, agregometría plaquetaria y pruebas moleculares.

Para fines de este análisis se excluyeron los pacientes que únicamente atendí durante su etapa de internamiento y ya no acudieron a la consulta externa. Asimismo, para el análisis de los pacientes con neoplasias malignas fue necesario que tuvieran, al menos, la consulta inicial más una consulta de seguimiento. En este mismo grupo de pacientes, la supervivencia global se consideró desde el momento del diagnóstico hasta su fallecimiento o, bien, hasta la fecha de su última consulta de seguimiento.

El análisis estadístico se expresa en promedios, rangos y porcentajes.

## RESULTADOS

Se incluyeron 664 expedientes, de los que un 60% correspondió al sexo femenino. Por otro lado, del total de pacientes atendidos, el 46% tuvo un diagnóstico de anemia, un 26% manifestó alguna coagulopatía, un 16% una neoplasia hematológica y un 12% buscó atención por algún padecimiento propio de la Medicina interna y no por un problema hematológico *per se*, tal y como puede apreciarse en la **Figura 1**.



**Figura 1.** Distribución de los 664 pacientes analizados.

### Anemia

Con respecto a los 248 pacientes con anemia analizados y cuya edad promedio fue de 51.8 años, un 50% de ellos tuvo anemia microcítica e hipocrómica; el segundo lugar lo ocupó la anemia normocítica-normocrómica con un 30%, mientras que la anemia macrocítica ocurrió en el 10% de los pacientes con anemia. Hubo un 10% cuyo tipo de anemia no pudo determinarse con certeza, más frecuentemente porque los pacientes no se realizaron los exámenes indicados y no regresaron a la consulta. **Figura 2**

Entrando en detalle, la principal causa de anemia microcítica-hipocrómica resultó ser la deficiencia de hierro con una frecuencia del 89% (de 110 expedientes analizados); la  $\beta$ -talasemia ocupó el segundo sitio, pero con un 6.4% de los casos y

la esferocitosis hereditaria ocupó el tercer lugar con una frecuencia del 1.8% del total de casos analizados. **Cuadro 1**

Más aún, la causa de la deficiencia de hierro fue la hemorragia uterina disfuncional en un 45% de los 89 casos revisados, seguida por la miomatosis uterina en el 18%; la hemorragia del tubo digestivo bajo ocurrió en el 14.6% de los casos, mientras que la hemorragia del tubo digestivo alto representó el 9% de los casos y, finalmente, el antecedente de un *bypass* gastro-yeyunal explicó la ferropenia en el 5.6% de los pacientes.

En relación con los pacientes con anemia normocítica-normocrómica y de los cuales se analizaron 46 expedientes, la principal causa fue la existencia de un tumor maligno en el 39% de los casos; la siguiente causa fue la hemorragia en un 15.2% de pacientes; en tercer lugar, la hemólisis en un 6.5%, seguida por la insuficiencia renal crónica terminal y el hiperesplenismo con un 4.3% de los casos cada uno. Por último, las causas misceláneas (como el consumo de fármacos y la anemia multifactorial) ocurrieron en el 6.5% de los pacientes.

En cuanto a la anemia macrocítica, de 24 expedientes analizados, un 37.5% de los casos obedecieron a la existencia de anemia perniciosa; de igual manera, otro 37.5% de los pacientes tuvo causas misceláneas, mientras que el 25% de los pacientes tuvo una anemia hemolítica como causa. **Cuadro 1**

### Coagulopatía

En cuanto al análisis del grupo de pacientes con coagulopatía y cuya edad promedio fue de 47.7 años, la distribución, en 138 casos revisados, fue la siguiente: la trombocitopenia ocurrió en 68 pacientes (49.3%), seguida por la trombosis en 39 casos (28.3%), la hemorragia fue el motivo

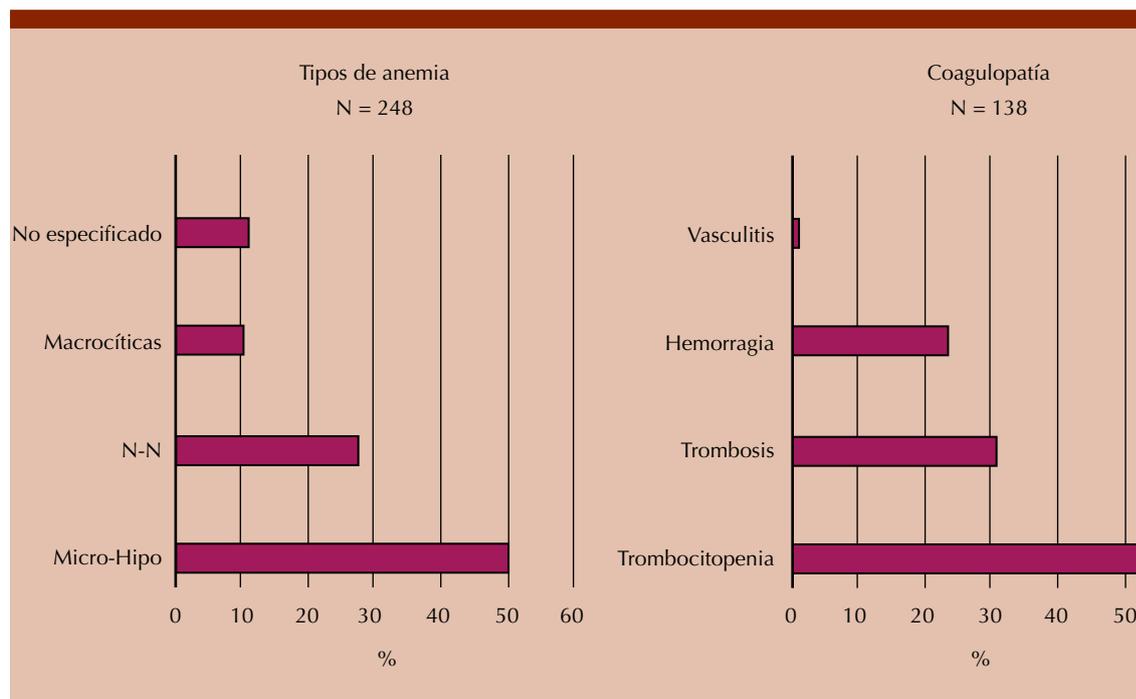
**Cuadro 1.** Origen de las anemias

Origen de las anemias (1)	
<b>Microcítica e hipocrómica (n = 110)</b>	<b>Causas de anemia ferropriva (n = 89)</b>
Ferropriva 89%	Hemorragia uterina disfuncional 45%
β-talasemia 6.4%	Miomatosis uterina 18%
Esferocitosis hereditaria 1.8%	STDB 14.6%
	STDA 9%
	Bypass gastroyeyunal 5.6%
Origen de las anemias (2)	
<b>Anemia normocítica-normocrómica (n = 46)</b>	<b>Anemia macrocítica (n = 24)</b>
Ca 39%	Perniciosa 37.5%
Hemorragia 15.2%	Misceláneos 37.5%
Hemólisis 6.5%	Hemolítica 25%
Insuficiencia renal crónica terminal 4.3%	
Hiperesplenismo 4.3%	
Misceláneos (fármacos, multifactoriales) 6.5%	

de la consulta en 30 pacientes (21.7%) y solo un paciente acudió por vasculitis (0.7%). **Figura 2**

Ahora bien, como causa de la trombocitopenia, el primer lugar lo ocupó la trombocitopenia

inmunitaria primaria con un 32.3% de casos, seguida por el hiperesplenismo en un 17.6%; en tercer sitio se manifestó la pseudotrombocitopenia con un 13.2% de casos. Los fármacos (8.8%), el embarazo (4.4%), el alcoholismo



**Figura 2.** Clasificación de las anemias y coagulopatías revisadas.

(4.4%) y la virosis (2.9%) fueron las otras causas identificadas de trombocitopenia en este grupo de pacientes. **Cuadro 2**

En el rubro de pacientes con trombosis, las causas identificadas más comúnmente fueron las siguientes: mutación del FV Leiden en el 35.9%; los anticuerpos antifosfolipídicos en el 20.5%; la deficiencia de proteína C en el 15.4%; la mutación G20210A del gen de la protrombina en el 10.2%. Finalmente, las deficiencias de la antitrombina III y la deficiencia de la proteína S ocurrieron en el 7.7% de los casos cada una.

Por último, los pacientes que manifestaban hemorragias tuvieron la siguiente distribución: un 33.3% de los casos obedeció a púrpura senil; la disfunción plaquetaria ocurrió en el 23.3% de los casos; las hemorragias por la ingesta de salicilatos o antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) representaron el 13.3%; la deficiencia de factores de la coagulación el 6.6% y, finalmente, un caso (3.3%) fue diagnosticado como hemofilia adquirida al encontrarse inhibidores contra el FVIIIc. Previamente había mencionado el caso

de púrpura por vasculitis autoinmunitaria (0.7% de los pacientes con coagulopatía). **Cuadro 2**

**Neoplasias**

En cuanto a los pacientes con neoplasias hematológicas, se analizaron 97 expedientes, de los que la mayor proporción correspondió a los linfomas con 21 casos (26%), seguidos por los síndromes mielodisplásicos con 19 pacientes (24%); la leucemia linfocítica crónica con 18 casos (22%); el mieloma múltiple con 11 casos (14%); la leucemia mieloide aguda con 6 pacientes (7%) y la leucemia granulocítica crónica con 5 pacientes (6%), los cuales se detallarán más adelante. Una menor proporción de pacientes que acudieron a consulta durante estos 25 años fueron diagnosticados como causas misceláneas e incluyeron: policitemia vera, trombocitemia esencial, amiloidosis primaria, gammopatía monoclonal de significado incierto (MGUS), micosis fungoides, leucemia linfoblástica aguda, leucemia de células peludas, macroglobulinemia de Waldenström, plasmocitoma, enfermedad de Castleman asociado con el HHV-8, histiocitosis, mielofibrosis y leucemia prolinfocítica de estirpe

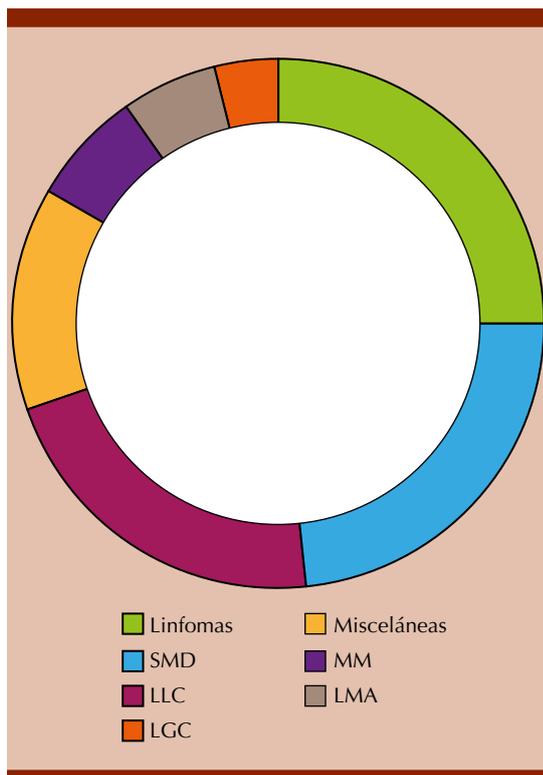
**Cuadro 2.** Origen de las coagulopatías

Origen de las coagulopatías (n = 138)	
Trombocitopenia (n = 68)	Trombosis (n = 39)
TIP 32.3%	Factor V Leiden 35.9%
Hiperesplenismo 17.6%	Anticuerpos antifosfolipídicos 20.5%
Pseudotrombocitopenia 13.2%	Deficiencia de proteína C 15.4%
Fármacos 8.8%	Mutación G20210A Protrombina 10.2%
Embarazo 4.4%	Deficiencia de AT III 7.7%
Alcoholismo 4.4%	Deficiencia de proteína S 7.7%
Virosis 2.9%	
Origen de las coagulopatías (2)	
Hemorragias (n = 30)	Otras causas
Vascular/senil 33.3%	Vasculitis (n = 1) 0.7%
Disfunción plaquetaria 23.3%	
AAS/AINEs 13.3%	
Deficiencia de factores de la coagulación 6.6%	
Hemofilia adquirida 3.3%	

T. El promedio de edad de este grupo de pacientes con neoplasias hematológicas malignas fue de 60.8 años. **Figura 3**

### Linfomas

La edad promedio del grupo de pacientes con linfomas fue de 58 años con intervalo de 18 a 76 años de edad. La distribución por géneros reveló que un 29% eran mujeres. Con respecto al promedio de meses de supervivencia global, éste fue de 41, con límites de 1 a 116 meses. Con respecto a las variedades de linfoma, se clasificaron en: linfoma no Hodgkin de estirpe B, 15/21 pacientes; linfoma de Hodgkin: 4/21 pacientes y linfoma no Hodgkin de estirpe T: 2/21 pacientes.



**Figura 3.** Tipos de neoplasias malignas. SMD: síndrome mielodisplásico; LLC: leucemia linfocítica crónica; LGC: leucemia granulocítica crónica; MM: mieloma múltiple; LMA: leucemia mielóide aguda.

Al analizar el rubro de los pacientes con linfomas del estirpe B, las variedades histopatológicas ocurrieron de la siguiente manera: linfoma difuso de células grandes (LDCGB): 4/15 pacientes; de la misma forma, 4/15 pacientes tuvieron un linfoma de la zona marginal; el linfoma folicular ocurrió en 3/15 pacientes; 2 de 15 pacientes tuvieron un linfoma tipo Burkitt; mientras que solo un paciente tuvo linfoma del manto y otro más linfoma linfoplasmacítico.

En cuanto al estadio clínico, un 19% de pacientes se diagnosticó cuando el estadio clínico era I; un 9% con estadio clínico II; la mayoría de los pacientes (33%) tenía ya un estadio clínico III y un 29% correspondió a un estadio clínico IV. Hubo un paciente (5%) cuyo linfoma fue primario de la médula ósea. Con respecto a la existencia de síntomas B, éstos se encontraron en un 38% de los casos. Por último, un paciente (5%) manifestó enfermedad voluminosa.

Respecto a las respuestas al tratamiento, 10 de 21 pacientes lograron una respuesta completa, mientras que 2 pacientes lograron una respuesta parcial. Por otro lado, 3/21 pacientes tuvieron recaída. Cabe mencionar que 4/21 pacientes persisten con enfermedad activa, particularmente, aquéllos con linfoma folicular. De los 21 pacientes 4 fallecieron durante estos 25 años censados y 5/21 pacientes tuvieron que continuar su manejo en alguna institución pública ya sea porque no contaban con un seguro de gastos médicos mayores o, bien, porque se hubiera llegado al límite de la cobertura del mismo.

Abundando más sobre el tratamiento, los esquemas terapéuticos prescritos fueron diversos; entre ellos destacaron los siguientes, ya sea en combinación o como monoterapia: ABVD (n = 5); rituximab (n = 5); dexametasona (n = 3). Con 2 pacientes cada uno de los diferentes esquemas: R-CHOP, radioterapia, obinutuzumab, Hiper C-VAD, bendamustina, clorambucil y CHOEP.

Finalmente, con un paciente, cada uno de los siguientes esquemas: R-EPOCH, MACOP-B, prednisona y ciclofosfamida. Un paciente (con linfoma de células del manto) se sometió, primero, a un autotrasplante de células progenitoras hematopoyéticas; sin embargo, debido a una recaída, fue tratado con un alotrasplante de donador vivo no emparentado, con lo que logró su curación.

### Mielodisplasia

En el grupo de pacientes con mielodisplasia, hubo 19 pacientes cuya edad promedio fue de 72 años al diagnóstico (límites: 43-95). Siete eran del sexo femenino. La supervivencia global censada fue de 27 meses (intervalo: 1 a 101 meses). Siete de estos 19 pacientes lograron la remisión de la enfermedad. Diez pacientes permanecen vivos, mientras que 4 ya fallecieron y de los 5 restantes se desconoce si están o no vivos porque abandonaron su seguimiento en la consulta.

Hablando de los diferentes tipos de mielodisplasia, la frecuencia fue como sigue: 5 de 19 pacientes tuvieron anemia resistente; 3/19 anemia resistente con exceso de blastos; con un paciente, cada una de las siguientes variedades: citopenia resistente con displasia multilineal, mielodisplásico/mieloproliferativo (SMD/SMP), síndrome mielodisplásico/NOS, síndrome mielodisplásico hipoplásico. Finalmente, siete pacientes se clasificaron como portadores, llanamente, de un síndrome mielodisplásico. En cuanto al estudio citogenético, 5 de 18 pacientes tuvieron un cariotipo complejo.

Cabe destacar que 10/19 pacientes requirieron el apoyo transfusional con concentrados eritrocitarios y 6/19 requirieron plaquetoféresis. En cuanto al tratamiento, 9 pacientes fueron tratados con 5-azacitidina; 4 pacientes con mesterolona; otros 4 pacientes con talidomida; 3 con lenalidomida; 4 pacientes recibieron

estimulantes eritropoyéticos (2 eritropoyetina y otros 2 darbopoyetina); 2 pacientes, filgrastim; mientras que un paciente recibió, cada uno, los diversos fármacos siguientes: Ara-C más daunorubicina (esquema 7+3), danazol, hidroxiurea, eltrombopag y ara-C subcutáneo.

### Leucemia linfocítica crónica

Este grupo de pacientes constó de 18 pacientes cuya edad promedio fue de 65 (límites: 44 a 87 años) y con proporción de 9 mujeres y 9 hombres. La supervivencia global promedio fue de 85 meses (límites: 4 a 420 meses). Han fallecido 2 de los 18 pacientes y 8 pacientes acudieron a consulta para escuchar una segunda opinión de mi parte.

En cuanto al estadio clínico, 10 pacientes se catalogaron como Rai 0; otros 5 pacientes (31%) como Rai I y solo un paciente como Rai IV. La cantidad promedio de linfocitos absolutos fue de 41,000/ $\mu$ L. Respecto al manejo terapéutico, éste consistió en observación y vigilancia en 9 pacientes, tratamiento con clorambucil en 5 pacientes; la fludarabina la recibieron otros 5 pacientes, ciclofosfamida en 2 y un paciente recibió obinutuzumab. Observarán ustedes que el porcentaje rebasa el 100% puesto que, a lo largo de su evolución, el tratamiento pudo haberse modificado y algunos pacientes requirieron esquemas combinados de terapia farmacológica o inmunoterapia.

### Mieloma múltiple

Este grupo de pacientes constó de 11 expedientes clínicos evaluados. La edad promedio de estos pacientes fue de 64.4 años con límites de 38 a 79 años. La distribución por sexo fue de 7 mujeres y 4 varones, mientras que, la supervivencia global fue de 42.25 meses (límites de 3 a 101 meses). Respecto a las variedades de mieloma, 5 correspondieron a la variedad IgG,

5 a la variedad IgA y 1 a mieloma de cadenas ligeras. Tres pacientes permanecen vivos, otros tres ya fallecieron y los cinco pacientes restantes tienen una evolución desconocida; 2 de los 11 pacientes optaron por continuar su tratamiento en instituciones públicas.

Los esquemas terapéuticos fueron combinados en 9 pacientes; la monoterapia se dio a 2 pacientes. La radioterapia fue necesaria en 2 enfermos y se sometieron a autotrasplante de células progenitoras hematopoyéticas otros 2 pacientes.

En cuanto a los fármacos prescritos en este grupo de pacientes, se distribuyeron de la siguiente manera: Bortezomib en 5 pacientes, lenalidomida en 4 pacientes, talidomida en 3, ixazomib en 2 pacientes y un paciente recibió cada uno de los siguientes fármacos: carfilzomib, pomalidomida y daratumumab.

#### Leucemia mieloblástica aguda

Este grupo consistió en 6 pacientes analizados con edad promedio de 57.3 años (límites: 41 y 75). La distribución por sexo fue de 5 mujeres y un varón. La supervivencia global promedio fue de 27 meses con límites de 1 a 59. Si bien fallecieron 4 de los 6 pacientes, los 2 pacientes restantes están curados. Respecto a los tipos de leucemia mieloblástica de los dos pacientes curados fueron, por una parte, una leucemia promielocítica aguda (M3) y una leucemia mielomonoblástica aguda (M4). De las demás variedades, hubo una leucemia M0 y una M2, quedando sin clasificar los otros 2 pacientes. En relación con los resultados del cariotipo, hubo: un cariotipo complejo, otro con t(15;17), uno más con t(10;11), dos cariotipos no mostraron alteraciones y en un paciente no se realizó el cariotipo.

Con respecto a los esquemas terapéuticos, cuatro pacientes (66%) recibieron en esquema 7+3 con

Ara-C y daunorrubicina; una paciente (17%) recibió el esquema 5+2, también con la combinación de Ara-C y daunorrubicina. El paciente con leucemia promielocítica aguda fue tratado con ATRA + AsO<sub>3</sub>.

#### Leucemia granulocítica crónica

Este grupo estuvo conformado por 5 pacientes cuya edad promedio fue de 69.4 años con límites de 58 a 85 años. La distribución por sexo fue de la siguiente manera: 2 mujeres y 3 varones. La supervivencia global promedio fue de 58 meses con límites de 2 y 143 meses. Tres de los pacientes fallecieron y 2 pacientes lograron la remisión molecular.

En cuanto a los resultados de laboratorio, destacó que la cuenta de leucocitos promedio fue de 68,400/ $\mu$ L (y una cifra máxima de 124,800/ $\mu$ L). Ahora bien, respecto a la t(9;22), ésta se identificó por cariotipo en 2 pacientes; en otro paciente se hizo por FISH y en tres pacientes se logró identificar el transcrito BCR/ABL por PCR.

Por último, el tratamiento prescrito incluyó los siguientes fármacos: imatinib en 3 pacientes, nilotinib en 2, hidroxiurea en 2, principalmente, para fines de citorreducción, mientras que el dasatinib se administró a un paciente.

La síntesis de la información mencionada se encuentra en el **Cuadro 3**.

#### DISCUSIÓN

Se ha dicho, con razón, que la Medicina es la más científica de las humanidades y la más humana de las ciencias. Creo saber la causa de esta máxima puesto que, en la antigüedad, Filosofía y Medicina caminaban de la mano. Más aún, el filósofo Empédocles a quien se le atribuye la autoría de la teoría de los cuatro elementos (tierra, aire, agua y fuego) era, también, médico.<sup>8,9</sup> El

**Cuadro 3.** Neoplasias hematológicas

Enfermedad	Linfomas	Síndrome mielodisplásico	Leucemia linfocítica crónica	Mieloma múltiple	Leucemia mieloide aguda	Leucemia granulocítica crónica
Pacientes, núm. (%)	21 (26)	19 (24)	18 (22)	11 (14)	6 (7)	5 (6)
Edad en años, media (límites)	58 (18-76)	72 (43-95)	65 (44-87)	64 (38-79)	57 (41-75)	69 (58-85)
Sexo						
Fem (%)	6 (29)	7 (37)	9 (50)	7 (64)	5 (83)	2 (40)
Masc (%)	15 (71)	12 (63)	9 (50)	4 (36)	1 (17)	3 (60)
Supervivencia global en meses, media (intervalo)	41 (1-116)	27 (1-101)	85 (4-420)	42 (3-101)	27 (1-59)	58 (2-143)

mismo Hipócrates se apoyó en estos conceptos cuando concibió su teoría de los humores (sangre, flema, bilis negra y amarilla) que perduró por muchos siglos.<sup>9</sup>

En sus orígenes, la figura del médico se distinguía por ejercer un arte humilde y sin gloria ni renombre. Tal fue el caso del médico Yápix quien, ni más ni menos, salvó de la muerte a Eneas y, de esta manera, el héroe logró la victoria en su última batalla haciendo posible la fundación de Italia.<sup>10</sup> También, en aquel entonces, se decía que el médico debía conocer a sus pacientes y ser amigo de ellos.<sup>9</sup>

Más recientemente, en el siglo XIX, Rudolph Virchow consideraba a la medicina una ciencia social y estaba convencido de que el médico debía convertirse en el abogado de sus pacientes.<sup>8</sup> Afirmaba que la salud solo mejoraría cuando hubiera mayor justicia e igualdad en la sociedad.

Desgraciadamente estos conceptos clásicos respecto a la quinta esencia de la Medicina parecen ahora muy distantes. Con el advenimiento de las llamadas *Health Management Organizations* (HMO), es decir, las aseguradoras privadas, se le ha dado un giro más empresarial y lucrativo a la medicina moderna,<sup>8</sup> incluyendo en este rubro a la industria farmacéutica,<sup>6</sup> cuyas ganancias se

han llegado a calcular en 10 dólares estadounidenses por cada dólar invertido en investigación y desarrollo de fármacos que usamos en la hematología y la oncología.

Me resulta inverosímil que, en la actualidad, la lista de los mejores hospitales del país aparezca publicada en revistas de negocios empresariales<sup>11</sup> y más aún que, en los criterios de evaluación, el talento médico quede relegado a un segundo plano. Si bien estos cambios los he observado en estos 25 años de práctica privada, la pandemia de COVID-19 que vivimos desde hace un año y medio los ha hecho más evidentes. Resulta reiterativo mencionar que esta pandemia, lejos de afirmar el sentido de igualdad, ha agravado entre nosotros el sentimiento de la injusticia.<sup>12</sup>

Sin embargo, más que descalificar la práctica médica actual, deseo hacer una apología de la prístina misión de una disciplina milenaria y exhortar a mis colegas a no olvidar que hay, en la humanidad, más cosas dignas de admiración que de desprecio, tales como: la dignidad y el estoicismo ante la adversidad.<sup>13</sup> Ojalá que después de la pandemia tengamos legítimos gozos que embarguen nuestras almas de gratitud y que vivamos los nuevos tiempos de una mejor manera con un sentido más fraterno, ya que las crisis incentivan a los hombres a superarse.<sup>13</sup>

Si bien resulta imposible para un médico salvar a todos sus pacientes, el Talmud nos dice que quien salva una vida salva al universo entero y ese potencial que tenemos como médicos nos deberá llenar de entusiasmo y optimismo por más difícil y adverso que luzca el reto al que nos enfrentemos con nuestros pacientes.

Habiendo dicho lo anterior, esta revisión de 25 años que ahora muestro ante ustedes pretende ejemplificar lo que un hematólogo atiende en su consulta privada, destacando los siguientes puntos:

1. Que la anemia ferropriiva continúa siendo un problema de salud pública aun en las clases socioeconómicas media y alta.

2. Que las enfermedades neoplásicas no suelen ser el motivo de consulta más común para un hematólogo, por lo que algunas instituciones de enseñanza deberían analizar la composición de sus programas académicos para equilibrarlos, en la medida de lo posible, de acuerdo con lo que el egresado de la especialidad de Hematología atenderá en el mundo real y en el día a día.

En este rubro de neoplasias hematológicas destaco lo siguiente: la enfermedad más frecuente resultó el linfoma; después de los linfomas, las siguientes enfermedades más frecuentes en mi consulta privada se observaron, principalmente, en los pacientes seniles (mayores de 60 años) como fueron: la mielodisplasia, la leucemia linfocítica crónica y el mieloma múltiple.

En cuanto a la supervivencia global, ésta fue mayor en la leucemia linfocítica crónica y menor en los síndromes mielodisplásicos y en las leucemias mieloblásticas agudas. Por otro lado, el mayor consumo de productos sanguíneos lo tuvieron los pacientes con mielodisplasia.

3. Respecto a las coagulopatías, la trombocitopenia constituyó la principal razón por la cual los pacientes acudieron a mi consulta.

4. Ante la escasez de información estadística nacional, resulta útil analizar los casos que atendemos en nuestros consultorios para que, a manera de muestra, podamos compartirlas con la comunidad médica.

5. Desde el punto de vista de calidad en el servicio, la revisión de nuestras consultas se convierte en una herramienta útil para la mejora continua ya que, como bien reza la máxima, “lo que no se mide no podrá mejorarse”.

6. Estoy seguro de que todos y cada uno de nosotros que practicamos la consulta privada de Hematología hemos tenido, tenemos o tendremos casos de sumo interés como para compartirlas a través de publicaciones en las revistas científicas.<sup>14</sup>

7. A pesar de considerar el derecho a la protección de la salud como de carácter universal, resulta inquietante ver que es cada vez mayor el costo de los estudios y de los tratamientos para los pacientes con enfermedades hematológicas. Es por esta razón que una proporción considerable de estos enfermos (un 28% de los que sufren neoplasias en la presente muestra de mi consulta privada) se ve en la necesidad de tomar la decisión de acudir a las instituciones públicas muchas de las cuales carecen de los recursos humanos, materiales y económicos suficientes para atenderlos adecuada e integralmente. Esto se ha hecho patente con la pandemia de COVID-19 que seguimos sufriendo y que ha terminado por poner en evidencia a nuestro frágil sistema nacional de salud.

Existe una gama amplia de opciones terapéuticas para los pacientes que sufren de neoplasias hematológicas y, en el ámbito privado, podemos

apoyarnos en ellas (siempre y cuando los pacientes cuenten con la cobertura de un seguro de gastos médicos mayores suficientemente amplio). Considero que los costos de los tratamientos actuales están convirtiendo el derecho a la protección de la salud (que debería ser de carácter universal) en un privilegio exclusivo de ciertas clases sociales.

Por otro lado, debo reconocer que me siento afortunado de poder atender a mis pacientes en una institución privada que cuenta con la infraestructura y el capital humano suficientemente capacitado para poder ofrecer las herramientas diagnósticas y terapéuticas de vanguardia, así como de alta confiabilidad, incluyendo el manejo de los pacientes que han llegado a la etapa final de sus enfermedades neoplásicas hematológicas.

Además, durante estos 25 años de práctica privada en la Hematología, he podido ser testigo del advenimiento de los nuevos agentes terapéuticos, como: los inhibidores de las tirosina cinasa y de los proteasomas, el trióxido de arsénico, los inmunomoduladores, los fármacos hipometilantes, las terapias biológicas y las inmunoterapias, permitiéndome vislumbrar un promisorio futuro para los enfermos que sufren de las enfermedades hematológicas esperando que este beneficio alcance a la mayoría de nuestros pacientes, no solo en el ámbito de la medicina privada, sino también en las instituciones públicas. La misma opinión me merece la aplicación clínica de los estudios citogenéticos, moleculares y de medicina nuclear en nuestra especialidad que ha mejorado el conocimiento, la clasificación y, por ende, el tratamiento de estas enfermedades en nuestros enfermos.

### Agradecimientos

Agradezco el apoyo de la LDG Alejandra Sánchez Cárdenas en la elaboración de los cuadros

y las figuras; de las Sras. Carmen Badillo y Eloísa Borja por su apoyo administrativo, así como a mis pacientes y sus familiares por su confianza a través de estos 25 años.

### REFERENCIAS

1. Jaime-Pérez JC, Treviño-Reyna G, Aguilar-Calderón P, Cantú-Rodríguez OG, et al. Contributions of a regional approach to document hematologic diseases in Mexico: a 10-year experience in an open population. *Hematology* 2018; 23: 803-9. doi: 10.1080/10245332.2018.1498166.
2. López-García YK, Colunga-Pedraza PR, Tarín-Arzaga L, López-Garza MI, et al. Iron deficiency anemia referral to the hematologist. Real-world data from Mexico: the need for targeted teaching in primary care. *Hematology* 2018; 23: 658-63. doi: 10.1080/10245332.2018.1461290.
3. Gómez-Almaguer D, Marcos-Ramírez ER, Montañón-Figueroa EH, Ruiz-Argüelles GJ, et al. Acute leukemia characteristics are different around the world: the Mexican perspective. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2017; 17: 46-51. doi: 10.1016/j.clml.2016.09.003.
4. Gutiérrez JP, Rivera-Donmarco J, Shamah-Levy T, et al. Encuesta nacional de salud y nutrición 2012. Resultados nacionales. Cuernavaca. Instituto Nacional de Salud Pública. 2012.
5. Borja-Aburto VH, Dávila-Torres J, Rascón-Pacheco RA, González-León, M, et al. Cancer mortality in the Mexican Social Security Institute: 1989-2013. *Salud Pública Méx* 2016; 58: 153-61.
6. Tay-Teo K, Ilbawi A, Hill SR. Comparison of sales income and research and development costs for FDA-approved cancer drugs sold by originator drug companies. *JAMA* 2019; 2 (1): 186875. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2018.6875.
7. Zhou P, Yang XL, Wang XG, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature* 2020; 579: 270-3. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2012-7>.
8. Porter R. *The greatest benefit to mankind*. 1<sup>st</sup> ed. New York: WW Norton & Co., 1997.
9. Hipócrates. *Tratados*. Madrid: Ed. Gredos, 2015.
10. Virgilio. *Eneida*. 16<sup>a</sup> ed. Madrid: Ed. Cátedra, 2016.
11. Los mejores hospitales privados de México. *Revista Expansión*. Enero de 2021.
12. Camus A. *La peste*. Penguin Random House. 1<sup>a</sup> ed. México, 2020.
13. Sabato E. *La resistencia*. Barcelona: Ed. Seix Barral, 2003.
14. Sánchez-Guerrero S, Castillo JJ. Bing-Neel syndrome: a rare complication of Waldenström macroglobulinemia. *Blood* 2015; 126: 1390. doi: 10.1182/blood-2015-05-640219.

[https://doi.org/10.24245/rev\\_hematol.v22i3.5810](https://doi.org/10.24245/rev_hematol.v22i3.5810)

## Factores etiológicos de la leucemia linfoblástica aguda infantil

### Etiological factors of infantile acute lymphoblastic leukemia.

Milton Valencia-González,<sup>1</sup> Melisa Fabiola Nájera-Castillo,<sup>3</sup> Isidoro Tejocote-Romero,<sup>4</sup> Virgilio Eduardo Trujillo-Condes<sup>2</sup>

#### Resumen

La leucemia linfoblástica aguda es el cáncer más frecuente de la población infantil. En México, se observa una incidencia mayor que en Estados Unidos. Tiene un pico de aparición global entre 2 y 5 años, con predominio en el sexo masculino. En la actualidad, los tratamientos disponibles han aumentado la tasa de curación del 10% al 80-90% en países industrializados tan solo en los últimos 50 años. En el 95% de los casos nuevos no se identifican factores hereditarios, el 5% puede explicarse a través de condiciones genéticas específicas, como condiciones sindrómicas (síndrome de Down, ataxia-telangiectasia, síndrome de Nimega), polimorfismos en genes como *ARD15B*, *CEBPE*, *GATA3* y *IKZF1*, mutaciones de genes supresores de tumor, como *p53*, *PAX5* y *ETV6*, translocaciones como t(12:21), t(1:19) y t(9:22), así como exposición a radiación ionizante y quimioterapia. En la actualidad se mantiene el reto de dilucidar cada una de las vías de señalización que convergen en la leucemogénesis. La evidencia sugiere que la interacción de un huésped susceptible con el ambiente favorece la modificación de la expresión génica, dando oportunidad a que mutaciones concreten errores en la proliferación y maduración de las células madre hematopoyéticas. A pesar de los avances, lo más acertado en cuanto al origen de la leucemia linfoblástica aguda sigue siendo el componente multifactorial.

**PALABRAS CLAVE:** Leucemia linfoblástica aguda; factores de riesgo; expresión génica.

#### Abstract

Acute lymphoblastic leukemia is currently the most frequent cancer in children. In Mexico, it has a higher incidence than in the USA. It has a global peak of presentation between 2 and 5 years old, with predominance in male gender. Currently, available treatments have increased the cure rate from 10% to 80-90% in developed countries, just in the past 50 years. In 95% of new cases no hereditary factors are identified, 5% can be explained by specific genetic conditions such as syndromic conditions (Down syndrome, ataxia-telangiectasia, Nijmegen syndrome), polymorphisms in genes such as *ARD15B*, *CEBPE*, *GATA3*, and *IKZF1*, mutations of tumor suppressor genes such as *p53*, *PAX5* and *ETV6*, translocations such as t(12: 21), t(1:19) and t(9:22), as well as exposure to ionizing radiation and chemotherapy. At present, the challenge remains to elucidate each of the signaling pathways that converge in leukemogenesis. Evidence suggests that the interaction between a susceptible host with the environment factors stimulate the modification of gene expression, giving opportunity for mutations to cause errors in the proliferation and maturation of hematopoietic stem cells. Despite advances, the most accurate etiology of acute lymphoblastic leukemia remains the multifactorial component.

**KEYWORDS:** Acute lymphoblastic leukemia; Risk factors; Gene expression.

<sup>1</sup> MC, Facultad de Medicina.

<sup>2</sup> Jefe del Laboratorio Multidisciplinario de Investigación Biomédica, Facultad de Medicina.

Universidad Autónoma del Estado de México, Estado de México, México.

<sup>3</sup> Médico adscrito, Servicio de Oncología Pediátrica.

<sup>4</sup> Jefe del Servicio de Oncología Pediátrica.

Hospital para el Niño del Instituto Materno Infantil del Estado de México, Estado de México, México.

**Recibido:** 4 de junio 2021

**Aceptado:** 25 de octubre 2021

#### Correspondencia

Virgilio Eduardo Trujillo Condes  
vetrujillo@uaemex.mx

#### Este artículo debe citarse como:

Valencia-González M, Nájera-Castillo MF, Tejocote-Romero I, Trujillo-Condes VE. Factores etiológicos de la leucemia linfoblástica aguda infantil. Hematol Méx 2021; 22 (3): 155-161.

## ANTECEDENTES

La leucemia es el cáncer infantil más frecuente en todo el mundo,<sup>1,2</sup> del que la leucemia linfoblástica aguda es el tipo más frecuente.<sup>1,2</sup> Tiene un pico de incidencia global entre 2 y 5 años, con prevalencia mayor en el sexo masculino.<sup>2</sup> Es consecuencia de la transformación maligna de una célula progenitora linfoide inmadura que tiene la capacidad de expandirse y formar un clon de células progenitoras idénticas bloqueadas en un punto de su diferenciación, con infiltración a diferentes tejidos.<sup>3</sup>

En la actualidad no se cuenta con estadísticas que describan exactamente la incidencia de cáncer infantil en México. El Registro Epidemiológico de Neoplasias Malignas de México realizado en 2002 reporta 10,400 nuevos casos de cáncer ese año, de los que el 9.6% se clasificó como neoplasias hemato-oncológicas.<sup>4,5</sup>

Para 2005 se estimaba que cerca del 51% de los niños diagnosticados con cáncer en México no recibían tratamiento médico óptimo estandarizado ni multidisciplinario.<sup>6</sup> A partir de ello, se creó un programa nacional para el tratamiento contra el cáncer infantil, que permitió el desarrollo de un registro sistematizado de la epidemiología nacional del cáncer infantil.<sup>6</sup> Estos registros revelaron que de 2007 a 2010 se diagnosticaron 8936 niños con cáncer,<sup>6</sup> con una tasa de incidencia de 150.3 casos por millón de habitantes por año (150.3/millón/año), para una población de 0 a 18 años de edad.<sup>6</sup>

El pico de incidencia de todos los tipos de cáncer se demostró en el grupo etario de 0 a 4 años, con predominio en el género masculino.<sup>6</sup> El tipo de cáncer infantil más frecuente fue el grupo de leucemias, con incidencia de 75.3/millón/año, lo que significó el 50.8% del total de casos registrados en esta serie.<sup>6</sup> Dentro del grupo de las leucemias, la mayor tasa de incidencia ocurrió

en la leucemia linfoblástica aguda, que representó el 83% de los casos.<sup>6</sup>

Diversos estudios han demostrado que en México la incidencia de leucemia linfoblástica aguda es mayor a la observada en países industrializados.<sup>7</sup> Pérez-Saldívar en 2011 denotó que esta población mantiene una incidencia de 57.6 nuevos casos por millón para una población menor a 18 años, siendo una de las más altas del mundo.<sup>7</sup> Estos resultados son concordantes con las series de Wilkinson en 2005 y Matasar en 2006 para la población hispana que radica en Estados Unidos, así como la serie de Monge en Costa Rica, que señala que la leucemia linfoblástica aguda fue la más frecuente.<sup>7</sup>

Para la población de 0 a 15 años en todo el mundo, la mayor parte de los estudios reporta una incidencia entre 20 y 35 casos por millón. En Estados Unidos se reporta mayor incidencia en población hispana, concordante con países latinoamericanos, como Costa Rica y México.<sup>7</sup> Otros registros determinan una incidencia mayor a 40 nuevos casos por millón de habitantes para menores de 18 años en poblaciones hispanas.<sup>7</sup>

La leucemia linfoblástica aguda se ha incluido en la lista de cáncer que responde efectivamente al tratamiento farmacológico, con tasa de curación entre el 80 y el 90% en países industrializados para la población infantil, en contraste con el 10% que se lograba en el decenio de 1960.<sup>8,9</sup> Sin embargo, el éxito del tratamiento en la población adulta es menor, debido al efecto tóxico de los agentes antineoplásicos.<sup>10</sup> Se calcula que solo entre el 30 y el 40% de los adultos con este padecimiento pueden llegar a curarse.<sup>11,12</sup> Esta diferencia de pronóstico se atribuye a la cantidad de anomalías genéticas más frecuentes en los adultos.<sup>11</sup> Sin duda, los avances que ha tenido la tecnología en disciplinas como la genética y epigenética han contribuido para mejorar el

diagnóstico temprano y tratamiento oportuno de esta enfermedad, mejorando su pronóstico.<sup>13</sup>

## ETIOLOGÍA

### Factores de riesgo

A pesar de los avances en la investigación biomédica, el origen específico de la leucemia linfoblástica aguda infantil se desconoce.<sup>14,15</sup> Menos del 5% del total de los casos pueden atribuirse a condiciones genéticas específicas, como el síndrome de Down, ataxia-telangiectasia, síndrome de Nimega o eventos, como exposición a radiación ionizante o medicamentos quimioterapéuticos.<sup>16</sup> Sin embargo, hasta el 95% de los pacientes no cuentan con factores hereditarios identificables.<sup>16</sup>

Varios estudios han relacionado de manera aislada diferentes factores de riesgo de leucemia linfoblástica aguda, entre los que destacan: el peso elevado al nacimiento, exposición a pesticidas o radiación ionizante durante el embarazo, tabaquismo o alcoholismo de los padres, la dieta materna durante el embarazo y la exposición prenatal a solventes; sin embargo, estas relaciones explicarían la minoría de los casos.<sup>1,14,17</sup>

Se han logrado identificar algunos polimorfismos de genes específicos que aumentan el riesgo de padecer leucemia linfoblástica aguda, entre los que destacan los genes *ARD15B*, *CEBPE*, *GATA3* y *IKZF1*. Mutaciones en genes supresores de tumor como *p53*, *PAX5* y *ETV6* se han asociado con casos raros de leucemia linfoblástica aguda hereditaria.<sup>16,18</sup>

Existe evidencia de una incidencia mayor de casos de leucemia linfoblástica aguda en poblaciones con pocos habitantes, lo que ha orientado diferentes hipótesis sobre un posible componente basado en infecciones, por ejemplo, la *hipótesis de la mezcla poblacional* de Kinlen y

la *hipótesis de infección retrasada* de Greaves. La primera postula que grupos de niños “susceptibles” que padecen leucemia linfoblástica aguda serían consecuencia de la exposición a agentes biológicos comunes no patógenos, adquiridos durante el contacto poblacional con personas portadoras. Por el contrario, la hipótesis de Greaves postula que existirían grupos de individuos susceptibles a padecer leucemia linfoblástica aguda que, durante la etapa posnatal temprana, crecen en un ambiente con pocas o nulas infecciones comunes, posteriormente durante su crecimiento y desarrollo, cuando se encuentran en una etapa de proliferación y maduración linfocítica se exponen tardíamente a infecciones comunes, lo que los predispone a desarrollar una respuesta inmunológica aberrante leucemógena.<sup>14</sup>

Existen estudios de gemelos monocigotos que concluyen un posible origen prenatal de la leucemia linfoblástica aguda.<sup>19,20</sup> A través del cribado de sangre de cordón umbilical, se ha identificado un posible gen leucemógeno: la translocación del gen *ETV6-RUNX1* (también conocido como *TEL-AML1*), identificada en el 1% de los neonatos, que aumenta 100 veces la prevalencia de leucemia linfoblástica aguda en esta población, contra la prevalencia en la población que muta *ETV6-RUNX1* durante la infancia tardía.<sup>20,21</sup> Se concluye que existe un 10% de concordancia para la aparición de leucemia linfoblástica aguda en gemelos monocigotos con este genotipo.<sup>21</sup> A pesar de la evidencia que sugiere un posible genotipo prenatal para la aparición de leucemia linfoblástica aguda, se concluye que se necesitarían cambios posnatales adicionales para establecer una transformación leucémica completa.<sup>22</sup>

A pesar de que existen metanálisis recientes que buscan identificar polimorfismos en genes codificantes de diferentes enzimas, como el citocromo P450, glutatión-transferasa, metil-

tetrahidrofolato reductasa, timidilato sintasa, incluso inhibidoras del ciclo celular, no hay evidencia convincente que sustente un ambiente genético específico para la aparición de leucemia linfoblástica aguda.<sup>1,23</sup>

### Base genética

La leucemia linfoblástica aguda es el resultado de un complejo conjunto de alteraciones en las células madre hematopoyéticas (CMH) y su descendencia, especialmente en el precursor común linfoide, que resulta en errores en las rutas de diferenciación celular hacia la linfopoyesis y la diferenciación hacia linfocitos T y B.<sup>14</sup> Algunas de las alteraciones encontradas en estas células somáticas incluyen aneuploidías (alteración en la cantidad de cromosomas), rearrreglos cromosómicos que modifican la expresión génica, pérdida y ganancia de ácido desoxirribonucleico (ADN) y mutaciones en la secuencia del ADN.<sup>24</sup>

Estas mutaciones perjudican procesos celulares clave para la diferenciación y maduración celular de los linfocitos.<sup>16</sup> Alteraciones en genes supresores de tumor como *p53*, protooncogenes como *RAS*, así como la vía de señalización intracelular *JA-K-STAT* son alteraciones implicadas que perpetúan estos errores de diferenciación y maduración celular.<sup>16</sup> Gracias al avance de la genómica, se han podido identificar diferentes células inmaduras implicadas en la patogenia de la leucemia linfoblástica aguda. Encontramos linfoblastos con diferentes características inmunofenotípicas, esto ha sido posible gracias a la identificación de marcadores celulares específicos para cada subtipo celular, por lo que se han descrito los siguientes inmunofenotipos en la leucemia linfoblástica aguda: pre-B, cél-B, cél-T, pre-B transicional.<sup>8</sup>

El fenotipo de células precursoras B (leucemia linfoblástica aguda pre-B) representa entre el 80 y el 85% de los casos de leucemia linfoblástica

aguda infantil.<sup>25</sup> Hay que destacar que a pesar de que los inmunofenotipos estén bien definidos, no todos los casos de leucemia linfoblástica aguda expresan antígenos para un solo linaje. Por lo anterior, el Grupo Europeo de Clasificación Inmunológica de Leucemias (EGIL) creó un sistema para distinguir entre leucemias con expresión aberrante de antígenos, infidelidad de linaje, de linaje mixto y leucemias bifenotípicas. Gracias a esta clasificación se catalogan los antígenos que caracterizan los inmunofenotipos de leucemia linfoblástica aguda (**Cuadro 1**).<sup>25</sup> Menos del 5% de los casos de leucemia linfoblástica aguda, expresan marcadores linfoides y mieloides, a lo que se denomina bifenotípica, o expresan dos poblaciones celulares, lo que se llama bilineal.<sup>8</sup>

Las aneuploidías (hiperdiploidía > 50 cromosomas e hipodiploidía < 44 cromosomas), así como las traslocaciones cromosómicas, son las alteraciones genéticas que más se encuentran en este padecimiento.<sup>26</sup>

Los estudios concluyen que entre el 25 y el 30% de los casos de leucemia linfoblástica aguda en niños con el inmunofenotipo leucemia linfoblástica aguda cél-B se ha encontrado hiperdiploidía; sin embargo, esta condición se ha establecido como un factor de buen pronóstico.<sup>16</sup> Por el contrario las hipodiploidías, en niños con leucemia linfoblástica aguda cél-B que se estima comprenden entre el 2 y el 3% de los casos, implican peor pronóstico.<sup>16</sup> Un caso interesante es la asociación entre hipodiploidías con 30 a 39 cromosomas, mutaciones de *P53* y el síndrome de Li-Fraumeni.<sup>27</sup>

De estas mutaciones patogénicas, diversas investigaciones han propuesto que, para la mayoría de los casos, el primer error debe establecerse dentro de la CMH y sus vías de diferenciación hacia linfocitos T o B. Por lo que los linfoblastos que contienen errores en los genes que se encargan de su diferenciación, maduración y proliferación

**Cuadro 1.** Inmunofenotipos de leucemia linfoblástica aguda con sus antígenos principales

Inmunofenotipo	Antígenos
Leucemia linfoblástica aguda pre-B	<b>CD10</b> , CD19, CD79a y HLA-DR
Leucemia linfoblástica aguda cél-B	<b>CD19, CD20, CD22</b> y CD24
Leucemia linfoblástica aguda cél-T	CD1, CD2, <b>CD3</b> , CD4, <b>CD5, CD7</b> , CD8 y CDw29
Leucemias de linaje mieloide	CD11c, CD13, CD14, CD15, CD33

mantienen un inmunofenotipo de células inmaduras.<sup>28</sup> Por ello se habla de una predisposición genética que propicia la leucemogénesis.<sup>28</sup>

Una de las anomalías citogénicas más frecuentes encontradas en la leucemia linfoblástica son las translocaciones, que se refieren a rearrreglos donde un segmento cromosómico cambia de posición en el genoma.<sup>29</sup> En la leucemia linfoblástica aguda cél-B las más frecuentes son la traslocación t(12;21) (TEL-AML/ETV6-RUNX1), que se reporta, incluso, en el 25% de los casos, también t(1;19) (E2A-PBX1/TCF3-PBX1) reportándose en el 13%, así como la traslocación t(9;22) (BCR-ABL) (Philadelphia) que se encuentra en el 5% de los casos. Las fusiones que involucran al gen MLL (principalmente MLL-AF4) se encontraron en el 6% de los casos.<sup>8,29</sup> Es destacable que la t(9;22) en niños mexicanos se ha encontrado en una frecuencia de hasta el 19%, esta traslocación es la observada con más frecuencia en la población adulta.<sup>30</sup>

Por otro lado, en la leucemia linfoblástica aguda cél-T podemos destacar la existencia de mutaciones en *NOTCH1*, en 9q34 hasta en el 60% de los casos, siendo éste el error más frecuente en este subtipo de leucemia linfoblástica aguda, así como rearrreglos en los genes *TLX1-HOX11*, en 10q25, con un 5-10%, así como en *TLX3-HOX11L2* hasta con un 20% de los casos.<sup>31</sup>

El gen *PAX5*, también conocido como *BSAP*, tiene especial relevancia; es un factor de

transcripción para que la línea de linfocitos B se desarrolle.<sup>32</sup> Se ha identificado como un blanco importante de mutación, pues en alrededor de un tercio de los casos de leucemia linfoblástica aguda cél-B se han identificado mutaciones que reducen su capacidad de transcripción.<sup>32</sup>

En la actualidad se mantiene el reto de dilucidar cada una de estas vías de señalización que convergen en la leucemogénesis, prueba de esto son las líneas de investigación a partir de ratones genéticamente modificados, así como en el pez cebra, para estudiar una a una estas mutaciones y el papel que tiene en la aparición de leucemia linfoblástica aguda.<sup>33,34</sup>

## CONCLUSIONES

La evidencia sugiere que una vez que las células somáticas implicadas en el proceso de linfopoyesis adquieren alguna mutación patogénica, como polimorfismos en genes como *ARD15B*, *CEBPE*, *GATA3* y *IKZF1*, mutaciones de genes supresores de tumor, como *p53*, *PAX5* y *ETV6*, o translocaciones como t(12:21), t(1:19) y t(9:22); se convierten en células susceptibles a la aparición de leucemia linfoblástica aguda. La interacción del huésped con el ambiente favorece la modificación de la expresión génica, de manera patológica en algunos casos. Esto da oportunidad a que estas mutaciones concreten errores en la proliferación y maduración del progenitor de los linfocitos, convirtiéndose en

el responsable del abasto descontrolado e innecesario de linfoblastos a la economía.

Sin embargo, delimitar el papel que tienen cada uno de estos errores celulares en el desarrollo de la leucemia linfoblástica aguda se mantiene como un gran reto para la medicina moderna. Por lo que, a pesar de los avances, lo más acertado en cuanto a la causa de la leucemia linfoblástica aguda sigue siendo el componente multifactorial.

## REFERENCIAS

1. Malard F, Mohty M. Acute lymphoblastic leukaemia. *Lancet* 2020; 395 (10230): 1146-62. DOI: 10.1016/S0140-6736(19)33018-1.
2. Linabery AM, Ross JA. Trends in childhood cancer incidence in the U.S. (1992-2004). *Cancer* 2008; 112 (2): 416-32. doi: 10.1002/cncr.23169.
3. Juliusson G, Hough R. Leukemia. *Prog Tumor Res* 2016; 43: 87-100.
4. Tirado-Gómez LL, Mohar-Betancourt A. Epidemiología de las neoplasias hemato-oncológicas. *Cancerología* 2007; 2: 109-120.
5. García AM, Rivera LMRG, Ortega AB, Cervantes FS, Tapia-Conyer R, Betancourt AM. Principales neoplasias malignas en México y su distribución geográfica (1993-2002). *Rev Investig Clin* 2012; 64 (4): 322-9.
6. Rivera-Luna R, Correa-González C, Altamirano-Álvarez E, Sánchez-Zubieta F. Incidence of childhood cancer among Mexican children registered under a public medical insurance program. *Int J Cancer* 2013; 132 (7): 1646-50. doi: 10.1002/ijc.27771.
7. Pérez-Saldívar ML, Fajardo-Gutiérrez A, Bernáldez-Ríos R, Martínez-Ávalos A, Medina-Sanson A, Espinosa-Hernández L, et al. Childhood acute leukemias are frequent in Mexico City: descriptive epidemiology. *BMC Cancer* 2011; 11 (1): 355. doi: 10.1186/1471-2407-11-355.
8. Jiménez-Morales S, Hidalgo-Miranda A, Ramírez-Bello J. Acute lymphoblastic leukemia: a genomic perspective. *Bol Med Hosp Infant Mex* 2017; 74 (1): 13-26. doi: 10.1016/j.bmhmx.2016.07.007.
9. Pui C, Evans WE. Treatment of acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med* 2006; 354 (2): 166-78.
10. Vitale A, Guarini A, Chiaretti S, Foà R. The changing scene of adult acute lymphoblastic leukemia. *Curr Opin Oncol* 2006; 18 (6): 652-9. doi: 10.1097/01.cco.0000245317.82391.1b.
11. Aldoss I, Stein AS. Advances in adult acute lymphoblastic leukemia therapy. *Leuk Lymphoma* 2018; 59 (5): 1033-50. doi: 10.1080/10428194.2017.1354372.
12. Pui C-H, Evans WE. Biologic characterization of leukemic cells. *N Engl J Med* 1998; 339 (9): 605-15.
13. Pui CH, Relling M V, Downing JR. Acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med* 2004 Apr; 350(15):1535-48.
14. Pui C-H, Schwab C, Harrison CJ. Acute lymphoblastic leukaemia. *Methods Mol Biol* 2008; 730: 99-117.
15. Pui C-H, Yang JJ, Hunger SP, Pieters R, Schrappe M, Biondi A, et al. Childhood acute lymphoblastic leukemia: progress through collaboration. *J Clin Oncol* 2015; 33 (27): 2938-48. doi: 10.1200/JCO.2014.59.1636.
16. Hunger SP, Mullighan CG. Acute lymphoblastic leukemia in children. *N Engl J Med* 2015; 373 (16): 1541-52. doi: 10.1056/NEJMra1400972.
17. Buffler PA, Kwan ML, Reynolds P, Urayama KY. Environmental and genetic risk factors for childhood leukemia: appraising the evidence. *Cancer Invest* 2005; 23 (1): 60-75.
18. Iacobucci I, Mullighan CG. Genetic basis of acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* 2017; 35 (9): 975-83. doi: 10.1200/JCO.2016.70.7836.
19. Maia AT, van der Velden VHJ, Harrison CJ, Szczepanski T, Williams MD, Griffiths MJ, et al. Prenatal origin of hyperdiploid acute lymphoblastic leukemia in identical twins. *Leukemia* 2003; 17 (11): 2202-6. <https://doi.org/10.1038/sj.leu.2403101>.
20. Ford AM, Greaves M. ETV6-RUNX1 (+) acute lymphoblastic leukaemia in identical twins. *Adv Exp Med Biol* 2017; 962: 217-28. doi: 10.1007/978-981-10-3233-2\_14.
21. Mori H, Colman SM, Xiao Z, Ford AM, Healy LE, Donaldson C, et al. Chromosome translocations and covert leukemic clones are generated during normal fetal development. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002; 99 (12): 8242-7.
22. Greaves MF, Wiemels J. Origins of chromosome translocations in childhood leukaemia. *Nat Rev Cancer* 2003; 3 (9): 639-49. doi: 10.1038/nrc1164.
23. Frikha R. Assessment of the relationship between methylenetetrahydrofolate reductase polymorphism and acute lymphoblastic leukemia: Evidence from an updated meta-analysis. *J Oncol Pharm Pract* 2020; 26 (7): 1598-610.
24. Harrison CJ. Cytogenetics of paediatric and adolescent acute lymphoblastic leukaemia. *Br J Haematol.* 2009; 144 (2): 147-56. doi: 10.1111/j.1365-2141.2008.07417.x.
25. Dorantes-Acosta E, Medina-Sanson A, Dávila-Ornelas K, López-Martínez B. Clasificación inmunológica de las leucemias agudas linfoblásticas del Hospital Infantil de México Federico Gómez, de acuerdo al EGIL (European Group for the Immunological Classification of Leukemia). *Gac Mex Oncol* 2013; 12 (3): 136-42.
26. Shago M. Recurrent cytogenetic abnormalities in acute lymphoblastic leukemia. *Methods Mol Biol* 2017; 1541: 257-78. doi: 10.1007/978-1-4939-6703-2\_21.
27. Holmfeldt L, Wei L, Diaz-Flores E, Walsh M, Zhang J, Ding L, et al. The genomic landscape of hypodiploid acute lymphoblastic leukemia. *Nat Genet* 2013; 45 (3): 242-52. doi: 10.1038/ng.2532.

28. Armstrong SA, Look AT. Molecular genetics of acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol* 2005; 23 (26): 6306-15. doi: 10.1200/JCO.2005.05.047.
29. López-Hernández G. Leucemia linfoblástica aguda: mecanismos genéticos. *Rev Hematol Mex* 2019; 20 (4): 273-7. <https://doi.org/10.24245/rhematol>.
30. Verduzco-Aguirre HC, Leonardo VR, López-Ariza B. Leucemia linfoblástica aguda hiperdiploide en niños. *Rev Hematol Méx* 2012; 13 (4): 172-6.
31. Mullighan CG. The genomic landscape of acute lymphoblastic leukemia in children and young adults. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2014; 2014 (1): 174-80. doi: 10.1182/asheducation-2014.1.174.
32. Shah S, Schrader KA, Waanders E, Timms AE, Vijai J, Miething C, et al. A recurrent germline PAX5 mutation confers susceptibility to pre-B cell acute lymphoblastic leukemia. *Nat Genet* 2013; 45 (10): 1226-31. doi: 10.1038/ng.2754.
33. He S, Jing C-B, Look AT. Zebrafish models of leukemia. *Methods Cell Biol* 2017; 138: 563-92. doi: 10.1016/bs.mcb.2016.11.013.
34. Jamrog L, Chemin G, Fregona V, Coster L, Pasquet M, Oudinet C, et al. PAX5-ELN oncoprotein promotes multistep B-cell acute lymphoblastic leukemia in mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 2018; 115 (41): 10357-62. <https://doi.org/10.1073/pnas.1721678115>.

[https://doi.org/10.24245/rev\\_hematol.v22i3.6962](https://doi.org/10.24245/rev_hematol.v22i3.6962)

## Gen *FMS-like tyrosine kinase 3 (FLT3)*: de la biogénesis a la práctica médica

### FMS-like tyrosine kinase 3 (*FLT3*) gene: From the biogenesis to the medical practice.

Heidys Garrote-Santana

#### Resumen

El gen *FMS-like tyrosine kinase 3 (FLT3)* codifica para un receptor indispensable en el desarrollo, proliferación y supervivencia de las células hematopoyéticas. Este artículo describe las características biológicas del gen, el funcionamiento normal y patológico de la proteína y las principales mutaciones de interés en la práctica médica. El *FLT3* se localiza en el cromosoma 13 y está constituido por 24 exones. La síntesis de la proteína y la activación posterior dependen de diferentes procesos celulares y del *FLT3* ligando. Entre las alteraciones más importantes del gen destacan por su frecuencia e implicación en el pronóstico de las enfermedades, la duplicación interna en tándem en la región codificante del dominio yuxtamembrana (*FLT3-ITD*) y las mutaciones puntuales en el dominio tirosina cinasa (*FLT3-TKD*). Estas mutaciones son de especial interés para la toma de decisiones terapéuticas en la leucemia mieloide aguda. La alteración *FLT3-ITD* está descrita hasta en un 25% de los pacientes con leucemia mieloide aguda y constituye un predictor independiente de mal pronóstico y mayor riesgo de recaída. El cociente alélico (AR) *FLT3-ITD*, que refleja la carga leucémica, tiene un papel significativo, donde el  $AR < 0.5$  o  $\geq 0.5$  define categorías de pronóstico. En lo referente a los esquemas terapéuticos, los ensayos clínicos con inhibidores de la proteína *FLT3*, dirigidos a las mutaciones *FLT3-ITD* y a las *FLT3-TKD*, han abierto una puerta a la medicina de precisión en la leucemia mieloide aguda; sin embargo, aún quedan obstáculos por superar, como la toxicidad, especificidad y la resistencia en el paciente.

**PALABRAS CLAVE:** gen *FMS-like tyrosine kinase 3*; leucemia mieloide aguda.

#### Abstract

The *FMS-like tyrosine kinase 3 (FLT3)* gene encodes an essential receptor in the development, proliferation and survival of hematopoietic cells. This article describes the biological characteristics of the gene, the normal and pathological functioning of the protein, and the main mutations of interest in medical practice. *FLT3* is located on chromosome 13 and is made up of 24 exons. Protein synthesis and subsequent activation depend on different cellular processes and the *FLT3* ligand. Among the most important alterations of the gene, the internal tandem duplication in the coding region of the juxtamembrane domain (*FLT3-ITD*) and point mutations in the tyrosine kinase domain (*FLT3-TKD*). These mutations are of special interest for making therapeutic decisions in acute myeloid leukemia (AML). The *FLT3-ITD* alteration is described in up to 25% of patients with acute myeloid leukemia and is an independent predictor of poor prognosis and increased risk of relapse. The allelic ratio (AR) *FLT3-ITD*, which reflects the leukemic burden, has a significant role, where the  $AR < 0.5$  or  $\geq 0.5$  defines prognostic categories. Regarding therapeutic regimens, clinical trials with inhibitors of the *FLT3* protein, targeting both *FLT3-ITD* and *FLT3-TKD* mutations, have opened a door to precision medicine in acute myeloid leukemia, however, there are still obstacles to overcome such as toxicity, specificity and resistance in the patient.

**KEYWORDS:** *FMS-like tyrosine kinase 3*; Acute myeloid leukemia.

Instituto de Hematología e Inmunología, La Habana, Cuba.

**Recibido:** 11 de octubre 2021

**Aceptado:** 25 de octubre 2021

#### Correspondencia

Heidys Garrote Santana  
hgarrotesantana@gmail.com

**Este artículo debe citarse como:** Garrote-Santana H. Gen *FMS-like tyrosine kinase 3 (FLT3)*: de la biogénesis a la práctica médica. Hematol Méx 2021; 22 (3): 162-174.

## ANTECEDENTES

Los receptores de tirosina cinasa constituyen un grupo importante de mediadores de la señalización extracelular. El genoma de los mamíferos codifica para 56 receptores de tirosina cinasa que, según su estructura, pueden subdividirse en 20 familias diferentes.<sup>1-4</sup>

## CARACTERÍSTICAS DEL GEN *FLT3*

El gen *FMS-like tyrosine kinase 3* (tirosina cinasa similar a FMS [*FLT3*]) humano fue clonado a partir de un grupo de células pre-B en 1993<sup>5</sup> de un reservorio de células madre hematopoyéticas CD34+<sup>6</sup> y se mapeó en el cromosoma 13q12.<sup>7</sup> Este gen consta de 24 exones (aproximadamente 3848 pb). El ADN genómico que abarca todo el gen tiene más de 97 kb de longitud. Un codón de iniciación de la traducción está en la segunda mitad del primer exón. El péptido señal está codificado por los dos primeros exones. Los dominios extracelulares similares a una inmunoglobulina (S-Ig) están codificados por los exones 3-12. El exón 13 codifica el dominio transmembrana. Las regiones intracelulares, incluido el dominio yuxtmembrana y el dominio cinasa, están codificadas principalmente por los exones 14-23 y en parte por el exón 24.<sup>1</sup> **Figura 1A**

## CARACTERÍSTICAS DE LA PROTEÍNA *FLT3*

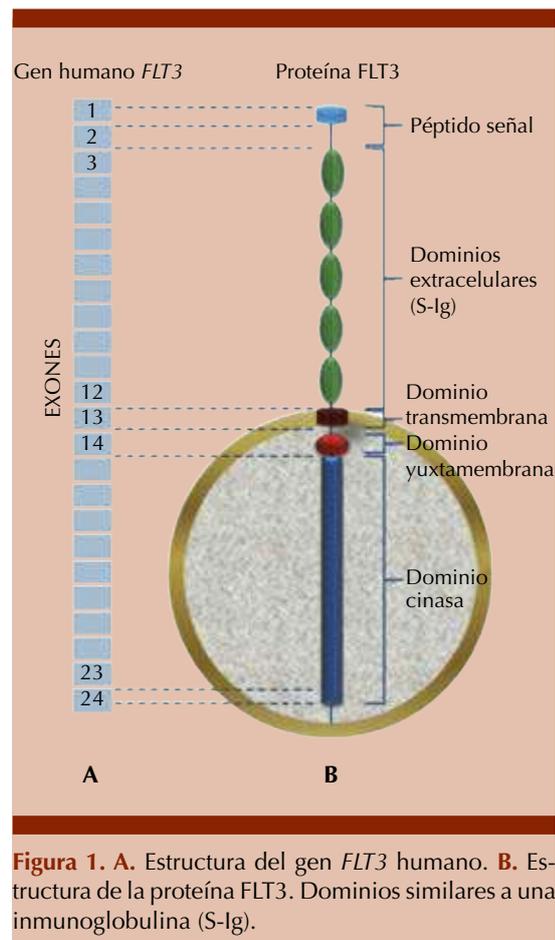
El *FLT3* humano codifica para una proteína de igual nombre. La proteína *FLT3* comparte la estructura con las otras proteínas receptoras de tirosina cinasa de tipo III, caracterizadas por un dominio de cinasa interrumpido por un llamado "inserto de cinasa" en la región intracelular y cinco dominios S-Ig en la parte extracelular. El dominio extracelular ocupa más de la mitad de la proteína donde se encuentra la región transmembrana entre los aminoácidos (aa) 542 y 564. La parte extracelular comienza con un péptido señal de 26 aa de longitud. El resto del dominio

extracelular consta de cinco líneas principales S-Ig de tamaño similar.<sup>1</sup>

El dominio de cinasa está entre los 610 y 944 aa y también incluye el inserto de quinasa de 50 aa. La región entre el dominio transmembrana y el dominio cinasa se conoce como dominio yuxtmembrana. Por último, el dominio intracelular termina con la cola COOH-terminal que tiene 50 aa de largo.<sup>1</sup> **Figura 1B**

## EXPRESIÓN DEL GEN *FLT3*

El *FLT3* humano se expresa predominantemente en poblaciones de células madre y progenitoras hematopoyéticas (tanto de linaje mieloide como



**Figura 1. A.** Estructura del gen *FLT3* humano. **B.** Estructura de la proteína *FLT3*. Dominios similares a una inmunoglobulina (S-Ig).

linfoide) La expresión del *FLT3* está ausente en líneas celulares maduras mieloides, eritroides, en los mastocitos, en los macrófagos y los megacariocitos murinos.<sup>8-16</sup> El análisis del ARN secuenciado identificó ARN mensajero (ARNm) de *FLT3* en varios órganos: el apéndice, la médula ósea, los ganglios linfáticos y el bazo.<sup>17</sup>

En las células progenitoras hematopoyéticas quiescentes hay una expresión débil del *FLT3* en una pequeña fracción de ellas, con una reducción marcada en la medida que avanza la diferenciación de éstas.<sup>18</sup> En la médula ósea y las células de la sangre de cordón umbilical, la mayor parte de las células CD34+ expresan *FLT3*.<sup>19,20</sup> La expresión alcanza sus niveles más altos en células pre-B y progenitores de unidades formadoras de colonias de granulocitos y macrófagos. Después de una mayor diferenciación de esas células, la expresión de *FLT3* desaparece, excepto en una subpoblación de monocitos.<sup>19</sup>

### REGULACIÓN TRANSCRIPCIONAL DEL GEN *FLT3*

Los dominios reguladores, que están altamente conservados entre humanos y ratones, se identifican cerca del sitio de inicio de la transcripción.<sup>21,22</sup> El factor de transcripción MEIS1 fue el primer regulador transcripcional del *FLT3* que se describió en un modelo murino de leucemia mieloide aguda.<sup>23</sup> MEIS1 se coexpresa con HOXA9 en la leucemia y probablemente sea necesario para el alojamiento y la supervivencia de las células madre leucémicas en el nicho hematopoyético.<sup>23</sup>

Estudios posteriores identificaron a PBX como un regulador transcripcional de *FLT3*<sup>21,22</sup> y recientemente se descubrió que la interacción PBX3/MEIS1 es crucial para la transcripción del *FLT3*.<sup>24</sup> Además, se identificó que HOXA9 interactúa con MEIS1, lo que supone una necesaria

formación del complejo MEIS1/PBX /HOXA9 para la activación completa de la transcripción de *FLT3*.<sup>25</sup>

El factor de transcripción CCAAT/proteína de unión potenciadora alfa (*CEBPA*) participa en el desarrollo de neutrófilos y granulocitos, pero puede actuar como supresor de tumores en el sistema hematopoyético y puede estar mutado en la leucemia mieloide aguda.<sup>26,27</sup> Si bien el agotamiento de la expresión de *CEBPA* conduce a la disminución de la expresión de *FLT3*, paradójicamente la sobreexpresión de *CEBPA* lleva a una inhibición transcripcional masiva del gen,<sup>22</sup> lo que sugiere que la regulación transcripcional se mantiene estrictamente por los umbrales de actividad de *CEBPA*.<sup>1</sup>

Otro factor que regula la transcripción del *FLT3* es el oncogén *MYB*, que está implicado en varias neoplasias malignas hematológicas, como la leucemia mieloide aguda, la leucemia mieloide crónica) y la leucemia linfoblástica T (LLA-T); tiene un papel importante en el mantenimiento de las células madre hematopoyéticas. El agotamiento o la sobreexpresión de *MYB* provocan cambios en las concentraciones del ARN mensajero (ARNm) del *FLT3*.<sup>22</sup>

Además de la regulación por activación transcripcional, la expresión del *FLT3* también está influenciada por la represión transcripcional. La pérdida de la expresión de la caja 5 pareada (PAX5) potencia la expresión del *FLT3*.<sup>28</sup>

Los sitios de unión del factor de transcripción en el promotor *FLT3* se han mapeado con precisión para varios factores de transcripción identificándose tres regiones que rodean el sitio de inicio de la transcripción a 15.3 kb (A), 0.37 kb (B) y 6.2 kb (C).<sup>22</sup>

La ocupación por diferentes factores de transcripción se ha estudiado principalmente en células

de ratón, donde MEIS1, HOX9A, y PBX1 se unen a la región A, mientras que CEBPA y MYB se asocian con las regiones A y C;<sup>21,22</sup> no obstante, MYC, el regulador fundamental de la transcripción y PBX2 no se asocian con el promotor *FLT3*.<sup>21</sup> Si bien la mayor parte de los activadores transcripcionales se identificaron en ratones, es probable que el *FLT3* humano también esté regulado de manera similar.<sup>1</sup>

### REGULACIÓN DE LA ACTIVIDAD DE LA PROTEÍNA FLT3

La proteína FLT3 sufre varias modificaciones postraduccionales. El péptido de 993 aa de longitud tiene un tamaño de proteína central de 110 kDa; sin embargo, debido a la glicosilación masiva ligada al dominio extracelular, la proteína FLT3 se muestra como dos bandas de mayor peso molecular: la de 132/143 kDa que representa a la proteína parcialmente glicosilada y otra banda de 155/158 kDa que constituye la forma madura completamente glicosilada.<sup>29,30</sup>

La glicosilación se produce en dos pasos. Posterior a la traducción, FLT3 ingresa al retículo endoplasmático donde tiene lugar una glicosilación parcial para formar el receptor inmaduro. En el segundo paso, se procesa a nivel del complejo de Golgi, donde la glicosilación final produce el receptor maduro que luego se traslada a la superficie de la célula. FLT3 tiene al menos nueve sitios de glicosilación.<sup>31,32</sup>

Otras modificaciones postraduccionales incluyen la fosforilación en residuos de serina, treonina y tirosina, así como la ubiquitinación. Más de 10 residuos de tirosina se fosforilan tras la activación del receptor inducida por el ligando. Estos sitios de fosforilación están ubicados en el dominio intracelular y actúan como sitios de acoplamiento para la interacción con las proteínas de señalización, que propagan aún más la señal del receptor en la célula.<sup>33,34</sup>

Las variantes de empalme de *FLT3* no se han estudiado con profundidad. Las investigaciones en ratones sugieren que existe una variante que carece del quinto dominio S-Ig<sup>35</sup> y se expresa en los tejidos de manera similar a la FLT3 de longitud completa; sin embargo, no se han realizado estudios para comparar las diversas variantes en células que expresan concentraciones fisiológicas de FLT3.<sup>1</sup> Hay pocos datos al respecto y debido a que la mayor parte de estas investigaciones se han realizado en células que no pertenecen a la línea celular hematopoyética no hay resultados concluyentes.

### ACTIVACIÓN DE LA PROTEÍNA FLT3

Después de la traducción, la proteína FLT3 se transporta a la membrana celular. El receptor monomérico permanece inactivo hasta que el dominio extracelular interactúa con el ligando.<sup>1</sup>

El ligando FLT3 (FLT3-L) es miembro de una pequeña familia de factores de crecimiento hematopoyético, que también incluye el factor estimulante de colonias 1 y el factor de células madre.<sup>36</sup> Esta familia de factores de crecimiento se caracteriza por expresarse como precursores unidos a la membrana que pueden escindirse proteolíticamente para liberar el ligando soluble. Los ligandos solubles y los unidos a la membrana son desde el punto de vista biológico igualmente activos para estimular a la proteína receptora (FLT3-R).<sup>1</sup>

El estado inactivo se mantiene mediante la interacción entre el dominio yuxtamembrana y el dominio cinasa que bloquea el sitio de unión de ATP.<sup>37</sup> Por esta razón, las mutaciones que conducen a la delección o interferencia con el dominio yuxtamembrana dan como resultado la activación constitutiva del receptor.<sup>38</sup>

La unión del ligando y la dimerización del receptor lleva a la liberación de esta interacción y

activación del dominio cinasa. Este mecanismo de activación es bastante distinto de los mecanismos de muchos otros receptores de tirosina cinasa. Las mutaciones que afectan el bucle de activación no conducen a defectos en la actividad de la cinasa, sino que afecta la señalización posterior.<sup>39</sup>

Se ha estimado que la afinidad de unión del *FLT3-L* al *FLT3-R* está entre 200 y 500 pM usando células humanas de leucemia mieloide aguda.<sup>40</sup> El modo por el cual se produce la interacción es diferente de todos los demás receptores de tirosina cinasa, incluido KIT, que carece de interacciones con el receptor homotípico.<sup>32</sup>

La unión del ligando inicia la dimerización del *FLT3* aunque el dominio extracelular no está implicado en el proceso.<sup>36,40</sup> Los dominios transmembrana y yuxtamembrana son regiones que pueden facilitar las interacciones entre receptores.

La unión del ligando inicia la activación rápida de *FLT3*, posteriormente ocurren cambios estructurales significativos en el dominio intracelular. El dominio autoinhibidor yuxtamembrana se libera del dominio cinasa, haciéndolo accesible al ATP. Estos cambios inician la autofosforilación en varios residuos de tirosina. La fosforilación de tirosina del receptor se considera la activación característica.<sup>1</sup>

El *FLT3-R* tiene la capacidad de activar múltiples moléculas que participan en procesos de control de apoptosis, proliferación y diferenciación de células hematopoyéticas en la médula ósea. Se ha demostrado que el dominio citoplasmático del *FLT3-R* se asocia físicamente con las proteínas fosfolipasa C gamma 1, fosfoinositol-3-cinasa (PI3K), proteína ligada al factor de crecimiento 2 (Grb2), Shc y la familia de tirosina cinasas Src, propiciando la fosforilación de las mismas. Además, otras proteínas como VAV, CBL, Fyn y Ras también son componentes de la vía de

transducción de señal de *FLT3*.<sup>41</sup> Se ha observado que dichas interacciones pueden modular la activación de las vías de señalización MAPK, RAS-RAF-MEK-ERK, y PI3K/Akt/mTOR.<sup>42</sup>

## DEGRADACIÓN DE LA PROTEÍNA FLT3

Además de la regulación mediante la fosforilación o la desfosforilación, la actividad del *FLT3-R* está estrechamente controlada por la ubiquitinación.<sup>1</sup> La ubiquitinación es un proceso de varios pasos mediante el cual una proteína llamada ubiquitina marca de manera postraduccional a las proteínas para la degradación.

Inicialmente se desarrolla un proceso de activación dependiente del ATP mediante una ubiquitina E1 que activa la enzima y luego se transfiere a la enzima conjugadora E2. Posteriormente la ubiquitina ligasa E3 se une a E2 y a las proteínas del sustrato al mismo tiempo y transfiere los restos de ubiquitina al residuo de lisina de la proteína del sustrato.<sup>43</sup>

De las más de 600 ligasas de ubiquitina E3 codificadas por el genoma humano, se sabe que la familia de proteínas CBL constituye un mediador importante de la ubiquitinación de los receptores de tirosina cinasa (RTK).<sup>1</sup> La asociación de restos de ubiquitina individuales está relacionada con la internalización de los RTK y su posterior degradación en los lisosomas.<sup>44</sup>

Después de la síntesis en el retículo endoplasmático, los RTK se transportan al aparato de Golgi y luego se envían a la membrana plasmática, donde se someten a una internalización constitutiva (endocitosis).<sup>1</sup>

Los mecanismos de internalización del *FLT3* aún no se han estudiado, al igual que otras RTK, la proteína FLT3 se ubiquitina tras la unión del ligando y se regula rápidamente a la baja, desde la superficie celular.<sup>45</sup>

Los datos actuales sugieren que la degradación del *FLT3* activado está mediada predominantemente por el proteosoma, aunque la degradación lisosomal es más común para otros RTK.<sup>1</sup>

### **FUNCIONAMIENTO NORMAL Y PATOLÓGICO DE LA PROTEÍNA FLT3 Y SU LIGANDO**

La expresión del FLT3-L humano se identificó en varios tejidos, incluidos los leucocitos de sangre periférica, bazo, timo, ovario, intestino delgado, próstata, riñón, músculo esquelético, hígado, pulmón, corazón, testículos y páncreas.<sup>36,46,47</sup> Una cantidad considerable de proteína se ha encontrado principalmente en células del estroma de la médula ósea y los linfocitos T.<sup>48</sup> Las células endoteliales producen altas concentraciones de FLT3-L soluble, así como de FLT3-L unido a la membrana.<sup>1</sup>

La concentración de *FLT3-L* soluble en plasma, en condiciones fisiológicas normales, varía entre 14 y 31 pg/mL, pero durante condiciones patológicas (leucemia mieloide aguda, anemia aplásica, mieloma múltiple, quimioterapia o radioterapia) puede variar más.<sup>49-52</sup>

La acción del FLT3-L probablemente sea paracrina en condiciones fisiológicas normales, mientras que bajo el estrés patológico pueden alcanzarse concentraciones requeridas para ejercer su acción de forma endocrina.<sup>1,36</sup>

El *FLT3-R* tiene un perfil de expresión muy restringido en el entorno de la médula ósea. Las señales generadas por la activación inducida por *FLT3-L* influyen principalmente en la hematopoyesis temprana. La expresión del *FLT3-R* es necesaria para el desarrollo y la proliferación de progenitores de las células madre hematopoyéticas y las células B.<sup>1,10</sup> Aunque la expresión de *FLT3-R* se pierde en la mayor parte de las células maduras, es evidente que tanto *FLT3-L* como la

proteína FLT3 intervienen en la homeostasia y el desarrollo de las células dendríticas.<sup>53</sup>

El *FLT3-R* y su ligando participan en la activación de las células asesinas naturales mediadas por células dendríticas. Es probable que el *FLT3-R* desempeñe funciones importantes en la interfaz de la inmunidad innata y adquirida. Los precursores de células dendríticas plasmocitoides son células productoras de interferón tipo I y tienen un papel relevante en la inmunidad innata antiviral y en la inmunidad adaptativa.<sup>53,54</sup>

### **MUTACIONES DEL GEN FLT3**

Las mutaciones del gen *FLT3* ascienden a más de mil. La mayor parte son mutaciones de inserción en el marco de la parte que codifica para la región yuxtamembrana, conocidas como duplicaciones internas en tándem (ITD). Aunque se han identificado mutaciones ITD en regiones más amplias del dominio intracelular, desde el dominio yuxtamembrana hasta el dominio cinasa, la mayor parte ocurren en el tramo rico en tirosina desde el codón 589 al 599.<sup>9,12,55,56</sup>

Las mutaciones ITD son las más comunes en la leucemia mieloide aguda y representan alrededor del 25%, mientras que las mutaciones puntuales se observan menos (7%). Las ITD se describieron por primera vez en 1996.<sup>57</sup>

Las ITD generalmente se caracterizan por la duplicación en el marco de una parte de la región yuxtamembrana, pero no se limitan a esta región. Casi un tercio de las mutaciones ITD están al comienzo del dominio de tirosina cinasa. El tamaño de la duplicación varía de 3 a 1236 pb. Se ha debatido ampliamente si el tamaño del inserto influye en la supervivencia general de los pacientes.<sup>8,9,58,59</sup>

Entre las mutaciones puntuales en el dominio tirosina cinasa (FLT3-TKD), D835X es la más

comúnmente encontrada en la leucemia mieloide aguda. D835X se encuentra en el bucle de activación del *FLT3*. Pueden identificarse varias sustituciones diferentes, como: D835Y, D835V, D835H, D835E y D835N, que dan como resultado la activación constitutiva del *FLT3* y pueden inducir la transformación celular.<sup>60</sup>

Otras mutaciones oncogénicas del *FLT3* que ocurren con menos frecuencia en la leucemia mieloide aguda llevan a la activación constitutiva del *FLT3* y pueden apoyar la supervivencia celular independiente de citocinas.<sup>1,61</sup>

Las FLT3-ITD y las FLT3-TKD expresadas en modelos de ratón conducen a la aparición de diferentes tipos de enfermedades.<sup>62</sup> En modelos de trasplante de médula ósea murina, FLT3-ITD impulsa la enfermedad mieloproliferativa, mientras que FLT3-TKD induce enfermedad linfóide con una latencia significativamente más larga.<sup>62</sup>

Si bien las mutaciones ITD ocurren predominantemente en el dominio yuxtamembrana (exón 14), también ocurren con menos frecuencia en la primera parte del dominio TKD (exón 15).<sup>1</sup> Algunos investigadores consideran que la ubicación de la ITD puede influir en la biología de la enfermedad al cambiar el patrón de expresión génica global y, por tanto, alterar la sensibilidad a los inhibidores de *FLT3*.<sup>63</sup> De manera similar, las mutaciones puntuales también ocurren en el dominio yuxtamembrana, pero con menos frecuencia que en el dominio tirosina cinasa.<sup>63,64</sup>

Además del papel que tiene la FLT3-ITD en la leucemia mieloide aguda, esta alteración se identifica en la leucemia promielocítica.<sup>13,65</sup> Aunque las mutaciones del *FLT3* son raras en la leucemia linfoblástica un grupo de pacientes pueden manifestarlas.<sup>14,66</sup>

Además de la ITD y las mutaciones puntuales, se han identificado varios genes de fusión que

implican al *FLT3* en diferentes enfermedades hematológicas. Se describe la fusión entre el *FLT3* y el factor de transcripción *ETV6* en la enfermedad mieloproliferativa.<sup>67</sup> La proteína resultante tiene actividad tirosina cinasa constitutiva y capacidad proliferativa cuando se expresa en las células Ba/F3 dependientes de IL-3, lo que sugiere que ETV-FLT3 es una proteína de fusión oncogénica.<sup>67</sup>

Los ratones transgénicos que expresan ETV-FLT3 desarrollan enfermedad mieloproliferativa. La fusión ETV-FLT3 también puede estar presente en la leucemia mielomonocítica crónica.<sup>68</sup> Otras fusiones de *FLT3* incluyen a GOLGB1-FLT3, descrito en la neoplasia atípica mixta linfóide/mieloide,<sup>69</sup> la fusión ZMYM2-FLT3 en las neoplasias mieloides con eosinofilia<sup>70</sup> y la fusión MYO18A-FLT3 en la leucemia mieloide crónica atípica.<sup>68</sup>

Las mutaciones con pérdida de función en el complejo represivo Polycomb 2 (PRC2), como SUZ12, EED y EZH2, son frecuentes en la leucemia linfoblástica-T. EL PRC2 cataliza la trimetilación de la histona H3 en la lisina 27 (H3K27me3) que es fundamental para mantener la hematopoyesis normal. La mutación con pérdida de función en PRC2 da como resultado una regulación positiva de la expresión del *FLT3*, dependiente de POL II, así como la activación de *FLT3* y su vía descendente en la leucemia linfoblástica-T.<sup>71</sup>

La activación constitutiva de vías de señalización dependientes de FLT3-ITD es decisiva para la progresión de la leucemia mieloide aguda y varios estudios han demostrado los factores y vías de señalización implicadas, incluidos los ARN no codificantes (ncARN).<sup>72</sup>

Estudios recientes han informado que las formaciones aberrantes de ARN circulares (circARN) son mecanismos biológicos relevantes para la tumorigénesis y posibles dianas terapéuticas.

El circARN, derivado del gen del punto de control del ciclo celular (*MYBL2*), se expresa más en pacientes con leucemia mieloide aguda positivos a FLT3-ITD que en los pacientes sin la mutación.<sup>73</sup>

El circMYBL2 bloqueado inhibe específicamente la proliferación y promueve la diferenciación de las células FLT3-ITD de leucemia mieloide aguda *in vitro* e *in vivo*. El circMYBL2 influye significativamente en las concentraciones de proteína de la cinasa FLT3 mutante, que contribuye a la activación de las vías de señalización dependientes de FLT3-ITD. Mecánicamente, circMYBL2 mejora la eficiencia de traducción de la cinasa FLT3 al aumentar la unión de la proteína PTBP1 al ARN mensajero de FLT3.<sup>73</sup> Otro estudio reveló que algunos circRNA pueden regular negativamente la traducción de su gen parental.<sup>74</sup>

### EL *FLT3* EN OTRAS ENFERMEDADES HUMANAS

Debido a que las células dendríticas son importantes para la respuesta inmunitaria y se sabe que son hiperactivas en enfermedades autoinmunitarias, como la artritis reumatoide, se ha sugerido la inhibición de *FLT3* como estrategia para el tratamiento de tales enfermedades.<sup>1</sup>

El *FLT3-L* se expresa fuertemente en el sitio de la inflamación en la artritis reumatoide humana, donde actúa como proinflamatorio y también aumenta el potencial destructivo del tejido. Las células hematopoyéticas presentes en el sitio de la lesión nerviosa expresan *FLT3-L* y la activación de *FLT3-R* por inyección de *FLT3-L* en el nervio ciático es suficiente para producir hipersensibilidad al dolor, lo que sugiere que la inhibición del *FLT3* puede aliviar el dolor causado por la lesión nerviosa.<sup>75</sup>

### FLT3-ITD EN LA LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA

La alteración FLT3-ITD está descrita hasta en un 25% de los pacientes con leucemia mieloide aguda y constituye un predictor independiente de mal pronóstico y mayor riesgo de recaída.<sup>12,76</sup> El cociente alélico (AR por sus siglas en inglés) FLT3-ITD, que refleja la carga leucémica, tiene un papel significativo, donde el AR < 0.5 o ≥ 0.5, define categorías pronósticas.<sup>12,77</sup>

El FLT3-ITD es un marcador inestable durante la evolución de la leucemia mieloide aguda; los pacientes positivos en el momento del diagnóstico pueden volverse negativos o pueden adquirir la mutación en la recaída en el 25% y el 10% de los casos, respectivamente.<sup>2</sup> Estos datos indican que el estudio de este biomarcador debe realizarse al inicio y en el momento de la recurrencia de la enfermedad para poder proporcionar un mejor manejo terapéutico.<sup>76,78</sup>

Los subclones menores de FLT3-ITD están presentes en el momento del diagnóstico inicial de la leucemia mieloide aguda, con un inmunofenotipo CD34/CD123/CD25/CD99+.<sup>79</sup> Estos subclones FLT3-ITD de células precursoras leucémicas (CPL) pueden expandirse cuando la enfermedad reaparece; su identificación y caracterización representan un desafío importante. Las mutaciones de *FLT3* ocurren en las células primitivas de leucemia mieloide aguda, las que constituyen impulsores tempranos de la leucemogénesis principalmente en pacientes con un cariotipo normal, mientras que posteriormente pueden ocurrir mutaciones cooperantes adicionales, que contribuyen a la progresión de la enfermedad.<sup>80</sup>

La aparición de la FLT3-ITD puede ser un evento temprano que ocurre a nivel de células madre

en la leucemia mieloide aguda. El análisis de los datos de CPL podría identificar como FLT3-ITD a algunos pacientes que estaban por debajo de los límites del umbral de positividad para FLT3 en células mononucleares.<sup>2</sup>

De acuerdo con ELN 2017, el AR del FLT3-ITD identifica diferentes subgrupos de pronóstico en la leucemia mieloide aguda y la carga alta de FLT3-ITD (AR > 0.5) predice un resultado desfavorable en la leucemia mieloide aguda con el gen *NPM1* mutado.<sup>12,81</sup> La evolución clonal es un fenómeno común en la leucemia mieloide aguda positiva al FLT3-ITD y la pérdida del alelo salvaje se asocia con un fenotipo agresivo.<sup>82</sup> El papel del FLT3-ITD como un biomarcador de enfermedad mínima residual es ampliamente debatido, debido a la inestabilidad en la recaída y los problemas técnicos relacionados con la especificidad de la secuencia de ITD en los pacientes.

Las CPL pueden representar el reservorio leucémico que conduce a la recaída de la enfermedad. Algunos datos destacan la relevancia de caracterizar los perfiles mutacionales e inmunofenotípicos de las CPL para evaluar la prescripción de fármacos dirigidos. En este contexto, los inhibidores de la tirosina quinasa son una estrategia terapéutica exitosa en la leucemia mieloide aguda y en los últimos años la FDA y la EMA han aprobado varios agentes dirigidos a *FLT3*.<sup>2,83</sup>

La primera molécula nueva aprobada en casi dos décadas fue la midostaurina, un inhibidor multikinasa activo contra las mutaciones FLT3-ITD y TKD. Aunque la midostaurina demostró alta eficacia cuando se combinó con quimioterapia convencional en la leucemia mieloide aguda, la tasa de recaída es alta: alrededor del 50% en una mediana de dos años de seguimiento.<sup>9</sup>

El tratamiento con inhibidores de la tirosina quinasa puede afectar la evolución clonal de la

leucemia mieloide aguda positiva a la FLT3-ITD, modificando los clones específicos.<sup>84</sup> Estos datos subrayan la importancia de estudios repetidos del biomarcador para distinguir a los pacientes en quienes los inhibidores de tirosina quinasa pueden inducir una remisión duradera, de aquellos en los que la recaída puede originarse a partir de subclones.<sup>2</sup>

Uno de los mecanismos del fracaso del tratamiento puede ser la persistencia de CPL positivas a FLT3-ITD, como fuente potencial de recaída. Estas células se caracterizan por la sobreexpresión de CD99. Para superar la resistencia a la midostaurina y tratar de apuntar a las células madre leucémicas que inician la enfermedad, se ha utilizado un anticuerpo específico de CD99 en muestras de pacientes, recolectadas en el momento de la recaída después de la midostaurina. Este tratamiento fue citotóxico en CPL CD34/CD99+ /FLT3-ITD+, resistente a midostaurina, mientras que no hubo efecto en las células CD34+/sanas.<sup>2</sup>

La pérdida del FLT3-ITD en el momento de la recurrencia de la enfermedad está descrita en el 25% de los pacientes y esta cifra puede aumentar después del tratamiento con inhibidores de tirosina quinasa. El anticuerpo CD99 puede representar una opción de tratamiento atractiva en estos casos.<sup>2</sup>

La identificación de CPL positivas a FLT3-ITD en la leucemia mieloide aguda, que impulsan la resistencia a la terapia o la progresión de la enfermedad, puede ayudar al diseño de nuevas terapias para mejorar o erradicar la enfermedad.<sup>2</sup>

## CONCLUSIONES

El estudio continuado de los procesos biológicos y moleculares que involucran al *FLT3* puede ayudar al entendimiento de este biomarcador en el proceso de leucemogénesis, mejorar los

protocolos de diagnóstico, predecir la evolución de los pacientes y justificar el uso de la medicina de precisión futura con la administración de terapias moleculares específicas.

## REFERENCIAS

- Kazi JU, Rönstrand L. FMS-like Tyrosine kinase 3/FLT3: From basic science to clinical implications. *Physiol Rev* 2019; 99 (3): 1433-1466. doi: 10.1152/physrev.00029.2018.
- Travaglini S, Angelini DF, Alfonso V, Guerrero G, Lavorgna S, Divona M, et al. Characterization of FLT3-ITDmut acute myeloid leukemia: molecular profiling of leukemic precursor cells. *Blood Cancer J* 2020; 10 (8): 85. doi: 10.1038/s41408-020-00352-9.
- Kreitman M, Noronha A, Yarden Y. Irreversible modifications of receptor tyrosine kinases. *FEBS Lett* 2018; 592 (13): 2199-2212. doi: 10.1002/1873-3468.13095.
- Kabir NN, Kazi JU. Comparative analysis of human and bovine protein kinases reveals unique relationship and functional diversity. *Genet Mol Biol* 2011; 34 (4): 587-591. doi: 10.1590/S1415-47572011005000035.
- Rosnet O, Schiff C, Pébusque MJ, Marchetto S, Tonnelle C, Toiron Y, et al. Human FLT3/FLK2 gene: cDNA cloning and expression in hematopoietic cells. *Blood* 1993; 82 (4): 1110-1119.
- Small D, Levenstein M, Kim E, Carow C, Amin S, Rockwell P, et al. STK-1, the human homolog of Flk-2/Flt-3, is selectively expressed in CD34+ human bone marrow cells and is involved in the proliferation of early progenitor/stem cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994; 91 (2): 459-463. doi: 10.1073/pnas.91.2.459.
- Rosnet O, Mattei MG, Marchetto S, Birnbaum D. Isolation and chromosomal localization of a novel FMS-like tyrosine kinase gene. *Genomics* 1991; 9 (2): 380-385. doi: 10.1016/0888-7543(91)90270-o.
- Sánchez D, Gargallo P, Romano V, Montero V, Cabrerizo R. Determinación de la mutación FLT3-ITD por dos métodos en pacientes con leucemia mieloide aguda: comparación e implementación de un nuevo método. *Hematología* 2018; 22 (2): 134-143.
- Daver N, Schlenk RF, Russell NH, Levis MJ. Targeting FLT3 mutations in AML: review of current knowledge and evidence. *Leukemia* 2019; 33 (2): 299-312. doi: 10.1038/s41375-018-0357-9.
- Adolfsson J, Mansson R, Buza-Vidas N, Hultquist A, Liuba K, Jensen CT, et al. Identification of FLT3+ lympho-myeloid stem cells lacking erythro-megakaryocytic potential a revised road map for adult blood lineage commitment. *Cell* 2005; 121: 295-306.
- Larráyo MJ, Mañú A, Ariceta B, Vázquez I, Aguilera-Díaz A, Fernández-Mercado M, et al. Diagnóstico molecular de alteraciones en el gen FLT3: impacto clínico, retos y propuestas. *Genética Médica y Genómica* 2019; 3 (3): 31-39.
- Döhner H, Estey E, Grimwade D, Amadori S, Appelbaum FR, Büchner T, et al. Diagnosis and management of AML in adults: 2017 ELN Recommendations from an International Expert Panel. *Blood* 2017; 129 (4): 1-55. doi: 10.1182/blood-2016-08-733196.
- Picharski GL, Andrade DP, Fabro ALMR, Lenzi L, Tonin FS, Ribeiro RC, et al. The Impact of Flt3 gene mutations in acute promyelocytic leukemia: a meta-analysis. *Cancers (Basel)* 2019; 11 (9): 1311. doi: 10.3390/cancers 11091311.
- Zhang Y, Zhang Y, Wang F, Wang M, Liu H, Chen X, et al. The mutational spectrum of FLT3 gene in acute lymphoblastic leukemia is different from acute myeloid leukemia. *Cancer Gene Ther* 2020; 27 (1): 81-88. doi: 10.1038/s41417-019-0120-z.
- Cheng J, Qu L, Wang J, Cheng L, Wang Y. High expression of FLT3 is a risk factor in leukemia. *Mol Med Rep* 2018; (2): 2885-2892. doi: 10.3892/mmr.2017.8232.
- Fan Y, Cao Y, Bai X, Zhuang W. The clinical significance of FLT3 ITD mutation on the prognosis of adult acute promyelocytic leukemia. *Hematology* 2018; 23 (7): 379-384. doi: 10.1080/10245332.2017. 1415717.
- Fagerberg L, Hallström BM, Oksvold P, Kampf C, Djureinovic D, Odeberg J, et al. Analysis of the human tissue-specific expression by genome-wide integration of transcriptomics and antibody-based proteomics. *Mol Cell Proteomics* 2014; 13 (2): 397-406. doi: 10.1074/mcp.M113.035600.
- Testa U, Fossati C, Samoggia P, Masciulli R, Mariani G, Hassan HJ, et al. Expression of growth factor receptors in unilineage differentiation culture of purified hematopoietic progenitors. *Blood* 1996; 88 (9): 3391-3406.
- McKenna HJ, de Vries P, Brasel K, Lyman SD, Williams DE. Effect of flt3 ligand on the ex vivo expansion of human CD34+ hematopoietic progenitor cells. *Blood* 1995; 86 (9): 3413-3420.
- Rappold I, Ziegler BL, Köhler I, Marchetto S, Rosnet O, Birnbaum D, et al. Functional and phenotypic characterization of cord blood and bone marrow subsets expressing FLT3 (CD135) receptor tyrosine kinase. *Blood* 1997; 90 (1): 111-125.
- Volpe G, Clarke M, Garcia P, Walton DS, Vegiopoulos A, Del Pozzo W, et al. Regulation of the Flt3 gene in haematopoietic stem and early progenitor cells. *PLoS One* 2015; 10 (9): e0138257. doi: 10.1371/journal.pone.0138257.
- Volpe G, Walton DS, Del Pozzo W, Garcia P, Dassé E, O'Neill LP, et al. C/EBP $\alpha$  and MYB regulate FLT3 expression in AML. *Leukemia* 2013; 27 (7): 1487-1496. doi: 10.1038/leu.2013.23.
- Jiang M, Xu S, Bai M, Zhang A. The emerging role of MEIS1 in cell proliferation and differentiation. *Am J Physiol Cell Physiol* 2021; 320 (3): C264-C269. doi: 10.1152/ajpcell.00422.2020.

24. Liu X, Zhang F, Zhang Y, Li X, Chen C, Zhou M, et al. PPM1K regulates hematopoiesis and leukemogenesis through CDC20-mediated ubiquitination of MEIS1 and p21. *Cell Rep* 2018; 23 (5): 1461-1475. doi: 10.1016/j.celrep.2018.03.140.
25. Yao M, Gu Y, Yang Z, Zhong K, Chen Z. MEIS1 and its potential as a cancer therapeutic target (Review). *Int J Mol Med* 2021; 48 (3): 181. doi: 10.3892/ijmm.2021.5014.
26. Hasemann MS, Damgaard I, Schuster MB, Theilgaard-Mönch K, Sørensen AB, Mrcic A, et al. Mutation of C/EBPalpha predisposes to the development of myeloid leukemia in a retroviral insertional mutagenesis screen. *Blood* 2008; 111 (8): 4309-4321. doi: 10.1182/blood-2007-06-097790.
27. Reddy PN, Sargin B, Choudhary C, Stein S, Grez M, Müller-Tidow C, et al. Study Alliance Leukemia (SAL). SOCS1 cooperates with FLT3-ITD in the development of myeloproliferative disease by promoting the escape from external cytokine control. *Blood* 2012; 120 (8): 1691-1702. doi: 10.1182/blood-2010-08-301416.
28. Holmes ML, Carotta S, Corcoran LM, Nutt SL. Repression of Flt3 by Pax5 is crucial for B-cell lineage commitment. *Genes Dev* 2006; 20 (8): 933-938. doi: 10.1101/gad.1396206.
29. Lyman SD, James L, Zappone J, Sleath PR, Beckmann MP, Bird T. Characterization of the protein encoded by the flt3 (flk2) receptor-like tyrosine kinase gene. *Oncogene* 1993; 8 (4): 815-822.
30. Maroc N, Rottapel R, Rosnet O, Marchetto S, Lavezzi C, Mannoni P, et al. Biochemical characterization and analysis of the transforming potential of the FLT3/FLK2 receptor tyrosine kinase. *Oncogene* 1993; 8 (4): 909-918.
31. Lennartsson J, Rönstrand L. Stem cell factor receptor/c-Kit: from basic science to clinical implications. *Physiol Rev* 2012; 92 (4): 1619-1649. doi: 10.1152/physrev.00046.2011.
32. Verstraete K, Vandriessche G, Januar M, Elegheert J, Shkumatov AV, Desfosses A, et al. Structural insights into the extracellular assembly of the hematopoietic Flt3 signaling complex. *Blood* 2011; 118 (1): 60-68. doi: 10.1182/blood-2011-01-329532.
33. Khalid A, Aslam S, Ahmed M, Hasnain S, Aslam A. Risk assessment of FLT3 and PAX5 variants in B-acute lymphoblastic leukemia: a case-control study in a Pakistani cohort. *Peer J* 2019; 7: e7195. doi: 10.7717/peerj.7195.
34. Marhäll A, Heide F, Fischer T, Rönstrand L. Internal tandem duplication mutations in the tyrosine kinase domain of FLT3 display a higher oncogenic potential than the activation loop D835Y mutation. *Ann Hematol* 2018; 97 (5): 773-780. doi: 10.1007/s00277-018-3245-5.
35. Lavagna C, Marchetto S, Birnbaum D, Rosnet O. Identification and characterization of a functional murine FLT3 isoform produced by exon skipping. *J Biol Chem* 1995; 270 (7): 3165-3171. doi: 10.1074/jbc.270.7.3165.
36. Tsapogas P, Mooney CJ, Brown G, Rolink A. The cytokine Flt3-ligand in normal and malignant hematopoiesis. *Int J Mol Sci* 2017; 18 (6): 1115. doi: 10.3390/ijms18061115.
37. Griffith J, Black J, Faerman C, Swenson L, Wynn M, Lu F, et al. The structural basis for autoinhibition of FLT3 by the juxtamembrane domain. *Mol Cell* 2004; 13 (2): 169-178. doi: 10.1016/s1097-2765(03)00505-7.
38. Kiyoi H, Ohno R, Ueda R, Saito H, Naoe T. Mechanism of constitutive activation of FLT3 with internal tandem duplication in the juxtamembrane domain. *Oncogene* 2002; 21 (16): 2555-2563. doi: 10.1038/sj.onc.1205332.
39. Kazi JU, Chougule RA, Li T, Su X, Moharram SA, Rupar K, et al. Tyrosine 842 in the activation loop is required for full transformation by the oncogenic mutant FLT3-ITD. *Cell Mol Life Sci* 2017; 74 (14): 2679-2688. doi: 10.1007/s00018-017-2494-0.
40. Turner AM, Lin NL, Issarachai S, Lyman SD, Broudy VC. FLT3 receptor expression on the surface of normal and malignant human hematopoietic cells. *Blood* 1996; 88 (9): 3383-3390.
41. Muñoz D, Prada-Arismendy J, Castillo E. El papel de FLT3 como biomarcador en leucemia mieloide aguda. *Arch Med* 2018; 4 (1): 1-9. doi: 10.3823/1381.
42. Darici S, Alkhaldi H, Horne G, Jørgensen HG, Marmioli S, Huang X. Targeting PI3K/Akt/mTOR in AML: Rationale and clinical evidence. *J Clin Med* 2020; 9 (9): 2934. doi: 10.3390/jcm9092934.
43. Popovic D, Vucic D, Dikic I. Ubiquitination in disease pathogenesis and treatment. *Nat Med* 2014; 20 (11): 1242-1253. doi: 10.1038/nm.3739.
44. Haglund K, Sigismund S, Polo S, Szymkiewicz I, Di Fiore PP, Dikic I. Multiple monoubiquitination of RTKs is sufficient for their endocytosis and degradation. *Nat Cell Biol* 2003; 5 (5): 461-466. doi: 10.1038/ncb983.
45. Jastrzębski K, Zdzalik-Bielecka D, Mamińska A, Kalaidzidis Y, Hellberg C, Miaczynska M. Multiple routes of endocytic internalization of PDGFRβ contribute to PDGF-induced STAT3 signaling. *J Cell Sci* 2017; 130 (3): 577-589. doi: 10.1242/jcs.191213.
46. Milne P, Wilhelm-Benartzi C, Grunwald MR, Bigley V, Dillon R, Freeman SD, et al. Serum Flt3 ligand is a biomarker of progenitor cell mass and prognosis in acute myeloid leukemia. *Blood Adv* 2019; 3 (20): 3052-3061. doi: 10.1182/bloodadvances.2019000197.
47. Lyman SD, James L, Johnson L, Brasel K, de Vries P, Escobar SS, et al. Cloning of the human homologue of the murine flt3 ligand: a growth factor for early hematopoietic progenitor cells. *Blood* 1994; 83 (10): 2795-2801.
48. Hannum C, Culpepper J, Campbell D, McClanahan T, Zurawski S, Bazan JF, et al. Ligand for FLT3/FLK2 receptor tyrosine kinase regulates growth of haematopoietic stem cells and is encoded by variant RNAs. *Nature* 1994; 368 (6472): 643-648. doi: 10.1038/368643a0.
49. Wodnar-Filipowicz A, Lyman SD, Gratwohl A, Tichelli A, Speck B, Nissen C. Flt3 ligand level reflects hematopoietic progenitor cell function in aplastic anemia and chemotherapy-induced bone marrow aplasia. *Blood* 1996; 88 (12): 4493-4499.

50. Kokonozaki M, Kanellou P, Pappa CA, Vyzoukaki R, Sarantoulaki S, Stavroulaki E, et al. Serum levels of soluble FLT3 ligand in patients with active multiple myeloma constitute marker of bone marrow plasma cell proliferative activity. *Crit Rev Oncog* 2017; 22 (3-4): 255-262. doi: 10.1615/CritRevOncog.2018021355.
51. Steiner N, Hajek R, Sevcikova S, Borjan B, Jöhrer K, Göbel G, et al. High levels of FLT3-ligand in bone marrow and peripheral blood of patients with advanced multiple myeloma. *PLoS One* 2017; 12 (7): e0181487. doi: 10.1371/journal.pone.0181487.
52. Rinaldi I, Louisa M, Mulya Sari R, Arwanih E. FLT3-ITD Mutation and FLT3 Ligand plasma level were not associated with one-year survival of Indonesian acute myeloid leukemia patients. *Onco Targets Ther* 2021; 14: 1479-1486. doi: 10.2147/OTT.S282842.
53. Durai V, Bagadia P, Briseño CG, Theisen DJ, Iwata A, Davidson JT, et al. Altered compensatory cytokine signaling underlies the discrepancy between Flt3<sup>-/-</sup> and Flt3l<sup>-/-</sup> mice. *J Exp Med* 2018; 215 (5): 1417-1435. doi: 10.1084/jem.20171784.
54. Manz MG. Plasmacytoid dendritic cells: origin matters. *Nat Immunol* 2018; 19 (7): 652-654. doi: 10.1038/s41590-018-0143-x.
55. De Arruda VYN, Matsuzaki LN, Chauffaille ML. FMS-related tyrosine kinase 3 internal tandem duplication (FLT3-ITD): a villain among others. *Rev Bras Hematol Hemoter* 2017; 39 (3): 283-284. doi: 10.1016/j.bjhh.2017.03.001.
56. Cao T, Jiang N, Liao H, Shuai X, Su J, Zheng Q. The FLT3-ITD mutation and the expression of its downstream signaling intermediates STAT5 and Pim-1 are positively correlated with CXCR4 expression in patients with acute myeloid leukemia. *Scientific Reports* 2019; 9:12209. doi: org/10.1038/s41598-019-48687-z.
57. Nakao M, Iwai T, Kaneko H, Horiike S, Kashima K, Sonoda Y, et al. Internal tandem duplication of the flt3 gene found in acute myeloid leukemia. *Leukemia* 1996; 10 (12): 1911-1918.
58. González E, Grille S, Vales V, Boada M, Zanella LM, Leal D, et al. Estudio del ratio de FLT3-ITD como factor pronóstico en leucemias agudas mieloides. *Rev Méd Urug* 2016; 32 (3): 20-26.
59. Liu SB, Dong HJ, Bao XB, Qiu QC, Li HZ, Shen HJ, et al. Impact of FLT3-ITD length on prognosis of acute myeloid leukemia. *Haematologica* 2019; 104 (1): e9-e12. doi: 10.3324/haematol.2018.191809.
60. Yamamoto Y, Kiyoi H, Nakano Y, Suzuki R, Kodera Y, Miyawaki S, et al. Activating mutation of D835 within the activation loop of FLT3 in human hematologic malignancies. *Blood* 2001; 97 (8): 2434-2439. doi: 10.1182/blood.v97.8.2434.
61. Hyrenius-Wittsten A, Pilheden M, Sturesson H, Hansson J, Walsh MP, Song G, et al. De novo activating mutations drive clonal evolution and enhance clonal fitness in KMT2A-rearranged leukemia. *Nat Commun* 2018; 9 (1): 1770. doi: 10.1038/s41467-018-04180-1.
62. Grundler R, Miething C, Thiede C, Peschel C, Duyster J. FLT3-ITD and tyrosine kinase domain mutants induce 2 distinct phenotypes in a murine bone marrow transplantation model. *Blood* 2005; 105 (12): 4792-4799. doi: 10.1182/blood-2004-11-4430.
63. Arreba-Tutusaus P, Mack TS, Bullinger L, Schnöder TM, Polanetzki A, Weinert S, et al. Impact of FLT3-ITD location on sensitivity to TKI-therapy in vitro and in vivo. *Leukemia* 2016; 30 (5): 1220-1225. doi: 10.1038/leu.2015.292.
64. Reindl C, Bagrintseva K, Vempati S, Schnittger S, Ellwart JW, Wenig K, et al. Point mutations in the juxtamembrane domain of FLT3 define a new class of activating mutations in AML. *Blood* 2006; 107 (9): 3700-3707. doi: 10.1182/blood-2005-06-2596.
65. Esnault C, Rahmé R, Rice KL, Berthier C, Gaillard C, Quentin S, et al. FLT3-ITD impedes retinoic acid, but not arsenic, responses in murine acute promyelocytic leukemias. *Blood* 2019; 133 (13): 1495-1506. doi: 10.1182/blood-2018-07-866095.
66. Okabe A, Guirales F, Zhao D, Tirado CA. FLT3 Gene involvement in B-cell acute lymphoblastic leukemia (B-ALL). *J Assoc Genet Technol* 2021; 47 (1): 6-14.
67. Vu HA, Xinh PT, Masuda M, Motoji T, Toyoda A, Sakaki Y, et al. FLT3 is fused to ETV6 in a myeloproliferative disorder with hypereosinophilia and a t(12;13)(p13;q12) translocation. *Leukemia* 2006; 20 (8): 1414-1421. doi: 10.1038/sj.leu.2404266.
68. Zhang H, Paliga A, Hobbs E, Moore S, Olson S, Long N, et al. Two myeloid leukemia cases with rare FLT3 fusions. *Cold Spring Harb Mol Case Stud* 2018; 4 (6): a003079. doi: 10.1101/mcs.a003079.
69. Troadec E, Dobbstein S, Bertrand P, Faumont N, Trimoreau F, Touati M, et al. A novel t(3;13)(q13;q12) translocation fusing FLT3 with GOLGB1: toward myeloid/lymphoid neoplasms with eosinophilia and rearrangement of FLT3? *Leukemia* 2017; 31 (2): 514-517. doi: 10.1038/leu.2016.304.
70. Jawhar M, Naumann N, Knut M, Score J, Ghazzawi M, Schneider B, et al. Cytogenetically cryptic ZMYM2-FLT3 and DIAPH1-PDGFRB gene fusions in myeloid neoplasms with eosinophilia. *Leukemia* 2017; 31 (10): 2271-2273. doi: 10.1038/leu.2017.240.
71. Zheng XX, Zhang J, Zhang Y, Zhang M, Liu C, Liu X, Yin J, et al. FLT3 pathway is a potential therapeutic target for PRC2-mutated T-cell acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2018; 132 (23): 2520-2524. doi: 10.1182/blood-2018-04-845628.
72. Kleaveland B, Shi CY, Stefano J, Bartel DP. A Network of Noncoding regulatory RNAs acts in the mammalian brain. *Cell* 2018; 174 (2): 350-362.e17. doi: 10.1016/j.cell.2018.05.022.
73. Sun YM, Wang WT, Zeng ZC, Chen TQ, Han C, Pan Q, et al. circMYBL2, a circRNA from MYBL2, regulates FLT3 translation by recruiting PTBP1 to promote FLT3-ITD AML progression. *Blood* 2019; 134 (18): 1533-1546. doi: 10.1182/blood.2019000802.

74. Wu N, Yuan Z, Du KY, Fang L, Lyu J, Zhang C, et al. Translation of yes-associated protein (YAP) was antagonized by its circular RNA via suppressing the assembly of the translation initiation machinery. *Cell Death Differ* 2019; 26 (12): 2758-2773. doi: 10.1038/s41418-019-0337-2.
75. Rivat C, Sar C, Mechaly I, Leyris JP, Diouloufet L, Sonrier C, et al. Inhibition of neuronal FLT3 receptor tyrosine kinase alleviates peripheral neuropathic pain in mice. *Nat Commun* 2018; 9 (1): 1042. doi: 10.1038/s41467-018-03496-2.
76. Rücker FG, Du L, Luck TJ, Benner A, Krzykalla J, Gathmann I, et al. Molecular landscape and prognostic impact of FLT3-ITD insertion site in acute myeloid leukemia: RATIFY study results. *Leukemia* 2021. doi: 10.1038/s41375-021-01323-0. Epub ahead of print.
77. Liu SB, Qiu QC, Bao XB, Ma X, Li HZ, Liu YJ, et al. Pattern and prognostic value of FLT3-ITD mutations in Chinese de novo adult acute myeloid leukemia. *Cancer Sci* 2018;109(12):3981-3992. doi: 10.1111/cas.13835.
78. Blätte TJ, Schmalbrock LK, Skambraks S, Lux S, Cocciardi S, Dolnik A, et al. GetITD for FLT3-ITD-based MRD monitoring in AML. *Leukemia* 2019;33(10):2535-2539. doi: 10.1038/s41375-019-0483-z.
79. Angelini DF, Ottone T, Guerrera G, Lavorgna S, Cittadini M, Buccisano F, et al. A leukemia-associated CD34/CD123/CD25/CD99+ immunophenotype identifies FLT3-mutated clones in acute myeloid leukemia. *Clin Cancer Res* 2015; 21 (17): 3977-3985. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-14-3186.
80. Welch JS, Ley TJ, Link DC, Miller CA, Larson DE, Koboldt DC, et al. The origin and evolution of mutations in acute myeloid leukemia. *Cell* 2012; 150 (2): 264-278. doi: 10.1016/j.cell.2012.06.023.
81. Döhner K, Thiede C, Jahn N, Panina E, Gambietz A, Larson RA, et al. Impact of NPM1/FLT3-ITD genotypes defined by the 2017 European LeukemiaNet in patients with acute myeloid leukemia. *Blood* 2020; 135 (5): 371-380. doi: 10.1182/blood.2019002697.
82. Cocciardi S, Dolnik A, Kapp-Schwoerer S, Rücker FG, Lux S, Blätte TJ, et al. Clonal evolution patterns in acute myeloid leukemia with NPM1 mutation. *Nat Commun* 2019; 10 (1): 2031. doi: 10.1038/s41467-019-09745-2.
83. Zhao J, Song Y, Liu D. Gilteritinib: a novel FLT3 inhibitor for acute myeloid leukemia. *Biomark Res* 2019; 7: 19. doi: 10.1186/s40364-019-0170-2. Erratum in: *Biomark Res*. 2019; 7: 21.
84. McMahon CM, Ferng T, Canaani J, Wang ES, Morrisette JJD, Eastburn DJ, et al. Clonal selection with RAS pathway activation mediates secondary clinical resistance to selective FLT3 inhibition in acute myeloid leukemia. *Cancer Discov* 2019; 9 (8): 1050-1063. doi: 10.1158/2159-8290.CD-18-1453.

[https://doi.org/10.24245/rev\\_hematol.v22i3.5671](https://doi.org/10.24245/rev_hematol.v22i3.5671)

## El sistema inmunitario contra el coronavirus

### Immune system against coronavirus.

Manuel Blas Gallardo-García

#### Resumen

En medio de toda esta confusión de vacunas, tratamientos y medidas políticas, un ejército implacable y altamente profesional y cualificado está luchando contra el SARS-CoV-2 (en inglés: *severe acute respiratory syndrome coronavirus-2*) un virus ARN monocatenario positivo y lejos de la atención de los focos. Es el sistema inmunitario y ganará la guerra.

**PALABRAS CLAVE:** SARS-CoV-2; síndrome respiratorio agudo severo coronavirus 2; sistema inmunológico; virus ARN.

#### Abstract

Amid all this confusion of vaccines, treatments and political measures, a relentless and highly professional and qualified army is fighting SARS-CoV-2, a positive single catenary RNA virus, away from the attention of the spotlight. It's the immune system and will win the war.

**KEYWORDS:** SARS-CoV-2; Severe acute respiratory syndrome coronavirus-2; Immune system; RNA virus.

Doctor en Medicina, Málaga, España.

**Recibido:** 30 de abril 2021

**Aceptado:** 25 de octubre 2021

#### Correspondencia

Manuel Blas Gallardo García  
mbgallardogarcia@hotmail.com

**Este artículo debe citarse como:**  
Gallardo-García MB. El sistema inmunitario contra el coronavirus. Hematol Méx 2021; 22 (3): 175-180.

## PREÁMBULO

Ante la severa gravedad y mortalidad que está generando la pandemia del COVID-19 en España (vamos por 140,000 fallecidos en abril del 2021, muchos de ellos, sanitarios), y hasta conseguir medicaciones y vacunas específicas, hemos hecho unas reflexiones escritas muy simples, sencillas, didácticas, divulgativas, de fácil comprensión, utilizando el sistema inmunitario humano, como un referente, similar a la organización de un **ejército** convencional que derrotará y vencerá al coronavirus.

## ANTECEDENTES

El virus tiene genes de virulencia para replicarse y esquivar a las defensas, pero el sistema inmunitario tiene en su arsenal anticuerpos, células asesinas, barreras y hasta armas químicas. Este virus es invisible, pero no invencible.

El SARS-CoV-2 tiene la capacidad proteica de causar innumerables manifestaciones clínicas, que van desde la ausencia total de síntomas, hasta la neumonía, el síndrome de dificultad respiratoria aguda y la muerte. Esta guerra es un duelo de titanes; tanto el virus, como las defensas del organismo tienen a sus espaldas cientos de millones de años de evolución en los que ha ido transformándose y perfeccionándose, con el paso de generaciones y más generaciones y sabemos que el sistema inmunitario ganará la guerra, con o sin tratamiento o vacunas y la población humana seguirá adelante.

A estas defensas de organismo (sistema inmunitario) en su lucha contra el SARS-CoV-2 las hemos dividido en seis niveles o defensas, a saber:

1. Murallas.
2. Policías inmunitarios.
3. Unidades especializadas inmunitarias.

4. Arsenal militar (misiles: anticuerpos o inmunoglobulinas).
5. Sistema de alerta, transmisión y comunicación.
6. Disciplina.

## ¿QUÉ ES EL SISTEMA INMUNITARIO EN POCAS PALABRAS?

Es una red muy compleja de células y moléculas diferentes, que están interconectadas entre sí... y extiende sus redes por doquier para hacer frente a todo tipo de amenazas (virus, patógenos, hongos, cánceres, agresiones medioambientales, etc.) y nos defiende de lo "extraño", del invasor.

Los seres superiores defienden constantemente su integridad biológica frente a agresiones procedentes del exterior, así como del propio organismo. De no ser así, moriríamos como consecuencia de tumores o de infecciones de bacterias, virus, hongos, parásitos, etc.

La capacidad de defensa se adquiere antes de nacer y se madura y consolida en los primeros años de vida.

La propiedad fundamental del sistema inmunitario es la capacidad de discriminar entre "sí mismo" y el "no uno mismo", "lo extraño", de modo que los gérmenes invasores, las células malignas y extrañas, virus, patógenos, parásitos, etc., y otros peligros al huésped puedan ser atacados y eliminados.

### Primera línea de defensa. La muralla (piel y mucosas)

Es una muralla física que separa el interior del exterior. Es la piel, el órgano más extenso del cuerpo humano y las mucosas, que tapizan el sistema respiratorio, el sistema digestivo gastrointestinal, el aparato genitourinario, los ojos.

Esta defensa de la muralla (exterior e interior del organismo) es el nivel más básico de defensa, pero no por eso deja de ser muy importante. La piel está formada por células que funcionan como ladrillos y que están unidas por conexiones muy fuertes, que constituyen una barrera física inexpugnable. La piel tiene un pH ligeramente ácido, de 5.5 que dificulta la aparición de infecciones.

La muralla interior (mucosas) mantiene una barrera química, porque las células mucosas secretan sustancias que lo convierten en un ambiente hostil a los gérmenes. El moco produce atrapamiento de bacterias y partículas pequeñas.

En el epitelio intestinal conviven en armonía más de 500 especies de microorganismos, que forman la microbiota o flora intestinal, evitando la colonización del huésped por gérmenes exógenos. La microbiota va a ayudar en la defensa interior, una batería de más de 500 tipos de hongos y bacterias, que van a dificultar la proliferación de gérmenes patógenos.

### **Segunda línea de defensa. Inmunidad innata. Policías inmunitarios**

Sabemos también que ninguna muralla es inexpugnable. Por ello, justo detrás de la “muralla” se encuentra la inmunidad innata o natural y ésta no cambia a lo largo de la vida y responde siempre igual, sin importar de qué patógenos se trate o si es la primera o la segunda infección.

Sería como la policía inmunitaria de servicio las 24 horas y dispuesta a responder ante cualquier amenaza rápidamente. Este nivel de defensa tiene un amplio arsenal a su alcance: células sanguíneas: monocitos, linfocitos, neutrófilos, eosinófilos, basófilos, plaquetas, y hacemos hincapié en el complejo monocito-macrófago activado, que fagocitan (es decir, engloban y digieren con producción de óxido nítrico, ion superóxido, radicales hidroxílicos OH-, peróxido

de hidrógeno H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>), destruyendo intracitosólicamente a los gérmenes patógenos, células infectadas o patógenos; también las células asesinas naturales (células NK), que “disparan” unas sustancias a células infectadas para matarlas o “suicidarlas”; o el sistema del complemento (un arsenal de moléculas que funciona como una red de mensajería y aviso para alertar a las defensas y que es esencial para acabar con los gérmenes patógenos).

Estas células y moléculas ponen en marcha el proceso denominado inflamación, que es uno de los efectos característicos de la activación de la inmunidad innata, de forma que en los lugares donde se produce esta reacción inmunitaria notaremos las características clínicas típicas de hinchazón (edema), enrojecimiento (rubor), calor y dolor. Además, posteriormente, acabarán también participando células más especializadas y se reparará el tejido infectado.

### **Tercera línea de defensa. La inmunidad adaptativa (“unidades inmunológicas especializadas”)**

Si la inmunidad innata es suficiente para contener la infección, la respuesta de defensa finaliza. Pero si falla esta respuesta innata, entran en juego las “unidades inmunológicas especializadas”, que constituyen la *inmunidad adaptativa o específica*.

Esta respuesta inmunológica tiene un nivel de complejidad muy alto y solo está presente en vertebrados, alcanzando en los mamíferos el máximo nivel de desarrollo y complejidad.

Los representantes más importantes de este nivel son los linfocitos B y T. Las células T se llaman así porque se diferencian en el timo y las células B porque se descubrieron en la bursa de los pájaros (Fabricio). En el hombre, estas células se diferencian dentro de los huesos (médula ósea).

Tanto los linfocitos B como los T se caracterizan por una peculiaridad: en su superficie hay moléculas que reconocen a agentes infecciosos de forma muy *específica*, comparable al acoplamiento de una *llave en una cerradura*.

#### *Su conexión es muy, muy exacta*

Cuando estas moléculas de parásitos, hongos, bacterias, virus, etc. son reconocidas por el sistema inmunitario de forma específica, se las conoce como antígenos.

Por una parte, están los linfocitos T CD4 (cooperadores) –el General del ejército inmunitario– que trabajan como directores de orquesta (y del campo de la lucha), tomando las decisiones de la inmunidad adaptativa y decidiendo la respuesta a tomar. Los T CD4 o colaboradores reconocen a los antígenos asociados con el complejo mayor de histocompatibilidad (CMH) de clase 2 y los CD8 (citotóxicos o supresores) reconocen a los antígenos asociados con el CMH de clase 1.

Las moléculas del CMH serían como *“esposas”* para la unión entre el receptor de linfocitos T (TCR) y el antígeno (células presentadoras de antígenos) para la activación y liberación de citocinas, que atraen nuevos granulocitos, macrófagos y linfocitos T y B y para dirigir a los nuevos *“reclutas”* una vez que llegan al escenario del daño.

Los linfocitos T CD4 generan los linfocitos Th1 y Th2 y los T CD8 inducen los linfocitos citotóxicos y supresores. Los linfocitos Th1 liberan interleucinas: IL-2, interferón gamma (INF) y factor de necrosis tumoral beta (TNF-B). Los linfocitos Th2 liberan IL-4, 5, 6, 10 y 13.

La separación del tipo de respuesta (humoral, celular o ambas) es más de tipo didáctica que real. En general, se considera que cuando el elemento efector final son las inmunoglobulinas (linfocitos B), se trata de una respuesta de tipo

humoral, mientras que cuando participan los linfocitos T CD4/CD8, se trataría de una respuesta de tipo celular.

#### **Anticuerpos, “misiles” dirigidos del arsenal militar**

Son producidos por los linfocitos B y su función fundamental es la síntesis de los anticuerpos o inmunoglobulinas, que ocurre bajo la indicación de los directores de orquesta, las células T CD4 y también con la producción de múltiples citocinas, que son moléculas pequeñas y solubles, que trabajan como mensajeras, transmitiendo órdenes celulares.

Los anticuerpos son grandes proteínas, que reconocen al antígeno de forma específica. Los anticuerpos son verdaderos misiles, con un grado de *“especificidad máxima”*. Son, además, armas muy versátiles y ponen en marcha mecanismos alternativos y complementarios para la muerte del agresor.

#### *Memoria inmunológica*

Una vez que se elimina la infección, la mayor parte de las células B y T declinan y mueren, pero una pequeña fracción de ellas siguen circulando por la sangre, en forma de *células de memoria*, como si fueran *veteranos de guerra*, que no han olvidado a su enemigo. Lo mejor de ellas es que están listas para volver a reconocerlo y desencadenar las respuestas adaptativas, capaces de tener éxito allá donde la respuesta innata es insuficiente y con mayor rapidez y eficacia que en la primera batalla.

Aparte de los anticuerpos, pueden quedar células de memoria capaces de disparar la respuesta si ocurre una reinfección.

En el caso del SARS-CoV-2 se ha observado que los anticuerpos desaparecen algunos meses

después de la infección. Eso no significa que estas personas dejen de tener inmunidad. La *variación* es un proceso mediante el cual las personas susceptibles a la viruela eran inoculadas con material extraído de una vesícula de una persona con viruela, con la intención de provocar una infección leve y la consiguiente inmunidad (Edward Jenner, 1749).

La reinfección por SARS-CoV-2 parece ser poco común, a pesar de más de 9 meses de circulación en todo el mundo. Parece que puede haber una fuerte inmunidad mediada por células resultado de una infección leve o asintomática por SARS-CoV-2 (hipótesis de la *variación*).

Aparte de los anticuerpos, pueden quedar células de memoria, capaces de desencadenar la respuesta si ocurre una reinfección. En el caso del coronavirus se han detectado linfocitos T CD4 y CD8 de memoria tras una primera infección. También se han encontrado células de este tipo, capaces de responder ante el SARS-CoV-2 y producidas en respuesta a otros coronavirus causantes de los catarros (este efecto es lo que se denomina *inmunidad cruzada*).

Es muy difícil saber actualmente cuánto dura la inmunidad frente al SARS-CoV-2. Por el momento, parece que los anticuerpos duran al menos cuatro meses.

El pilar fundamental para el control de la pandemia por COVID-19 es la vacunación contra el síndrome respiratorio agudo severo coronavirus 2 (SARS-CoV-2).

Se han comunicado eventos adversos con vacunación anti-COVID-2 del tipo de trombosis y trombocitopenia a los 6-24 días después de recibir la primera dosis de vacuna. La trombosis fue principalmente venosa cerebral. Los 22

pacientes estudiados tenían concentraciones de fibrinógeno bajas o normales y elevadas de dímero D, lo que sugiere una activación sistémica de la coagulación.

Las pruebas de anticuerpos al factor plaquetario 4 (PF-4) fueron positivas en los 22 pacientes, determinación por la técnica de ELISA.

Aunque la patogenia de este síndrome de *trombocitopenia trombótica inmunitaria inducida por vacunas* aún no está aclarada.

Se recomienda *evitar* el tratamiento con transfusiones de plaquetas, debido al riesgo de progresión de los síntomas trombóticos y que se considere la administración de un agente anticoagulante no heparínico e inmunoglobulinas intravenosas.

Debe destacarse también la muy baja prevalencia de esta complicación de la vacunación, por grave que sea, en relación con los beneficios de prevenir el COVID-19, una afección con mortalidad del 1 al 2% y posibles secuelas a largo plazo.<sup>1</sup>

#### **Sistema de alerta, transmisión y comunicación (también básico en el ejército)**

Uno de los puntos más críticos en los sistemas de transmisión inmunitario es la conexión entre la segunda y la tercera línea de defensas, es decir, entre la inmunidad innata y la adaptativa.

Hay muchas células actuando como intermedarios: los linfocitos T necesitan que otras células “cotillas” les muestren al antígeno (que es la molécula del patógeno reconocido por el sistema inmunitario). Cualquier célula puede ser presentadora de antígenos, pero, además, hay células profesionales en hacerlo: se trata de las *células dendríticas, los macrófagos o los linfocitos B*.

Esta presentación del antígeno solo ocurre en el bazo, en los ganglios linfáticos y en las mucosas. De ahí que, al momento de elaborar una vacuna frente al coronavirus, sea un punto a favor que el medicamento ponga en marcha la respuesta inmunitaria en las mucosas respiratorias, que son la puerta de entrada principal del virus.

### Disciplina. Regulación inmunitaria

El COVID-19 genera a veces graves síntomas por una activación excesiva de la inflamación: *se inicia una cascada o tormenta de citocinas, se desregulan las señales de defensa inmunitaria, se altera la homeostasia biológica regulatoria y el equilibrio inmunitario y se produce una respuesta hiperinflamatoria y alteraciones de la inmunorregulación humana, aumentando la gravedad de la enfermedad.*

Esta *indisciplina inmunitaria* excesiva, pero también si es deficiente o equivocada, y cuya patogénesis aún no está aclarada, abruma y desregula las defensas inmunitarias, causando trastornos muy severos del sistema inmunitario y aumentando la gravedad de la enfermedad.

Así, pueden desarrollarse respuesta del tipo del síndrome de respuesta inflamatoria sistémica o el síndrome de respuesta antiinflamatoria compensadora (SRIS o el CARS; en inglés: *systemic inflammatory response syndrome; compensatory anti-inflammatory response syndrome*).

### ¿Cómo se lleva a cabo esta regularización?

La regulación inmunológica constituye un mecanismo importante para el mantenimiento de la homeostasia del sistema inmunitario, así como para el establecimiento de la tolerancia hacia antígenos propios, evitando la aparición de enfermedades autoinmunitarias.

Las células Th1/ Th2 mantienen la homeostasia biológica del sistema inmunitario del huésped y el equilibrio Th1/Th2 está regulado por varias hormonas, inmunoglobulinas y citocinas (equilibrio y paradigma linfocitario Th1/Th2), siendo responsables de la regulación armónica del sistema inmunitario.

Intervienen multitud de células y moléculas, entre las que también hay interacciones con el sistema nervioso y el sistema endocrino. Por eso, cuestiones tan dispares como el sexo, el deporte, las horas de sueño, la alimentación o los niveles de estrés-ansiedad pueden influir en el nivel de activación del sistema inmunitario, a través de mensajeros (hormonas, neurotransmisores, citocinas), como las endorfinas o el cortisol.

Por último, de la buena y armónica salud inmunitaria y de su correcta homeostasia biológica regulatoria dependerá nuestra capacidad de responder a agresiones, como las infecciones y salir airoso o en vez de eso, enfermar.<sup>1-5</sup>

### REFERENCIAS

1. Scully M, Singh D, Lown R, et al. Anticuerpos patológicos contra el factor plaquetario 4 después de la vacunación con ChAdOx1 nCoV-19. Artículo original. N Engl J Med 2021; 16. DOI: 10.1056/Nemea 2105385.
2. Gallardo García MB. Fisiopatología del metabolismo del hierro y su repercusión clínica: Alteraciones hematológicas, inmunológicas y nutricionales que ocasionan enfermedades humanas. Editorial EAE. Academia española. Madrid: 2015.
3. Gallardo-García MB, Gallardo-Pedrajas F, Cabra Bellido MJ, Sánchez Gallegos P. Efecto de las alteraciones deletéreas de las anemias en la inmunoregulación humana. Hematol Mex 2017; 18: 68-84.
4. Gallardo F, Gallardo MB, Ramírez G, Atencia J, Fernández S, Lebrón M. Alteraciones inmunológicas en pacientes anémicos. Inmunología 2008; 27: 57-62. DOI: 10.1016/S0213-9626(08)70051-9.
5. Gandhi M, Rutherford G. Facial masking for Covid-19. Potential for "Variolation" as We Await a Vaccine. N Engl J Med, 2020; 1-3.
6. Editorial. Cines DB, Brussel JB. Editorial. 2021.

[https://doi.org/10.24245/rev\\_hematol.v22i3.6815](https://doi.org/10.24245/rev_hematol.v22i3.6815)

## Leucemia de células peludas: comunicación de un caso como parte del abordaje de fiebre de origen desconocido

### Hairy cell leukemia: a report of a case as part of the approach to fever of unknown origin.

Rocío del Carmen Uribe-Franco,<sup>1</sup> Andrea Iracema Milán-Salvatierra,<sup>2</sup>

#### Resumen

**ANTECEDENTES:** La leucemia de células peludas, junto con el linfoma difuso esplénico son trastornos linfoides de células B maduras, cuya característica peculiar son las prolongaciones citoplasmáticas que dan esa apariencia de célula pilosa. Es 4 a 5 veces más frecuente en hombres que en mujeres y representa el 2% de todas las leucemias, el curso de esta enfermedad es indolente, habitualmente suelen encontrarse citopenias asintomáticas, en algunas ocasiones ocurren síntomas constitucionales y distensión abdominal debido a organomegalias.

**CASO CLÍNICO:** Paciente femenina de 37 años de edad en quien se diagnosticó leucemia de células peludas tras el estudio por padecer fiebre de origen desconocido.

**CONCLUSIONES:** Se recomiendan como primera línea los análogos de purinas con respuestas de hasta el 90-100%. No todos los pacientes recién diagnosticados son aptos para recibir tratamiento, la enfermedad sintomática únicamente se vigila.

**PALABRAS CLAVE:** Leucemia de células peludas; linfoma indolente; leucemia tipo B; cladribina.

#### Abstract

**BACKGROUND:** Hairy cell leukemia, along with diffuse splenic lymphoma, are mature B-cell lymphoid disorders, the peculiar characteristic of which are the cytoplasmic processes that give the appearance of a hairy cell. It is 4 to 5 times more frequent in men than in women and represents 2% of all leukemias, the course of this disease is indolent, asymptomatic cytopenias are usually found, on some occasions there are constitutional symptoms, abdominal distention due to organomegaly.

**CLINICAL CASE:** A 37-year-old female patient in who hairy cell leukemia was diagnosed after the study due to having fever of unknown origin.

**CONCLUSIONS:** Purine analogs with responses of up to 90-100% are recommended as first-line. Not all newly diagnosed patients are eligible for treatment, symptomatic disease is only monitored.

**KEYWORDS:** Hairy cell leukemia; Indolent lymphoma; B-leukemia; Cladribine.

<sup>1</sup> Servicio de Medicina Interna.

<sup>2</sup> Servicio de Hematología.

Hospital Juárez de México, Ciudad de México.

**Recibido:** 17 de agosto 2021

**Aceptado:** 25 de octubre 2021

#### Correspondencia

Rocío del Carmen Uribe Franco  
neka\_rocio@hotmail.com

**Este artículo debe citarse como:** Uribe-Franco RC, Milán-Salvatierra AI. Leucemia de células peludas: comunicación de un caso como parte del abordaje de fiebre de origen desconocido. Hematol Méx 2021; 22 (3): 181-188.

## ANTECEDENTES

La leucemia de células peludas es un trastorno linfocítico de células B maduras, cuya característica son las prolongaciones citoplasmáticas que dan esa apariencia de célula pilosa.<sup>1</sup> Es 4 a 5 veces más frecuente en hombres, representa el 2% de todas las leucemias, con edad media al diagnóstico de 52 años. Se relaciona con otro tipo de afecciones que incluyen trastornos autoinmunitarios, como la poliarteritis nodosa, la exposición a polvo de carbón, relación con antecedentes familiares de leucemia de células peludas o leucemia linfocítica crónica.<sup>2</sup> Las células peludas rara vez se encuentran en ganglios linfáticos, se encuentran principalmente en médula ósea, sangre, pulpa roja esplénica y sinusoides hepáticos, esta localización preferencial depende de la sobreexpresión o subexpresión de ciertos marcadores, las células B sobreexpresan CD184; sin embargo, subexpresan L-selectina (CD62L), CXCR5 (receptor 1 del linfoma de Burkitt) y CCR7, lo que puede explicar, en parte, la menor participación del tejido ganglionar.<sup>2</sup>

### Características clínicas

El curso de esta enfermedad es indolente, suelen encontrarse citopenias asintomáticas, en algunas ocasiones pueden manifestarse síntomas constitucionales (fiebre, astenia, diaforesis nocturna, pérdida de peso no intencionada), malestar abdominal por organomegalias, principalmente esplenomegalia (hasta en un 96%) y puede manifestarse en un 15% como ruptura esplénica espontánea. En ocasiones suele observarse linfadenopatía voluminosa, lesiones líticas óseas, lesiones cutáneas infiltrativas, vasculitis leucocitoclástica, anemia hemolítica, serositis e incluso la aparición de otras neoplasias linfocíticas y no linfocíticas.<sup>2,3,4</sup> En el pasado la principal causa de muerte eran los procesos infecciosos debidos a neutropenia.<sup>4,5,6</sup>

## Diagnóstico

La leucemia de células peludas a menudo se diagnostica por esplenomegalia, pancitopenia o por síntomas constitucionales.<sup>7</sup> Como parte del abordaje de esta clase de pacientes deberá realizarse un frotis de sangre periférica, inmunofenotipo, que revela restricción de la cadena ligera de las poblaciones B que expresan k o l, las células coexpresan CD19<sup>+</sup>, CD20<sup>+</sup>, CD11c<sup>+</sup>, CD25<sup>+</sup>, CD103<sup>+</sup>, caso contrario de la forma variante que no expresa CD25 ni CD123, y determinar mutaciones del gen BRAF.<sup>8-11</sup>

El aspirado de médula ósea y la biopsia de hueso ayudan a determinar el grado de infiltración medular, caracterizada por células linfocíticas con patrón de afectación de tipo intersticial que se vuelve difuso y crea una apariencia en panal de abeja.<sup>12</sup> Deben realizarse química sanguínea y valoración de la función renal y hepática, inmunoglobulinas séricas, microglobulina b2, antiglobulina directa (DAT), prueba de Coombs, panel viral para hepatitis B, C y VIH; el estudio tomográfico deberá realizarse al diagnóstico ya que hasta un 10 % de los pacientes mostrará linfadenopatía abdominal y deberá efectuarse al haber recaída.<sup>13</sup> Es probable que en el momento del diagnóstico se obtenga aspirado seco, debido a fibrosis y en un 10% se reportará una médula ósea hipocelular, el grado de afectación de las células peludas se evalúa mejor con inmunohistoquímica (CD20, a nexina A1, VE1 o tinción BRAF<sup>V600E</sup>) [**Cuadro 1**]; la necesidad de esplenectomía diagnóstica o terapéutica es poco frecuente, pero cuando se realiza muestra expansión difusa de la pulpa roja con alteración de la arquitectura normal y atrofia de la pulpa blanca.<sup>9,11,12</sup>

Existe una forma variante de leucemia de células pilosas (vHCL), poco común y considerada una entidad provisional en la revisión más reciente de la clasificación de la OMS en 2016; represen-

**Cuadro 1.** Perfiles inmunohistoquímicos de linfomas de células B que se manifiestan con esplenomegalia y afectación a la médula ósea

	CD5	Ciclina D1	Sox 11	CD23	CD25	IgD	TRAP	Anexina A1	CD103	CD11c
Leucemia de células peludas	-	+	+/-	-	+	-	+	+	+	+
Linfoma esplénico	-	-	No determinado	-	-	-	-	-	-	+/-
Variante de leucemia de células peludas	-	-	No determinado	-	-	-	+/-	-	+	+
Leucemia linfocítica crónica/linfoma linfocítico	+	-	-	+	-	+	-	-	-	+/-
Linfoma esplénico de la zona marginal	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-
Linfoma de células del manto	+	+	+	-	-	+	-	-	-	-

ta el 0.4% de las neoplasias linfoides crónicas y el 10% de todos los casos de leucemia de células peludas, no hay predominio de sexo y se manifiesta con una edad media al diagnóstico de 71 años, a diferencia de la forma clásica, las células linfoides anormales no suelen expresar CD25 ni CD123, así como la mutación en el gen BRAF<sup>V600E</sup>, la mayoría de los casos de HCL (80-90%) se caracterizan por hipermutación somática en el gen IGHV. La frecuencia de IGHV no mutado es mucho menor en el HCL clásico que en la HCLv. Es importante el diagnóstico entre ambas porque esta última tiene una forma de manifestación más agresiva sin respuesta a los análogos de purina y se manifiesta con mayor linfocitosis.<sup>9,10,13,14,15</sup>

### Diagnóstico diferencial

De entre las afecciones de estirpe linfóide B existen las siguientes como diagnóstico diferencial: leucemia linfocítica crónica/linfoma de linfocitos pequeños (CLL/SLL), linfoma prolinfocítico (PLL), linfoma de zona marginal esplénica (SMZL), linfoma/leucemia esplénica inclasificable que incluye el linfoma esplénico difuso de células B pequeñas de pulpa roja y leucemia de células pe-

ludas variante (v-HCL), linfoma linfoplasmocítico (LPL) y linfoma de células del manto (MCL).<sup>9,10</sup>

### Tratamiento

Es importante estratificar el riesgo que está determinado por esplenomegalia mayor a 3 cm, leucocitosis mayor a  $10 \times 10^9$ , células pilosas mayor a  $5 \times 10^9$  y b-2 microglobulina alta, se asocian con mal pronóstico y mayor resistencia a los análogos de las purinas; la expresión de CD38, mutación del gen de la región variable de la cadena pesada de inmunoglobulina (IGHV), se asocia con supervivencia general más corta.<sup>1</sup> No todos los pacientes son aptos para recibir tratamiento, las indicaciones de tratamiento incluyen: enfermedad sintomática con fatiga excesiva, síntomas digestivos debidos a organomegalias, pérdida de peso no intencionada, citopenias, entre éstas Hb < 11g/dL, plaquetas < 10,000/ $\mu$ L, neutrófilos < 1000/ $\mu$ L, linfocitosis progresiva o linfadenopatía. La enfermedad asintomática se vigila de manera estrecha con valoraciones cada 6 meses.<sup>13,15</sup> Los análogos de nucleósidos de purina pentostatina y cladribina son el tratamiento estándar como monoterapia de primera línea con una respuesta general del 90-100%,

sin diferencia significativa entre ambos, generando remisiones duraderas con una media de 15 años.<sup>12,15</sup> Ambas generan inmunosupresión, por lo que es importante la administración de agentes estimulantes de las colonias de granulocitos y profilaxis. La esplenectomía actualmente rara vez se utiliza. El tratamiento con interferón alfa como terapia de inducción y mantenimiento, en pacientes embarazadas y en sujetos con neutropenia, favorece en control duradero de la enfermedad, pero con la llegada de los análogos de purina, su administración actualmente es muy limitada y se reserva para los casos de recaída o enfermedad resistente.<sup>13,15</sup>

#### *Enfermedad resistente*

Los análogos de las purinas también son eficaces para el tratamiento en recidiva, así como la combinación de éstos con rituximab. Rituximab como monoterapia tiene una actividad moderada después del tratamiento inicial con análogos de las purinas. Desde hace poco los inhibidores de la tirosina cinasa, como el vemurafenib (inhibidor de la cinasa BRAF<sup>V600E</sup>), e ibrutinib (tirosina cinasa de Bruton) se están prescribiendo en caso de recaída.<sup>15</sup>

#### *Evaluación de la respuesta*

Incluirá una biopsia de hueso tras 4 a 6 meses de tratamiento con cladribina, se define respuesta completa a la ausencia de células pilosas en sangre periférica y médula ósea, así como al alivio de las organomegalias y citopenias (Hb > 11 g/dL, recuento absoluto de neutrófilos > 1500/ $\mu$ L, plaquetas > 100,000/ $\mu$ L). La respuesta parcial se define como la normalización de las citopenias y alivio de al menos 50% de la organomegalia e infiltración de médula ósea sin células pilosas circulantes. Con pentostatina se sugiere realizar biopsia de hueso después de 8 a 9 inyecciones o cuando el hemograma se haya normalizado. En la evaluación de la respuesta se recomienda

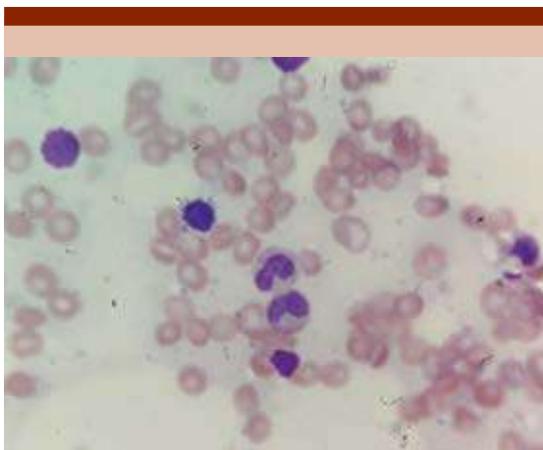
la tinción de CD20, no se recomienda el uso de CD11c y anexina ya que se expresan en células mieloides y el uso de CD79a y CD19 puede sobreestimar la enfermedad residual mediante la tinción de células plasmáticas.<sup>13,15</sup>

#### **CASO CLÍNICO**

Paciente femenina de 37 años de edad con carga genética por ambas ramas para hipertensión arterial y diabetes. Originaria de la Ciudad de México y residente del Estado de México, soltera, católica, escolaridad licenciatura, tabaquismo desde los 27 años, que suspendió dos años previos a su padecimiento actual con IT 2, alcoholismo desde los 20 años en forma ocasional sin llegar a la embriaguez, alérgica a penicilina y quinolonas por urticaria, hepatitis A en la infancia, aborto espontáneo a los 27 años; antecedentes crónico-degenerativos, quirúrgicos, traumáticos y transfusionales negados.

Inició su padecimiento actual con un cuadro clínico de 4 meses de evolución caracterizado por fiebre vespertina cuantificada de hasta 39°C, asociada con diaforesis vespertina y nocturna, escalofríos, mialgias, pérdida de peso no intencionada de 10 kg, astenia y adinamia, por lo que acudió con un médico externo que le solicitó estudios de laboratorios que documentaron bicitopenia a expensas de leucopenia y trombocitopenia, así como esplenomegalia por ultrasonido abdominal, tratada por un médico externo con tratamientos antibióticos no especificados. Acudió a nuestra sede en diciembre de 2019 donde se realizó frotis de sangre periférica que reportó linfocitos atípicos, se descartó hepatitis B, C y VIH, infección por VEB, *Brucella* y tuberculosis, se le realizaron examen general de orina, urocultivo, cultivo de expectoración y hemocultivos que resultaron negativos, así como anticuerpos ANA, complemento e inmunoglobulinas descartándose enfermedades autoinmunitarias, con ferritina normal, frotis de

sangre periférica con reporte de linfocitos atípicos (**Figura 1**); se realizó tomografía de tórax, abdomen y pelvis como parte del abordaje de fiebre de origen desconocido que documentó esplenomegalia y ganglios retroperitoneales, debido a persistencia de síndrome febril se realizó toma de aspirado de médula ósea y mielocultivos para hongos, micobacterias y bacterias, que reportó tinción de Giemsa y Grocott positivos sin aislamiento microbiológico de *Histoplasma*, la biopsia de hueso fue no concluyente por aspirado seco, por lo que debido a hallazgos de tinciones se inició tratamiento contra histoplasmosis diseminada con anfotericina B desoxicolato durante dos semanas y se egresó con itraconazol vía oral con remisión de la fiebre en diciembre de 2019; sin embargo, en marzo de 2020 inició nuevamente con síndrome febril asociado con cefalea en la región occipital y cervical, mialgias y artralgias; ante la persistencia aunada a diaforesis nocturna que no cedía con paracetamol la paciente acudió a urgencias donde en esa ocasión se documentó pancitopenia, por lo que se decidió su ingreso nuevamente por probable recaída de histoplasmosis diseminada; en estudios iniciales destacó leucopenia de 1180, anemia 7.8 normocítica normocrómica y



**Figura 1.** Célula peluda en frotis de sangre periférica.

plaquetas de 178,000 con neutropenia de 860 y linfopenia 170; la telerradiografía de tórax no mostró infiltrado pulmonar; bilirrubinas normales, PFH normales, y examen general de orina normal.

Durante su hospitalización se evidenció la persistencia de la fiebre sin un patrón característico, con toma de nuevos hemocultivos, reportados negativos para crecimiento bacteriano; se tomó nuevo mielocultivo con reporte de tinciones negativas para bacterias, hongos y micobacterias; se realizaron serologías para *Borrelia* y *Leptospira* que fueron negativos; el ecocardiograma no evidenció endocarditis; se repitió el estudio tomográfico en el que destacaron calcificaciones en el parénquima pulmonar, crecimiento ganglionar mediastinal y retroperitoneal, hepatoesplenomegalia y enfermedad diverticular sin datos de agudización, se realizó colposcopia sin evidencia de proceso infeccioso o neoplásico a este nivel, y se repitió el aspirado de médula ósea con reporte de médula reactiva; la paciente fue valorada por el servicio de otorrinolaringología donde se descartó proceso infeccioso a este nivel. Por último, ante la persistencia de la fiebre se inició prueba terapéutica con naproxeno por horario con remisión de la fiebre. Se administraron tres días de antibióticos con ceftazidima por neutropenia febril, sin modificaciones de la curva febril y ante procalcitonina negativa se suspendió la misma. Se recibió reporte de biopsia de hueso con diagnóstico compatible con leucemia de células peludas (**Figuras 2, 3 y 4**); debido a la pandemia de COVID-19 y por desabasto de análogos de purinas para tratamiento de primera línea se decidió iniciar tratamiento con interferón alfa pegilado semanal cumpliendo 7 meses de tratamiento, con alivio de los síntomas y mejoría de los estudios de laboratorio. Se le realizó nuevo aspirado, con respuesta parcial, por lo que se agregó al tratamiento con monoterapia de interferón semanal, 6 mercaptopurina y rituximab mensual. Tras seis meses más de tratamiento ac-

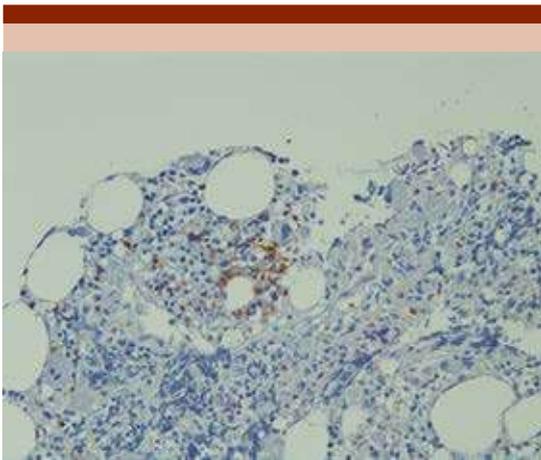


Figura 2. CD3+.

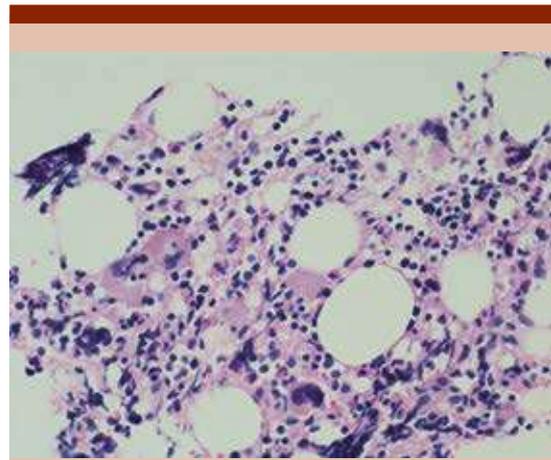


Figura 4. CD20+.

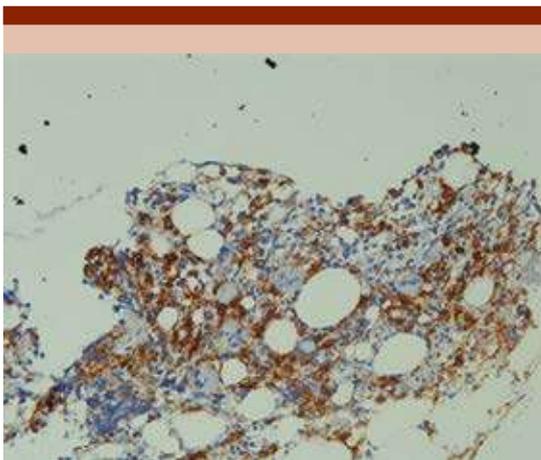


Figura 3. CD20+.

tualmente la paciente se encuentra en remisión. El **Cuadro 2** muestra los estudios de laboratorio y gabinete realizados durante el abordaje.

## DISCUSIÓN

Se comunica el caso de una paciente con diagnóstico de leucemia de células peludas, quien se diagnosticó como parte del abordaje

de fiebre de origen desconocido, la leucemia de células peludas es un trastorno linfóide de células B maduras, cuya característica peculiar son las prolongaciones citoplasmáticas que dan esa apariencia de célula pilosa y se manifiesta como parte de un síndrome constitucional, a diferencia de la bibliografía donde se diagnostica hasta 4 a 5 veces más en hombres con media de edad de 52 años; el diagnóstico se estableció en una mujer joven de 37 años como parte del estudio por fiebre de origen desconocido.<sup>1</sup> Una de las dificultades que resultó un reto diagnóstico fue el resultado del primer aspirado de médula ósea, documentándose una médula hipocelular y además sin aislamiento microbiológico que explicara el cuadro clínico; según lo reportado en la bibliografía, hasta en un 10% se obtendrá un aspirado seco, por lo que el diagnóstico deberá establecerse con inmunohistoquímica, banda de pruebas que se realizaron en la segunda toma de aspirado de médula ósea y biopsia de hueso, así como también se descartaron factores de mal pronóstico siendo negativos a esplenomegalia mayor a 3 cm, leucocitosis mayor a  $10 \times 10^9$ , células pilosas mayores a  $5 \times 10^9$  y  $\beta 2$ -microglobulina.<sup>1,11,12</sup>

**Cuadro 2.** Estudios de laboratorio y de gabinete realizados durante el abordaje diagnóstico

21.12.19	Biopsia endoscópica de cuerpo, antro e ínsula: gastritis crónica folicular con actividad moderada asociada con <i>Helicobacter pylori</i> . Negativo para atrofia, metaplasia y displasia
04.12.19	Cariotipo con complemento cromosómico sexual femenino, sin alteración numérica, ni aparentes aberraciones estructurales
25.02.20	Bilirrubina directa 0.2, bilirrubina total 0.5, TGO 13, TGP 13, colesterol total 103, fosfatasa alcalina 121, sodio 146, potasio 3.9, cloro 109, ácido úrico 3.9, creatinina 0.85, glucosa 106, BUN 18, leucocitos 1.18, neutrófilos 0.86, linfocitos 0.17, hemoglobina 7.8, VCM 94.8, HCM 28.3, plaquetas 178. EGO: color amarillo, cetonas, bilirrubinas, sangre, proteínas, nitritos negativos, bacterias escasas. Hemocultivo negativo sin desarrollo bacteriano para 4 frascos
29.02.20	Cultivo de expectoración: desarrollo de microbiota habitual, urocultivo sin desarrollo bacteriano
02.03.20	C3 155 C4 33.9 Inmunoglobulinas normales IGA 110, inmunoglobulina IGE3.53, inmunoglobulina IGG 1370, inmunoglobulina IGM 123, prealbúmina y transferrina sin reactivo. Marcadores tumorales negativos: Ca 125 14.9, Ca 15-3 18.1, Ca 19.9 4.49, factor reumatoide 10.1
03.03.20	TAC de tres regiones simple y contrastada: Granulomas calcificados pulmonares bilaterales, hepatoesplenomegalia, actividad ganglionar mediastinal y retroperitoneal, quiste renal derecho Bosniak I, litiasis renal derecha, quiste simple de anexo izquierdo
03.03.20	Colposcopia con prueba Schiller negativo, no se encuentra enfermedad cervical, sugiere de utilidad USG transvaginal para valorar grosor endometrio y anexos
03.03.20	Frotis: linfocitos 33, monocitos 1, neutrófilos 66 Roleaux (+), <i>plasmodium</i> negativo.
04.03.20	Ecocardiograma: función sistólica del ventrículo izquierdo conservada, insuficiencia tricuspídea y pulmonar, ambas ligeras, probabilidad intermedia de hipertensión arterial pulmonar
04.03.20	Aspirado de médula ósea: celularidad normal, megacariocitos presentes, proeritroblastos 3, eritroblastos 49, linfocitos 3, células plasmáticas 5, tejido granulocitario juveniles 32, adultos 18, tejido linfocitario: linfocitos 5, células plasmáticas 5. Descripción microscópica: celularidad normal, predominio de serie roja, médula reactiva. Biopsia de hueso: no concluyente debido a escaso material y fibrosis
05.03.20	Beta 2 microglobulina 223 (normal de 33 a 363), procalcitonina 0.05 negativa, conteo de CD4 490.71.
01.03.20	Serología para <i>Brucella</i> negativo. Rosa de Bengala negativo. PCR <i>Leptospira</i> y <i>Borrelia</i> negativos. Mielocultivos para bacterias, micobacterias y hongos negativos. Quantiferón negativo
22.03.20	<b>Reporte de biopsia de hueso:</b> Biopsia de médula ósea moderadamente hipocelular (celularidad del 50%), infiltración de proceso linfoproliferativo de células B de bajo grado. Inmunofenotipo: CD20+/PAX-5+/TARP+/anexina A1+ Patrón y porcentaje: 70% de celularidad en total en patrón intersticial compatible con leucemia de células peludas variante hipocelular. Hematopoyesis trilineal residual. Hipoplasia granulocítica acentuada y mielofibrosis grado 2 (MF2). Depósitos de hierro teñibles audibles Resultados de inmunohistoquímica: CD20: positivo 70%, CD138: negativo, Bcl: negativo, TRAP: positivo, PAX-5: positivo 70%, CD3: positivo focal, CD10: negativo, anexina-A1. Positivo
24.09.20	<b>Reporte de biopsia de hueso:</b> Médula ósea normocelular (celularidad del 50%). Infiltración de células peludas, inmunofenotipo CD20+/PAX5 +/TRAP+. Patrón y porcentaje de infiltración: 50% de la celularidad total patrón intersticial. Hematopoyesis trilineal residual: Moderadamente disminuida. Grado de mielofibrosis: MF2, depósitos de hierro teñibles incrementados. Resultados de inmunohistoquímica: CD20: positivo, TRAP: positivo, PAX-5: positivo, CD3: negativo
29.09.21	<b>Reporte de biopsia de hueso:</b> Médula ósea ligeramente hipocelular (celularidad del 45%), hematopoyesis trilineal con maduración, grado de mielofibrosis 1. Inmunohistoquímica: CD20 -, CD3+ (< 5%), PAX 5-, TRAP-

En el caso de nuestra paciente, por el contexto de pandemia por virus SARS-CoV-2 se decidió tratar a la paciente de manera ambulatoria con segunda línea de tratamiento, prescribiendo interferón pegilado semanal para obtener una respuesta parcial tras 7 meses de tratamiento, por lo que se iniciaron, además, rituximab y mercaptopurina, se logró con ello remisión tras seis meses más de tratamiento. Hasta el momento la paciente ha mostrado adecuada respuesta al tratamiento y disminución de las citopenias, principalmente anemia y trombocitopenia, permaneciendo asintomática.

## REFERENCIAS

- Maitre E, Cornet E, Troussard X. Hairy cell leukemia: 2020 update on diagnosis, risk stratification, and treatment. *Am J Hematol* 2019; 94 (12): 1413-1422. <https://doi.org/10.1002/ajh.25653>.
- Jain P, Pemmaraju N, Ravandi F. Update on the biology and treatment options for hairy cell leukemia. *Current Treatment Options Oncol* 2014; 15 (2): 187-209. <https://doi.org/10.1007/s11864-014-0285-5>.
- Maevis V, Mey U, Schmidt-Wolf G, Schmidt-Wolf IGH. Hairy cell leukemia: Short review, today's recommendations and outlook. *Blood Cancer J* 2014; 4 (2): e184-11. <https://doi.org/10.1038/bcj.2014.3>.
- Hoffman MA. Clinical presentations and complications of hairy cell leukemia. *Hematol Oncol Clin North Am* 2006; 20 (5): 1065-1073. <https://doi.org/10.1016/j.hoc.2006.06.003>.
- Bouroncle BA. Unusual presentations and complications of hairy cell leukemia. *Leukemia* 1987; 1 (4): 288-293.
- Da Silva WF, Neto AC, Da Rosa LI, De Siqueira IA, Amarante GD, Velloso EDRP, Rego EM, Rocha V, Buccheri V. Outcomes and second neoplasms in hairy cell leukemia: A retrospective cohort. *Leukemia Research* 2019; 83: 1-6. <https://doi.org/10.1016/j.leukres.2019.06.001>.
- Riccioni R, Galimberti S, Petrini M. Hairy cell leukemia. *Current Treatment Options Oncol* 2007; 8 (2): 129-134. <https://doi.org/10.1007/s11864-007-0025-1>.
- Summers TA, Jaffe ES. Hairy cell leukemia diagnostic criteria and differential diagnosis. *Leukemia Lymphoma* 2011; 52 (Suppl. 2): 6-10. <https://doi.org/10.3109/10428194.2011.565435>.
- Kreitman R J. Hairy cell leukemia: present and future directions. *Leukemia Lymphoma* 2019; 0 (0): 1-11. <https://doi.org/10.1080/10428194.2019.1608536>.
- Wiber M, Maitre E, Cornet E, Salaün V, Naguib D, Troussard X. Variant form of hairy cell leukemia. *Clinical Case Reports* 2019; 7 (6): 1161-1166. <https://doi.org/10.1002/ccr3.2176>.
- Stetler-Stevenson M, Tembhare PR. Diagnosis of hairy cell leukemia by flow cytometry. *Leukemia Lymphoma* 2011; 52 (Suppl. 2): 11-13. <https://doi.org/10.3109/10428194.2011.570820>.
- Parry-Jones N, Joshi A, Forconi F, Dearden C. Guideline for diagnosis and management of hairy cell leukaemia (HCL) and hairy cell variant (HCL-V). *Br J Haematol* 2020; 191 (5): 730-737. <https://doi.org/10.1111/bjh.17055>.
- Robak T, Matutes E, Catovsky D, Zinzani PL, Buske C. Hairy cell leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2015; 26: v100-v107. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdv200>.
- Rudolf-Oliveira RCM, Pirolli MM, De Souza FS, Michels J, Santos-Silva MC. Hairy cell leukemia variant: The importance of differential diagnosis. *Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia* 2015; 37 (2): 132-135. <https://doi.org/10.1016/j.bjhh.2015.01.003>.
- Wierda WG, Byrd JC, Abramson JS, Bhat S, Bociek G, Brander D, Brown J, Chanan-Khan A, Coutre SE, Davis RS, Fletcher CD, Hill B, Kahl BS, Kamdar M, Kaplan LD, Khan N, Kipps TJ, Lancet J, Ma S, et al. Hairy cell Leukemia, Version 2. 2018: Clinical practice guidelines in oncology. *JNCCN* 2017; 15 (11): 1414-1427. <https://doi.org/10.6004/jnccn.2017.0165>.

[https://doi.org/10.24245/rev\\_hematol.v22i3.5529](https://doi.org/10.24245/rev_hematol.v22i3.5529)

## Síndrome hemofagocítico secundario

### Secondary hemophagocytic syndrome.

Rocío del Carmen Uribe-Franco,<sup>1</sup> Andrea Iracema Milán-Salvatierra,<sup>2</sup> Daisy Aideth Román-Bahena<sup>3</sup>

#### Resumen

**ANTECEDENTES:** El síndrome hemofagocítico o síndrome de activación macrófaga es un trastorno del sistema fagocítico-mononuclear caracterizado por proliferación histiocítica generalizada con hemofagocitosis; puede ser primario (linfocitosis eritrofagocítica familiar) o secundario. La forma primaria habitualmente se diagnostica en los primeros dos años de vida como resultado de anomalías genéticas en células NK, células presentadoras de antígenos y linfocitos T CD8 citotóxicos; la forma secundaria, también llamada reactiva, habitualmente está condicionada por una enfermedad aguda, como infecciones (síndrome hemofagocítico asociado con infección), neoplasias (síndrome hemofagocítico asociado con malignidad), o enfermedades autoinmunitarias, como el lupus eritematoso sistémico y enfermedad de Still del adulto. El cuadro clínico se caracteriza por fiebre, hepatomegalia y esplenomegalia, y puede haber también exantema, linfadenopatía y manifestaciones neurológicas.

**CASOS CLÍNICOS:** Se comunican tres casos clínicos de síndrome hemofagocítico con edades comprendidas entre 17 y 64 años.

**CONCLUSIONES:** Para el diagnóstico de linfocitosis hemofagocítica secundaria debe cumplirse una serie de signos clínicos basados en la *Histiocyte Society*.

**PALABRAS CLAVE:** Linfocitosis hemofagocítica reactiva; síndrome hemofagocítico; síndrome de activación macrófaga.

#### Abstract

**BACKGROUND:** Hemophagocytic syndrome or macrophage activation syndrome is a disorder of the phagocytic-mononuclear system characterized by a generalized histiocytic proliferation, with hemophagocytosis; it may be primary (familial erythrophagocytic lymphohistiocytosis) or secondary. Primary usually is diagnosed in the first 2 years of life as a result of genetic abnormalities in NK cells, antigen-presenting cells and cytotoxic CD8 T lymphocytes, and secondary, also called reactive, is usually conditioned by an acute disease such as infections (hemophagocytic syndrome associated with infection or IAHS), neoplasms (malignancy associated hemophagocytic syndrome), or autoimmune diseases such as systemic lupus erythematosus and adult Still disease. Clinical presentation is characterized by fever, hepatomegaly, and splenomegaly, and can be associated with rash, lymphadenopathy, and neurological manifestations.

**CLINICAL CASES:** Three cases of hemophagocytic lymphohistiocytosis are reported with ages from 17 to 64 years.

**CONCLUSIONS:** For the diagnosis of secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis, a series of clinical signs based on the *Histiocyte Society* must be met.

**KEYWORDS:** Reactive hemophagocytic lymphohistiocytosis; Hemophagocytic syndrome; Macrophage activation syndrome.

<sup>1</sup> Servicio de Medicina Interna.  
<sup>2</sup> Servicio de Hematología.  
<sup>3</sup> Servicio de Laboratorio Clínico.  
Hospital Juárez de México, Ciudad de México.

**Recibido:** 3 de abril 2021

**Aceptado:** 25 de octubre 2021

#### Correspondencia

Rocío del Carmen Uribe Franco  
neka\_rocio@hotmail.com

**Este artículo debe citarse como:**  
Uribe-Franco RC, Milán-Salvatierra AI, Román-Bahena DA. Síndrome hemofagocítico secundario. *Hematol Mex* 2021; 22 (3): 189-196.

## CASOS CLÍNICOS

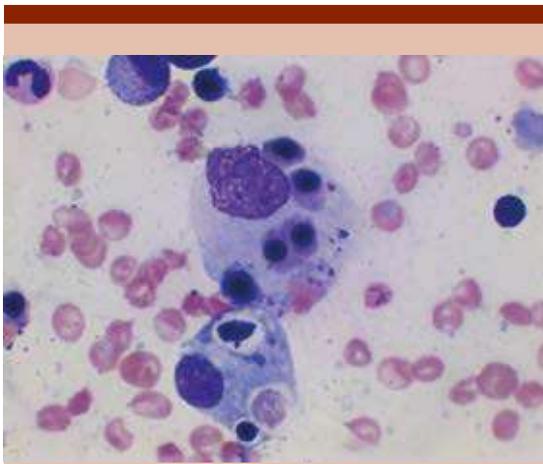
### Caso 1

Paciente femenina de 61 años de edad, originaria y residente del estado de Tlaxcala, México, escolaridad primaria, ama de casa, casada, católica. Con carga genética para diabetes mellitus e hipertensión arterial por ambas líneas paternas; tabaquismo, alcoholismo, toxicomanías, exposición a biomasa y a mielotóxicos, tatuajes y perforaciones negados; refirió la ingesta de herbolaria a expensas de prodigiosa y chancarro en forma de infusión desde hacía 10 años, esquema de vacunación completo. Era diabética de 35 años de diagnóstico en tratamiento con insulina desde hacía 4 años; sin antecedentes quirúrgicos, transfusionales, alérgicos ni traumáticos. Inició su padecimiento actual por un cuadro clínico caracterizado por astenia, adinamia, fiebre no cuantificada sin predominio de horario que disminuía tras la administración de paracetamol, asociado con diaforesis de un mes de evolución, por lo que acudió al servicio de urgencias de un hospital en Tlaxcala donde se documentó descontrol glucémico y egresó por mejoría con tratamiento ambulatorio. Sin embargo, debido a la persistencia de fiebre acudió nuevamente a valoración donde le realizaron estudios de laboratorio y gabinete documentando en un inicio bicitopenia a expensas de leucopenia y anemia, reticulocitos 2.5%. Biometría hemática: 1200 leucocitos, hemoglobina 8.8 g/dL, linfocitos 876, neutrófilos 210, plaquetas 341 mil, ANA's por inmunofluorescencia directa negativos. Se realizó tomografía de abdomen donde se reportó probable proceso inflamatorio pancreático Baltazar D, proceso neumónico basal, derrame pleural bilateral y ascitis. Durante su estancia le administraron 7 dosis de factor estimulante de colonias de granulocitos, sin respuesta, por lo que recibió, además, inmunoglobulina a dosis de 20 g vía intravenosa cada 24 horas por 4 dosis. Sin embargo, solicitó alta voluntaria y acudió a nuestra sede.

A su llegada al servicio de urgencias se encontraba en malas condiciones generales, por lo que ingresó a cargo del servicio de Hematología, se documentó neutropenia grado IV y anemia normocítica normocrómica grado III. A la exploración física, estaba neurológicamente íntegra, cráneo sin alteraciones, ojos sin alteraciones, mucosa oral sin alteraciones, cuello cilíndrico sin adenomegalias, tórax normolíneo con movimientos de amplexión y amplexación disminuidos y con estertores crepitantes basales bilaterales, abdomen plano, con peristalsis audible, blando depresible no doloroso a la palpación, con esplenomegalia 2 cm por debajo del reborde costal, sin datos de irritación peritoneal, genitales sin alteraciones, extremidades íntegras simétricas sin datos de afectación vascular.

Durante su estancia como parte del abordaje por sospecha de síndrome mielodisplásico se realizó biometría hemática con leucocitos totales 1100, neutrófilos 40, linfocitos 700, monocitos 130 eosinófilos 10, luc 0.13, hemoglobina 6.7 g/dL, VCM 91.2, HCM 29.5, plaquetas 307,000 y en frotis de sangre periférica linfocitos atípicos. VDRL negativo. Panel viral para virus de hepatitis B, C y VIH negativo. Inmunoglobulinas IgM 170, IgG 2770, IgA 504, perfil TORCH negativo, determinación de complemento C3 y C4 (normales), reticulocitos 3.66, Na 134, K 3.5, Cl 100, Ca 6.9, ácido úrico 1.8, creatinina 0.57, BUN 15, BT 0.5, BD 0.3, TGO 7, TGP 10, DHL 47, ferritina 817. Así como aspirado de médula ósea esternal donde se reportó celularidad y megacariocitos no valorables por escasa muestra, linfocitos activados, linfocitos inmaduros, escasas células plasmáticas, cúmulos de plaquetas, sin elementos inmaduros (blastos) ni serie granulocítica. Hallazgos morfológicos no compatibles con leucemia aguda, enviándose, además, muestra de médula ósea para inmunofenotipo con resultado negativo a síndrome mielodisplásico que reportó: serie granulocítica con ausencia de población en la muestra. Serie monocítica que representó el 1.73% de la po-

blación total y sin asincronía en sus etapas de diferenciación, población eritroide disminuida 4.86% de la población de la celularidad total, se detectaron precursores linfoides: no se encontraron marcadores aberrantes en la serie linfóide. Se inició antibiótico empírico con cobertura anti-*Pseudomonas* por neumonía nosocomial y por persistencia de fiebre se repitió el aspirado de médula ósea que reportó celularidad incrementada, megacariocitos no valorables, médula ósea con escaso material, incremento de vacuolas grasas con serie roja predominantemente y abundantes macrófagos, hemofagocitos y células plasmáticas (**Figura 1**). Se realizaron mielocultivos para micobacterias, bacterias y hongos, así como tomografía axial computada abdominopélvica en la que se encontró derrame pleural bilateral con atelectasias pasivas, hepatomegalia, cambios inflamatorios perirrenales, líquido libre abdominal escaso, edema de tejidos blandos. Debido a que la paciente se encontraba con catéter venoso central desde su hospitalización en el estado de Tlaxcala se realizaron hemocultivos periféricos y centrales en serie de tres y se envió a cultivo la punta de catéter, así como cultivos de expectoración y urocultivo, documentándose



**Figura 1.** Hemofagocitosis en médula ósea.

se en hemocultivos, cultivo de punta catéter y cultivo de expectoración *Klebsiella pneumoniae*. Debido a los hallazgos clínicos y en estudios auxiliares se integró síndrome hemofagocítico reactivo o secundario y se inició tratamiento con dexametasona 10 mg por m<sup>2</sup> de superficie corporal y etopósido 150 mg/m<sup>2</sup> de superficie corporal. Tuvo ligera tendencia a la mejoría; sin embargo, la paciente sufrió hemorragia del tubo digestivo alto y falleció tras tres semanas de hospitalización.

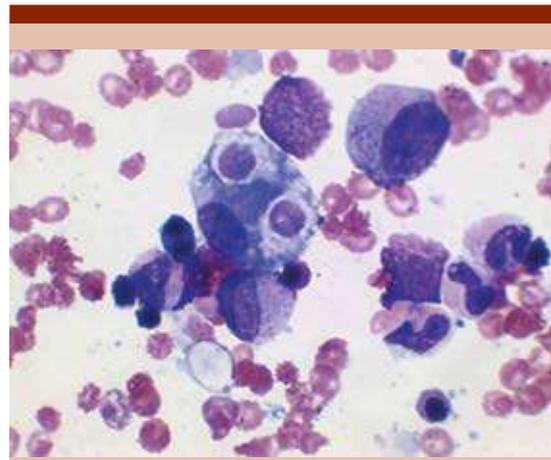
### Caso 2

Paciente femenina de 17 años de edad, originaria y residente del estado de Veracruz, ama de casa, católica, escolaridad primaria completa. Con carga genética para diabetes mellitus por línea paterna, el resto de los antecedentes negados; esquema de vacunación incompleto, negó aplicación de vacuna contra neumococo e influenza; tabaquismo, alcoholismo, exposición a biomasa, toxicomanías, tatuajes, perforaciones, herbolaria y viajes recientes negados sin antecedentes crónico-degenerativos, alérgicos, quirúrgicos, traumáticos, transfusionales u hospitalizaciones previas a su padecimiento actual, mismo que inició hacía dos meses con un cuadro clínico caracterizado por fiebre nocturna cuantificada de 39 a 40°C, que no cedía con la administración de AINEs, asociada con diaforesis nocturna, con periodicidad de cada 3 a 4 días, pérdida de peso no intencionada de 6 kg en las dos primeras semanas de su padecimiento actual, se agregó hiporexia, intolerancia a la vía oral, cuadros de repetición de infecciones de las vías respiratorias superiores, por lo que acudió con un médico externo que administró tratamiento antibiótico no especificado sin mejoría; se agregó ictericia, nuevamente acudió a valoración y diagnosticaron hepatitis sin serología para su diagnóstico; ingresó a un hospital de Veracruz donde la tomografía axial computada (TAC) de cráneo simple reportó sinusitis maxilar y etmoidal izquierdas,

hipertrofia de cornetes izquierdos; el ultrasonido de cuello reveló adenomegalias múltiples; sin completar un protocolo la paciente pidió el alta voluntaria.

La paciente acudió a nuestra sede, a la exploración física se observó en regulares condiciones generales con ictericia generalizada, neurológicamente íntegra, cráneo normocéfalo, ojos sin alteraciones, mucosa oral sin alteraciones, cuello cilíndrico, con tráquea central, a la palpación tenía ganglios submandibulares, blandos, no adheridos a planos profundos de consistencia suave, de aproximadamente 2 cm de diámetro, no dolorosos a la palpación, tórax normolíneo con movimientos de amplexión y amplexación normales, con murmullo vesicular sin estertores, sibilancias o agregados, abdomen plano, sin alteraciones en la piel, con peristalsis audible, blando depresible, no doloroso a la palpación media ni profunda, sin visceromegalias palpables, sin datos de irritación peritoneal, genitales sin alteraciones, extremidades íntegras simétricas, sin datos de afectación vascular.

Como parte de su abordaje se realizó perfil tiroideo: T3T 0.66, T4L 1.67, T4T 7.12, TSH 0.3, perfil TORCH negativo, PCR 6, factor reumatoide 11, marcadores tumorales alfa feto proteína 0.93, Ca 125 153, Ca 15-3 29; el urocultivo, el cultivo de expectoración y los hemocultivos en serie de tres fueron negativos; ferritina 1500; como parte de abordaje de fiebre de origen desconocido se le realizó TAC de abdomen simple y contrastada que reportó hepatoesplenomegalia y esteatosis hepática. Se realizó, además, aspirado de médula ósea que evidenció múltiple actividad hemofagocítica en la médula ósea (**Figura 2**). Durante su estancia la paciente tuvo deterioro respiratorio por lo que se realizó manejo avanzado de la vía aérea ingresando a unidad de cuidados intensivos por 30 días, donde se documentó absceso profundo de cuello de origen odontogénico, por lo que se trató en conjunto con el servicio de



**Figura 2.** Macrófago con células fagocitadas en su citoplasma.

cirugía maxilo-facial con adecuada evolución, egresándose extubada por mejoría al servicio de hematología donde se estableció el diagnóstico de síndrome hemofagocítico secundario; se dio tratamiento a la paciente con esquema HLH 2004 (etopósido, dexametasona y ciclosporina) más apoyo transfusional; sin embargo, la paciente mostró deterioro hemodinámico, falleciendo por choque hipovolémico. El resultado *postmortem* de la biopsia de médula fue de leucemia mielomonocítica juvenil.

### Caso 3

Paciente masculino de 64 años de edad, originario y residente del Estado de México, desempleado, escolaridad bachillerato completo, casado, católico, quien tenía carga genética para diabetes mellitus tipo 2 y cáncer gástrico por línea paterna; el resto de los antecedentes fueron negados, con esquema de vacunación completo, con vacuna de influenza estacional, alcoholismo positivo de 10 años de evolución sin llegar a la embriaguez; tabaquismo, toxicomanías, exposición a biomasa y a mielotóxicos,

tatuajes y perforaciones negados, así como viajes recientes previos al padecimiento actual negados, ingesta de herbolaria negada. Hacía 10 años le diagnosticaron diabetes en tratamiento con metformina 850 mg cada 12 horas con control adecuado, así como antecedente de infarto agudo de miocardio que fue tratado con cateterismo 10 años antes; sin antecedentes de fracturas, quirúrgicos, transfusionales y alérgicos.

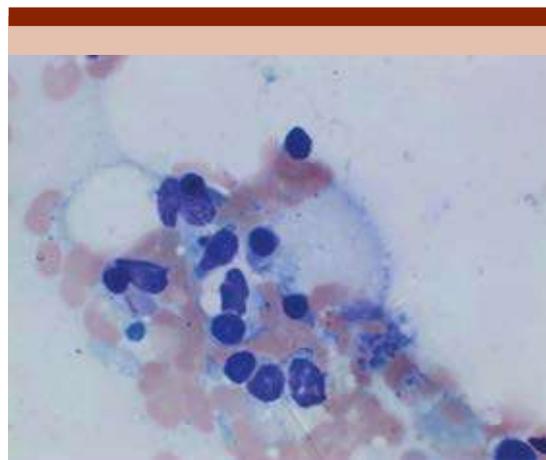
Inició su padecimiento actual con un cuadro clínico caracterizado por astenia, adinamia, así como tos productiva no cianotizante, no emetizante ni disneizante asociada con crecimiento ganglionar submandibular y cervical derecho de aproximadamente 8 cm de diámetro de 6 meses de evolución, acudió con un médico externo que prescribió tratamiento antibiótico por faringoamigdalitis sin mejoría, posteriormente se agregó fiebre sin predominio de horario asociada con diaforesis vespertina y pérdida de peso no intencionada de 10 kg en las últimas dos semanas, por lo que acudió al servicio de urgencias de nuestra sede.

A su ingreso fue valorado por el servicio de otorrinolaringología que, ante la sospecha de un proceso neoplásico, realizó toma de biopsia de ganglio cervical de cadena lateral y fue egresado con tratamiento conservador; sin embargo, ante la persistencia de fiebre acudió nuevamente y fue ingresado al servicio de hematología donde se realizó panel viral para hepatitis B, C y VIH que fue negativo, perfil TORCH negativo y tomografía de cuello, tórax y abdomen que documentó aumento de volumen en la rinofaringe con extensión al torus tubario derecho, aumento de densidad de ambas parótidas, crecimientos ganglionares bilaterales en cuello, pérdida de la morfología ganglionar, axilar, mesentérica e inguinal. Se realizó, además, aspirado de médula ósea que documentó médula ósea con hiperplasticidad y cambios probablemente reactivos, se realizaron cultivos de expectoración, urocultivo

y hemocultivos negativos. C3 y C4 normales, IgA 369, IgG 823, IgM 28, prealbúmina 3.19, transferrina 141, creat 0.45, Na 139, K 4.1, Cl 104, BD 1.1, BT 1.6, TGO 161, TGP 133. El resultado de la biopsia de ganglio cervical fue de histiocitosis sinusoidal (enfermedad de Rosai-Dorfman; **Figura 3**), por lo que se inició tratamiento con dexametasona y se egresó para vigilancia por consulta externa.

## DISCUSIÓN

La linfocitosis hemofagocítica puede ser primaria (familiar) o secundaria. La primaria es diagnosticada en los primeros dos años de vida como resultado de anomalías genéticas en células NK, células presentadoras de antígenos y linfocitos T CD8 citotóxicos, que conduce a la producción de citocinas proinflamatorias y activación de macrófagos y hemofagocitosis. La secundaria, también llamada reactiva, habitualmente se manifiesta en adultos con una media al diagnóstico de 50 años, aunque puede aparecer en cualquier etapa de la vida, puede estar condicionada por una enfermedad aguda, como infecciones (síndrome hemofagocítico



**Figura 3.** Fenómeno de fagocitosis reactiva en enfermedad de Rosai-Dorfman o histiocitosis sinusoidal.

asociado con infección o IAHS), principalmente por virus como virus de Epstein-Barr, sincitial respiratorio, rotavirus, adenovirus, parvovirus, influenza H1N1, VIH, infecciones bacterianas, la más frecuente es tuberculosis; sin embargo, existen otras bacterias relacionadas, como *Rickettsia* spp, *Staphylococcus* spp y *E. coli*, hongos como histoplasma, y algunos parásitos como *Toxoplasma* o *Plasmodium*,<sup>1</sup> neoplasias (síndrome hemofagocítico asociado con malignidad o MAHS), principalmente hematológicas, como linfoma, o enfermedades autoinmunitarias, como el lupus eritematoso sistémico y la enfermedad de Still del adulto, cuando ocurre en el contexto de una enfermedad autoinmunitaria se le conoce como síndrome de activación de macrófagos, aunque también puede ocurrir en el contexto de una nutrición intravenosa prolongada o tras la administración de la vacuna BCG o de fármacos.<sup>1,2</sup> En series de casos reportadas en adultos, esta enfermedad, pese al tratamiento, causa mortalidad a los 30 días en el 20 al 44% de los casos y la mortalidad general es del 50 al 75%.<sup>3</sup>

Se debe a la inactivación inapropiada de macrófagos y linfocitos T que genera fagocitosis de otras células sanguíneas y síntomas constitucionales, como fiebre, debida a la liberación de citocinas como interferón, TNF-alfa, IL-2, IL-8, IL-10, IL-12.<sup>2</sup> En condiciones normales, las células T CD8 y las células NK liberan sus gránulos citotóxicos que contienen porfirina, facilitando la entrada de granzimas desestabilizando la membrana de la célula diana y generando lisis de la misma. Para que esto se desarrolle de manera fisiológica las granzimas y la perforina deben tener un adecuado tráfico dentro de la célula y ser empaquetados en gránulos para poder movilizarse a través de exocitosis y así eliminar la célula afectada y al estímulo inmunológico activador, lo que se conoce como muerte celular inducida por activación; sin embargo, la incapacidad para frenar este estímulo genera la persistencia y amplificación de la respues-

ta, con la subsecuente liberación de citocinas inflamatorias a través de células inmunitarias activadas, que activarán a los macrófagos con la subsecuente hemofagocitosis.<sup>4</sup>

La linfohistiocitosis hemofagocítica es parte de la familia de histiocitosis y neoplasias de células dendríticas y macrófagos e incluye los siguientes grupos:

- Grupo L (relacionado con las células de Langerhans).
- Grupo V (histiocitosis cutánea y mucocutánea).
- Grupo M (histiocitosis malignas).
- Grupo R (enfermedad de Rosai-Dorfman).
- Grupo H (linfohistiocitosis hemofagocítica y síndrome de activación de macrófagos).

El cuadro clínico se caracteriza por fiebre, hepatomegalia y esplenomegalia; sin embargo, pueden encontrarse exantema cutáneo, linfoadenopatía y manifestaciones neurológicas. En términos bioquímicos trombocitopenia, anemia, neutropenia, hipertrigliceridemia, hiperferritinemia, hipofibrinogenemia y alteraciones de la función hepática.<sup>2</sup> En adultos, además, puede manifestarse como encefalopatía, ascitis, rotura esplénica no traumática y enfermedad venooclusiva.<sup>1</sup>

Las primeras guías para el diagnóstico de linfohistiocitosis hemofagocítica se describieron en 1991, basadas en hallazgos clínicos y bioquímicos de niños suecos menores de 15 años, que incluyeron 5 características principales: fiebre (duración de 7 días con picos de 38.5°C o más), esplenomegalia (> 3 cm por debajo del reborde costal), alteraciones hematológicas que afecten 2 de 3 líneas celulares y que no sean causadas por hueso hipocelular o displásico, hipofibrino-

genemia y demostración de hemofagocitos en la médula ósea, el bazo o en ganglios linfáticos.<sup>5</sup>

Para el diagnóstico de linfocitosis hemofagocítica secundaria debe cumplirse una serie de signos clínicos basados en la Sociedad de Histiocitosis:

1. Diagnóstico molecular compatible con linfocitosis hemofagocítica
2. Se cumplen los criterios de diagnóstico de linfocitosis hemofagocítica secundaria (5 de los 8 criterios siguientes)

- Fiebre
- Esplenomegalia
- Citopenias (que afectan a dos o más de tres linajes en la sangre periférica)

Hemoglobina < 90 g/L (hemoglobina < 100 g/L en bebés menores de cuatro semanas)

Plaquetas < 100 x 10<sup>9</sup>/L

Neutrófilos < 1.0 x 10<sup>9</sup>/L

- Hipertrigliceridemia, hipofibrinogemia o ambas

Triglicéridos en ayunas ≥ 3.0 mmol/L (es decir, ≥ 265 mg/dL)

Fibrinógeno ≤ 1.5 g/L

- Hemofagocitosis en la médula ósea, el bazo o los ganglios linfáticos. No hay evidencia de malignidad.
- Actividad de células NK baja o nula (según la referencia del laboratorio local)
- Ferritina ≥ 500 µg/L
- sCD25 (es decir, receptor soluble de IL-2) ≥ 2400 U/mL

El tratamiento busca suprimir el estado hiperinflamatorio, así como destruir las células presentadoras de antígenos infectadas para eliminar o suprimir el estímulo antigénico desencadenante.<sup>6</sup> Esta enfermedad se ha reconocido más en adultos a lo largo de los últimos años; sin embargo, su diagnóstico aún es difícil debido a que es un síndrome que puede simular sepsis.<sup>7</sup>

Existe una tanda de pruebas de laboratorio que pueden apoyar al diagnóstico de linfocitosis hemofagocítica que consisten en técnicas de citometría de flujo e incluyen: tinción intracitoplasmática de perforina, ensayo de desgranulación CD107a y ensayo de citotoxicidad NK.<sup>8</sup>

Estas últimas pruebas nos permiten distinguir entre una linfocitosis primaria de una secundaria.<sup>8</sup> A diferencia de la linfocitosis familiar o primaria, cuyo único tratamiento curativo es el trasplante de células hematopoyéticas, la linfocitosis secundaria suele responder mejor al tratamiento con corticosteroides.<sup>9</sup> El primer protocolo establecido se desarrolló en 1994 que se conocía como (HLH-94) para posteriormente actualizarse en 2004 como HLH-2004.<sup>10</sup> El régimen incluye dexametasona, ciclosporina y etopósido.<sup>11</sup> En adultos algunos artículos recomiendan una inducción de 8 semanas de etopósido (150 mg/m<sup>2</sup>sc), consistente en una dosificación dos veces por semana las primeras dos semanas y posteriormente una dosis semanal. En casos de insuficiencia hepática deben ajustarse las dosis a una dosis calculada al 50-75% con título hacia el alza a medida que exista mejoría de la función hepática, así como en enfermedad renal crónica, sugiriendo una reducción del 25% en pacientes con tasa de filtración glomerular (TFG) entre 10-50 mL/min y del 50% en sujetos con TFG menor de 10 mL/min. El etopósido suele iniciarse independientemente de las citopenias. En cuanto a la dexametasona se inicia intravenosa.<sup>3</sup> En los pacientes con afectación del sistema nervio-

so central, esta terapia deberá asociarse con metotrexato intratecal, seguido de una terapia sistémica de continuación con ciclosporina.<sup>12,13</sup> El régimen original incluía ciclosporina a dosis de 2-7 mg/kg/día; sin embargo, debido a sus efectos nefrotóxicos se ha sustituido por tacrolimus.<sup>3</sup> Existen otras terapias para el tratamiento de la linfocitosis hemofagocítica, como rituximab e inmunoglobulina intravenosa, sobre todo en pacientes resistentes a corticosteroides;<sup>12</sup> anakinra, un antagonista de la IL-1, ha demostrado ser eficaz, sobre todo en pacientes sépticos.<sup>10</sup>

## REFERENCIAS

- Ramos-Casals M, Brito-Zerón P, López-Guillermo A, Khamashta MA, Bosch X. Adult haemophagocytic syndrome. *Lancet* 2014; 383 (9927): 1503-1516. doi: 10.1016/S0140-6736(13)61048-X.
- Mehta RS, Smith RE. Hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH): A review of literature. *Medical Oncology* 2013; 30 (4): 740. doi: 10.1007/s12032-013-0740-3.
- Schram AM, Berliner N. How I treat hemophagocytic lymphohistiocytosis in the adult patient. *Blood* 2015; 125 (19): 2908-2914. <https://doi.org/10.1182/blood-2015-01-551622>.
- Skinner J, Yankey B, Shelton BK. Hemophagocytic lymphohistiocytosis. *AACN Advanced Critical Care* 2019; 30 (2): 151-164. doi: 10.4037/aacnacc2019463.
- Otrock ZK, Daver N, Eby CS. Diagnostic challenges of hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Clinical Lymphoma Myeloma Leuk* 2017; 17: S105-S110. doi: 10.1016/j.clml.2017.02.017.
- George M. Hemophagocytic lymphohistiocytosis: review of etiologies and management. *J Blood Med* 2014; 69. doi: 10.2147/JBM.S46255.
- Rosée P La, Horne AC, Hines M, Greenwood TVB, Machowicz R, Berliner N, Birndt S, Gil-Herrera J, Girschikofsky M, Jordan MB, Kumar A, Van Laar JAM, Lachmann G, Nichols KE, Ramanan AV, Wang Y, Wang Z, Janka G, Henter JI. Recommendations for the management of hemophagocytic lymphohistiocytosis in adults. *Blood* 2019; 133 (23): 2465-2477. <https://doi.org/10.1182/blood.2018894618>.
- Astigarraga I, Gonzalez-Granado LI, Allende LM, Alsina L. Haemophagocytic syndromes: The importance of early diagnosis and treatment. *Anales de Pediatría* 2018; 89 (2): 124.e1-124.e8. doi: 10.1016/j.anpedi.2018.05.003.
- Kodan P, Chakrapani M, Shetty M, Pavan R, Bhat P. Linfocitosis hemofagocítica secundaria a infecciones: juna experiencia tropical! *Revista de Medicina de Posgrado* 2015; 61 (2): 112-115. DOI: 10.1016/j.rce.2014.03.009.
- Sandler RD, Carter S, Kaur H, Francis S, Tattersall RS, Snowden JA. Haemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH) following allogeneic haematopoietic stem cell transplantation (HSCT)—time to reappraise with modern diagnostic and treatment strategies? *Bone Marrow Transplantation* 2020; 55 (2): 307-316. <https://doi.org/10.1038/s41409-019-0637-7>.
- Yoon JH, Park SS, Jeon YW, Lee SE, Cho BS, Eom KS, Kim YJ, Kim HJ, Lee S, Min CK, Cho SG, Lee JW. Treatment outcomes and prognostic factors in adult patients with secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis not associated with malignancy. *Haematologica* 2019; 104 (2): 269-276. doi: 10.3324/haematol.2018.198655.
- Yanagisawa R, Nakazawa Y. Hemophagocytic lymphohistiocytosis, secondary. *Hematological Disorders in Children* 2017; 10 (11): 263-269. [https://doi.org/10.1007/978-981-10-3886-0\\_13](https://doi.org/10.1007/978-981-10-3886-0_13).
- Ramos-Casals M, Brito-Zerón P, López-Guillermo A, Khamashta MA, Bosch X. Adult haemophagocytic syndrome. *Lancet* 2014; 383 (9927): 1503-1516. doi: 10.1016/S0140-6736(13)61048-X.

[https://doi.org/10.24245/rev\\_hematol.v22i3.6979](https://doi.org/10.24245/rev_hematol.v22i3.6979)

## Hematology and Gastroenterology are the most active medical research areas in México.

### La Hematología y la Gastroenterología son las áreas de investigación médica más activas en México

Guillermo J Ruíz-Argüelles,<sup>1</sup> David Gómez-Almaguer<sup>2</sup>

To the editor:

Measuring the academic activity of scientists is not an easy task for there are very many indices. The Research Gate (RG) score is one of these many measuring tools. RG is a European, commercial, social networking site for scientists and researchers meant to share papers, ask and answer questions, and find collaborators; it is the largest academic social network in terms of active users. The New York Times has described RG as a mashup of Facebook, Twitter, and LinkedIn,<sup>1</sup> and considers the numbers of published papers, citations, projects, areas of interest, etc. Inclusion in the measurements of the RG score is optional, and this feature introduces a strong bias in the analysis of the academic activity of scientists since many choose not to participate in this network, which is thus, non-inclusive. Like many other instruments that measure scientific activity, the calculation of the RG score has several limitations.

Be that as it may, we have listed the top 40 most prolific Mexican medical scientists working in Mexico, according to their RG score values, see below. As a result of analyzing the list, the following salient observations can be posited: 1) Hematology and Gastroenterology research are the most frequent areas of work among Mexican medical researchers (**Figure 1**); 2) All the hematology investigators in this group work outside Mexico City (3 in Monterrey and 3 in Puebla); 3) 30 researchers in the whole group (75%) were either trained at the *Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán* in Mexico City or are developing their academic activities in that institution. **Table 1**

<sup>1</sup> MD, FRCP (Glasg), MACP, DSc (hc), FRCP. Centro de Hematología y Medicina Interna de Puebla, Clínica Ruiz, Puebla, México.

<sup>2</sup> MD, FACP. Departamento de Hematología, Hospital Universitario de Nuevo León, Monterrey, Nuevo León, México.

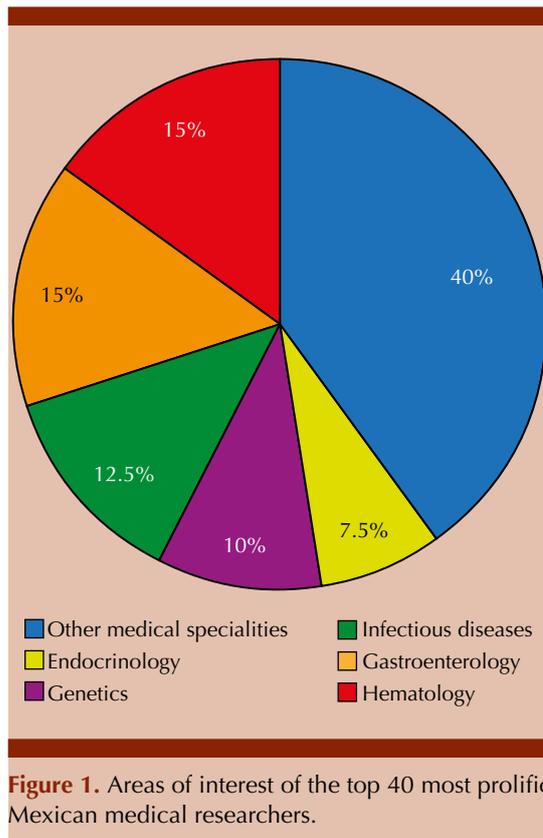
**Received:** October 18, 2021

**Accepted:** October 25, 2021

**Correspondence**

Guillermo Ruíz Argüelles  
gruiz1@hscmexico.com

**This article must be quoted:** Ruíz-Argüelles GJ, Gómez-Almaguer D. Hematology and Gastroenterology are the most active medical research areas in México. Hematol Méx 2021; 22 (3): 197-198.



**Figure 1.** Areas of interest of the top 40 most prolific Mexican medical researchers.

**Table 1.** Continued from previous column

Name	RG score	Discipline
Alfredo Ulloa-Aguirre	44.36	Endocrinology
Jorge Ocampo-Candiani	43.74	Dermatology
Fernando Larrea	43.40	Endocrinology
Ana Flisser	43.35	Genetics
Alejandro Ruíz-Argüelles	42.65	Hematology/ Immunology
Héctor Mayani	42.57	Oncology
José Sifuentes-Osornio	42.49	Infectious diseases
Gustavo Reyes-Terán	42.13	Infectious diseases
Antonio Lazcano	41.67	Genetics
Arturo Panduro	41.55	Gastroenterology
Ignacio Madrazo	41.43	Neurology
Roberto Tapia-Conyer	40.84	Public Health
Josefina Alberú	40.61	Surgery
Samuel Ponce-de-León	40.21	Infectious diseases
Miguel Ángel Mercado	40.19	Surgery
César H Gutiérrez-Aguirre	40.14	Hematology
Rocio Ortiz-López	40.13	Genetics
Hugo A. Barrera-Saldaña	40.12	Genetics
Guillermo J Ruiz-Delgado	39.31	Hematology
David Kershenobich	38.59	Gastroenterology
Luis Uscanga	38.31	Gastroenterology
Rayo Morfín-Otero	37.68	Infectious diseases
Andrés Gómez-De León	37.42	Hematology

**Table 1.** Continued on next column

Name	RG score	Discipline
Oscar Arrieta	50.51	Oncology
José M Remes-Troche	48.05	Gastroenterology
Misael Uribe	47.84	Gastroenterology
Guillermo J Ruíz-Argüelles	47.69	Hematology
Rubén Burgos-Vargas	47.59	Rheumatology
Nahúm Méndez-Sánchez	46.97	Gastroenterology
David Gómez-Almaguer	46.53	Hematology
Gerardo Gamba	46.44	Nephrology
Julio Sotelo	46.43	Neurology
Guillermo M Ruíz-Palacios	44.86	Infectious diseases

This information may be useful to support the observation that Hematology and Gastroenterology are the medical areas in which most active research is being conducted in our country.

**REFERENCE**

1. Lin T. Cracking open the scientific process. The New York Times. Archived from the original on 2013-12-06. Retrieved 2014-06-26.

[https://doi.org/10.24245/rev\\_hematol.v22i3.7093](https://doi.org/10.24245/rev_hematol.v22i3.7093)

## A personal view of the sticky platelet syndrome.

### Visión personal del síndrome de plaquetas pegajosas

Guillermo J Ruíz-Argüelles

Thirty-eight years ago, in 1983, Holiday, Mammen and Gilroy employed the term sticky platelet syndrome (SPS) to describe a syndrome identified in a group of young persons with cerebral infarction and platelet hyperaggregability. By then, I was returning to my hometown in Puebla, México, after completing a post-graduate research fellowship in hematology at the Mayo Clinic in Rochester MN, where I had the chance to meet real giants of the thrombosis and hemostasis field such as Walter Bowie, William Nichols, Kenneth Mann and David Fass, among others. Despite the fact that I was not working with them, personal encounters resulted in my increasing interest in both thrombosis and hemostasis, since my attention was then focused in the hematological malignancies and bone marrow transplantation topics. I started to make some studies in thrombophilia while being back to México in 1999. Following this line, two years later, in 2001, I became familiar with the SPS and decided to make an analysis of its prevalence in my country; we published our experience one year later, in 2002. I remember very clear the reaction of Prof. Rodger Bick, by then the editor of *Clinical and Applied Thrombosis and Hemostasis (CATH)* when, after reviewing our paper, he expressed that he was pleased to accept for publication of our “excellent paper”. I have to admit that in my whole life, I have never had another so positive comment to any other paper. Professor Bick was a believer on the SPS, and a pupil of Professor Eberhard Mammen, the creator of the term SPS. Later on, I decided to continue research on the SPS despite the fact that many famous experts in coagulation, so called “clotters”, always considered the SPS as a laboratory phenomenon or artifact and not as a clinical entity. Our studies and those of other scientists working on this area have been and are still being criticized by several clotters who

MD, FRCP (Glasg), MACP, DSc (hc), FRCP.  
Director General, Centro de Hematología y Medicina Interna de Puebla, Puebla, México.

**Received:** October 2021

**Accepted:** October 2021

**Correspondence**

Guillermo J Ruíz Argüelles  
gruiz1@hsctmexico.com

**This article must be quoted:** Ruíz-Argüelles GJ. A personal view of the sticky platelet syndrome. *Hematol Mex* 2021; 22 (3): 199-201.

neglect the need to investigate this condition in thrombophilic persons, very frequently stemming from their inability to look for the phenotype of the condition in their laboratories. In 2011, I met in Montevideo, Uruguay another believer in the SPS, Professor Peter Kubisz, while attending a meeting organized by Ernesto Novoa and later on, in 2013, I asked him to participate in a symposium on platelets in Cancún, México, where I was able to include in an SPS symposium, both endorsers and non-endorsers of the condition. In 2015, professor KUBISZ asked me to lecture on SPS in Sarajevo, Bosnia-Herzegovina during the meeting of the Mediterranean League against Thrombosis, where I had the chance to meet another “giant clotter”, Prof. Emmanuel Favalaro, another believer in the SPS and editor of *Seminars in Thrombosis and Hemostasis*. Subsequently, Prof. Kubisz invited me to lecture again on the topic in Martin, Slovakia in 2018, where I crossed pathways again with Prof. Emmanuel Favalaro and this year I was invited again to Martin, Slovakia to make a presentation on the SPS during the XXVIIth Slovak-Czech conference in Hemostasis and Thrombosis.

As a result of our interest in the SPS and with the help of all my collaborators as well as the giant clotters which I have mentioned, I have been able to learn several pieces of information on the SPS which I will try to summarize:

The SPS is a phenotype of platelet hyperaggregability, defined by increased *in vitro* platelet aggregation after the addition of very low concentrations of adenosine diphosphate and/or epinephrine. The concentrations and dilutions of the agents have been relatively well standardized.

The genotype is currently unknown, but several observations on the genes of platelets proteins are being studied: platelet glycoprotein IIIa PLA1/A2; platelet glycoprotein 6, growth arrest specific 6, coagulation factor V, integrin subunit

beta 3, platelet endothelial aggregation receptor 1, serpin family C member 1, serpin family E member 1.

The SPS phenotype is probably the expression of genetic conditions interacting with other medical conditions or environmental factors, such as diabetes mellitus, hormonal therapy, pregnancy and others.

1. The SPS may lead into both arterial and venous thrombosis, the latter being more frequent.
2. The SPS is an hereditary autosomal dominant trait.
3. The SPS is the most frequent cause of hereditary thrombophilia in México and probably in other countries.
4. Patients with the SPS have been identified and treated in all continents of the world.
5. The SPS is a frequent cause on miscarriages and obstetric complications
6. The SPS usually needs another thrombophilic condition to fully express as a thrombotic episode. It has recently been described as a risk factor for thrombosis during COVID-19.
7. The hyperaggregability of the SPS reverts employing anti-platelet drugs and the re-thrombosis rate of persons with the syndrome is very low while being on treatment. Most patients revert the hyperaggregability with aspirin, but around one quarter need two antiplatelet drugs. It is therefore advisable to assess the SPS phenotype after starting the antiplatelet drug, in order to define further treatment. Treating persons with the SPS with oral anticoagulants does not reduce the re-thrombosis rate.

8. Claiming that the SPS is a non-entity indicates that it is not being assessed properly and may also be detrimental for the patients, since the consequences of defining is a simple, cheap and effective treatment, tolerated by most persons, which is the use of low-doses of aspirin and other antiplatelet drugs.

Finally, I have to state that devoting some attention to the SPS has resulted, at least for me, in the pleasure knowing very interesting people, making new friends and travelling abroad. Accordingly, the SPS is polyfacetic.

## BIBLIOGRAPHY

1. Ruiz-Argüelles GJ, López-Martínez B, Cruz-Cruz D, Esparza-Silva L, Reyes-Aulis MB. Primary thrombophilia in Mexico III: A prospective study of the sticky platelet syndrome. *Clin Appl Thromb Hemost* 2002; 8 (3): 273-7. doi: 10.1177/107602960200800312.
2. Ruiz-Argüelles GJ, Ruiz-Delgado GJ, López-Martínez B. The sticky platelet syndrome: a frequent but unrecognized cause of thrombophilia. *Rev Invest Clin* 2002; 54 (5): 394-6.
3. Ruiz-Argüelles GJ, López-Martínez B, Valdés-Tapia P, Gómez-Rangel JD, Reyes-Núñez V, Garcés-Eisele J. Primary thrombophilia in Mexico. V. A comprehensive prospective study indicates that most cases are multifactorial: Multifactorial Thrombophilia in Mexicans. *Am J Hematol* 2005; 78 (1): 21-6. doi: 10.1002/ajh.20233.
4. Ruiz-Argüelles GJ, González-Carrillo ML, Estrada-Gómez R, Valdés-Tapia P, Parra-Ortega I, Porras-Juárez A. Primary thrombophilia in México. VI: lack of statistical association among the inherited thrombophilic conditions. *Gac Med Mex* 2007; 143 (4): 317-22.
5. Ruiz-Argüelles GJ, Alarcón-Urdaneta C, Calderón-García J, Ruiz-Delgado GJ. Primary thrombophilia in México VIII: Description of five kindreds of familial sticky platelet syndrome phenotype. *Rev Hematol Mex*. 2011;12(2):73-78.
6. Ruiz-Argüelles GJ, Garcés-Eisele J, Camacho-Alarcón C, Reyes-Núñez V, Moncada-González B, Valdés-Tapia P, et al. Primary thrombophilia in Mexico IX: the glycoprotein IIIa PLA1/A2 polymorphism is not associated with the sticky platelet syndrome phenotype. *Clin Appl Thromb Hemost* 2013; 19 (6): 689-92. doi: 10.1177/1076029612448418.
7. Moncada B, Ruiz-Argüelles GJ, Castillo-Martínez C. The sticky platelet syndrome. *Hematology* 2013; 18 (4): 230-2. doi: 10.1179/1607845412Y.0000000068.
8. Kubisz P, Ruiz-Argüelles GJ, Stasko J, Holly P, Ruiz-Delgado GJ. Sticky platelet syndrome: history and future perspectives. *Semin Thromb Hemost* 2014; 40 (5): 526-34. doi: 10.1055/s-0034-1381235.
9. Ruiz-Argüelles GJ. Comment on sticky platelet syndrome. *Semin Thromb Hemost* 2014; 40 (2): 273. doi: 10.1055/s-0034-1367473.
10. Velázquez-Sánchez-de-Cima S, Zamora-Ortiz G, Hernández-Reyes J, Vargas-Espinosa J, García-Chavez J, Rosales-Padrón J, et al. Primary thrombophilia in México X: A prospective study of the treatment of the sticky platelet syndrome. *Clin Appl Thromb Hemost* 2015; 21 (1): 91-5. doi: 10.1177/1076029613501543.
11. Ruiz-Delgado GJ, Cantero-Fortiz Y, Mendez-Huerta MA, Leon-Gonzalez M, Nuñez-Cortes AK, Leon-Peña AA, et al. Primary thrombophilia in Mexico XII: Miscarriages are more frequent in people with sticky platelet syndrome. *Turk J Hematol* 2017; 34 (3): 239-43. doi: 10.4274/tjh.2016.0411.
12. Azamar-Solis B, Cantero-Fortiz Y, Olivares-Gazca JC, Olivares-Gazca JM, Gómez-Cruz GB, Murrieta-Álvarez I, et al. Primary thrombophilia in Mexico XIII: Localization of the thrombotic events in Mexican mestizos with the sticky platelet syndrome. *Clin Appl Thromb Hemost* 2019; 25: 107. doi: 10.1177/1076029619841700.
13. Vallejo-Villalobos MF, Gomez-Cruz GB, Cantero-Fortiz Y, Olivares-Gazca JC, Olivares-Gazca M, Murrieta-Alvarez I, et al. Primary thrombophilia XIV: Worldwide identification of sticky platelet syndrome. *Semin Thromb Hemost* 2019; 45 (4): 423-8. doi: 10.1055/s-0039-1688498.
14. García-Navarrete YI, Vallejo-Villalobos MF, Olivares-Gazca JM, Cantero-Fortiz Y, León-Peña AA, Olivares-Gazca JC, et al. Primary thrombophilia XV: antithrombotic treatment of sticky platelet syndrome worldwide. *Ann Blood* 2019; 4: 15-15. doi: 10.21037/aob.2019.06.05.
15. Garcia-Villaseñor E, Bojalil-Alvarez L, Murrieta-Alvarez I, Cantero-Fortiz Y, Ruiz-Delgado GJ, Ruiz-Argüelles GJ. Primary thrombophilia XVI: A look at the genotype of the sticky platelet syndrome phenotype. *Clin Appl Thromb Hemost* 2021; 27: 10760296211044212. doi: 10.1177/10760296211044212.

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 Luis Villela a: [luisvillela@yahoo.com](mailto:luisvillela@yahoo.com)

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

Los manuscritos deben elaborarse siguiendo las recomendaciones del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas (N Engl J Med 1997;336:309-15) y se ajustan a las siguientes normas:

1. Las secciones se ordenan de la siguiente manera: autores, descripciones, dirección para envío de correspondencia al editor.
2. La extensión máxima de los *originales* será de 15 hojas, de los casos *clínicos* 8 hojas y cuatro figuras o cuadros. Las *revisiones* no excederán 15 hojas.  
Si todos los autores pertenecen a servicios diferentes pero a una misma institución, el nombre de ésta se pondrá una sola vez y al final. La identificación de los autores deberá hacerse con números en superíndice.
3. Todo el material gráfico (cuadros, figuras y fotografías) deberá ser de calidad (nitidez y enfoque) para que su reproducción sea excelente. Se recomienda incluir todo tipo de ilustración enseguida de las referencias bibliográficas.
4. Las gráficas, dibujos y otras ilustraciones deben dibujarse profesionalmente o elaborarse con un programa de cómputo y adjuntarlas al mismo archivo de texto.
5. Los cuadros (y no tablas) deberán numerarse con caracteres arábigos. Cada uno deberá tener un título breve; al pie del mismo se incluirán las notas explicativas que aclaren las abreviaturas poco conocidas. No se usarán líneas horizontales o verticales internas. Todos los cuadros deberán citarse en el texto.
6. **Tipo de artículos:** la revista publica artículos originales en el área de investigación clínica o de laboratorio, editoriales, artículos de revisión, biotecnología, comunicación de casos y cartas al editor. Se reciben artículos en los idiomas español e inglés.
7. Resumen no mayor de 250 palabras, y deberá estar estructurado en antecedentes, material y método, resultados y conclusiones. Con esta estructura se deberán enunciar claramente los propósitos, procedimientos básicos, metodología, principales hallazgos (datos concretos y su relevancia estadística), así como las conclusiones más relevantes. Al final del resumen se proporcionarán de 3 a 10 palabras o frases clave. Enseguida se incluirá un resumen (abstract) en inglés.
8. **Abstract.** Es una traducción correcta del resumen al inglés.
9. **Texto.** Deberá contener antecedentes, material y métodos, resultados y discusión, si se trata de un artículo experimental o de observación. Otro tipo de artículos, como comunicación de casos, artículos de revisión y editoriales no utilizarán este formato.
  - a) **Introducción.** Expresa brevemente el propósito del artículo. Resume el fundamento lógico del estudio u observación. Mencione las referencias estrictamente pertinentes, sin hacer una revisión extensa del tema. No incluya datos ni conclusiones del trabajo que está dando a conocer.
  - b) **Material y método.** Describa claramente la forma de selección de los sujetos observados o que participaron en los experimentos (pacientes o animales de laboratorio, incluidos

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

- c) **Resultados.** Preséntelos siguiendo una secuencia lógica. No repita en el texto los datos de los cuadros o figuras; sólo destaque o resuma las observaciones importantes.
- d) **Discusión.** Insista en los aspectos nuevos e importantes del estudio. No repita pormenores de los datos u otra información ya presentados en las secciones previas. Explique el significado de los resultados y sus limitaciones, incluidas sus consecuencias, para la investigación futura. Establezca el nexo de las conclusiones con los objetivos del estudio y absténgase de hacer afirmaciones generales y extraer conclusiones que carezcan de respaldo. Proponga nuevas hipótesis cuando haya justificación para ello.
- e) **Referencias.** Numere las referencias consecutivamente siguiendo el orden de aparición en el texto (identifique las referencias en el texto colocando los números en superíndice y sin paréntesis). Cuando la redacción del texto requiera puntuación, la referencia será anotada después de los signos pertinentes. Para referir el nombre de la revista utilizará las abreviaturas que aparecen enlistadas en el número de enero de cada año del Index Medicus. No debe utilizarse el término "comunicación personal". Sí se permite, en cambio, la expresión "en prensa" cuando se trata de un texto ya aceptado por alguna revista, pero cuando la información provenga de textos enviados a una revista que no los haya aceptado aún, citarse como "observaciones no publicadas". Se mencionarán todos los autores cuando éstos sean seis o menos, cuando sean más se añadirán las palabras y *col.* (en caso de autores nacionales) o *et al.* (si son extranjeros). Si el artículo referido se encuentra en un suplemento, se agregará Suppl X entre el volumen y la página inicial.

La cita bibliográfica se ordenará de la siguiente forma en caso de revista:

Torres BG, García RE, Robles DG y col. Complicaciones tardías de la diabetes mellitus de origen pancreático. Rev Gastroenterol Mex 1992;57:26-229.

Si se trata de libros o monografías se referirá de la siguiente forma: Hernández RF. Manual de anatomía. 2ª ed. México: Méndez Cervantes, 1991;120-129.

Si se tratara del capítulo de un libro se indicarán el o los autores del capítulo, nombre del mismo, ciudad de la casa editorial, editor del libro, año y páginas.

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

**Revista de Hematología** se reserva el derecho de realizar cambios o introducir modificaciones en el estudio en aras de una mejor comprensión del mismo, sin que ello derive en un cambio de su contenido. Si tiene dudas puede dirigirse al editor, Dr. Luis Villela, al correo: [luisvillela@yahoo.com](mailto:luisvillela@yahoo.com)

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 Luis Villela to: [luisvillela@yahoo.com](mailto:luisvillela@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 an 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 ne 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. Luis Villela, at the email: [luisvillela@yahoo.com](mailto:luisvillela@yahoo.com)

## Instrucciones para los autores

### CESIÓN DE DERECHOS DE AUTOR

Los abajo firmantes estamos conformes con lo mencionado en los incisos previos, como en el tipo de crédito asignado en este artículo:

- TÍTULO DEL ARTÍCULO

---

---

---

- NOMBRE COMPLETO DEL AUTOR O AUTORES

---

---

---

---

---

---

---

- LOS AUTORES CERTIFICAN QUE SE TRATA DE UN TRABAJO ORIGINAL, QUE NO HA SIDO PREVIAMENTE PUBLICADO NI ENVIADO PARA SU PUBLICACIÓN A OTRA REVISTA. MANIFIESTAN QUE NO EXISTE CONFLICTO DE INTERESES CON OTRAS INSTANCIAS.
- TAMBIÉN ACEPTAN QUE, EN CASO DE SER ACEPTADO PARA PUBLICACIÓN EN REVISTA DE HEMATOLOGÍA, LOS DERECHOS DE AUTOR SERÁN TRANSFERIDOS A LA REVISTA.

- NOMBRE Y FIRMA DE TODOS LOS AUTORES:

NOMBRE

FIRMA

<hr/>	<hr/>

- VISTO BUENO (NOMBRE Y FIRMA) DE AUTORIZACIÓN DE LA INSTITUCIÓN DONDE SE REALIZÓ EL TRABAJO:

NOMBRE

FIRMA

<hr/>	<hr/>
<hr/>	<hr/>
<hr/>	<hr/>

LUGAR: \_\_\_\_\_ FECHA: \_\_\_\_\_