

EDITORIAL

- 37 **Pioneering 30 years of hematopoietic stem cell transplants in Puebla, Mexico**
Javier Garces Eisele, Juan Carlos Olivares Gazca

ARTÍCULOS ORIGINALES

- 46 **Manifestaciones clínicas y desenlaces de enfermedad injerto contra huésped ocular en un hospital del noreste de México**
Samantha P Peña Lozano, Luz M Barbosa Castillo, Ana Sofía Guerrero Delgado, Perla R. Colunga Pedraza
- 52 **Adaptación hematológica del habitante andino a la altura**
Ricardo Amaru, Teddy Quispe, Luis Felipe Mamani, Silvia Mancilla, Juan Carlos Valencia, Daniela Patón, Mireya Carrasco

REVISIONES NARRATIVAS

- 68 **Emicizumab: tratamiento de la hemofilia A con y sin respuesta alta de inhibidores**
María Tirado León, Mario Rodrigo Esparza Mantilla
- 79 **El valor predictivo de las escalas diagnósticas de púrpura trombocitopénica trombótica y su aplicación clínica**
Jesús Manuel Ramírez Acuña, Diana Alonso Gálvez, Marlene Imelda Martínez Vivanco, Jackeline Anaya Casillas, César Borjas Gutiérrez
- 89 **Manejo del sangrado en pacientes con terapia anticoagulante**
Jesús Manuel Ramírez Acuña, Diana Alonso Gálvez, Aimee Amairani Coronado Rosales, Frania Norzagaray Orduño, Aníbal Sánchez Soltero, Marlene Imelda Martínez Vivanco, Jackeline Anaya Casillas, María Fernanda Arguelles Espinosa, Gerardo García Magaña, Diana Paulina Ramírez Acuña, Lluvia Suguey Sosa Quintero, José Antonio Osuna Díaz, César Borjas Gutiérrez

CASOS CLÍNICOS

- 101 **Manifestaciones otorrinolaringológicas de una enfermedad hematológica poco común: neoplasia blástica de células dendríticas plasmocitoides**
Luis Miguel Méndez Saucedo, Natalia Montemayor Peña, Ana Lilia Ramírez Maldonado, Abraham Hernández Mundo, Francisco Javier Mancilla Mejía, Laura Serrano Salinas
- 106 **Leucemia linfoblástica secundaria a linfoma linfoblástico con aparición de aplasia medular posinducción de Hyper-CVAD**
Jonathan de Jesús Ulloa Peregrina, Lourdes Esthela Juan Lien Chang

Revista de **HEMATOLOGÍA**

Rev Hematol Mex 2023; 24: abril-junio

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

Mayra OVIEDO-PELL

Revista de Hematología, año 24, abril-junio, 2023, es una publicación trimestral editada por la Agrupación Mexicana para el Estudio de la Hematología, A.C. San Francisco 1626, Desp. 406, Colonia Del Valle, Delegación Benito Juárez, CP 03100, México, DF. Tel.: 52 (55) 5524-1112, 52 (55) 5534-1856, www.amehac.org.

Editor responsable: 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.

Publicación realizada, comercializada y distribuida por **Edición y Farmacia SA de CV** (Nieto Editores®). Av. Chamizal 97, Colonia La Trinidad, Texcoco 56130, Estado de México. www.nietoeditores.com.mx.

CONTENIDO

EDITORIAL

- 37 **Pioneering 30 years of hematopoietic stem cell transplants in Puebla, Mexico**
Javier Garces Eisele, Juan Carlos Olivares Gazca

ARTÍCULOS ORIGINALES

- 46 **Manifestaciones clínicas y desenlaces de enfermedad injerto contra huésped ocular en un hospital del noreste de México**
Samantha P Peña Lozano, Luz M Barbosa Castillo, Ana Sofía Guerrero Delgado, Perla R Colunga Pedraza
- 52 **Adaptación hematológica del habitante andino a la altura**
Ricardo Amaru, Teddy Quispe, Luis Felipe Mamani, Silvia Mancilla, Juan Carlos Valencia, Daniela Patón, Mireya Carrasco

REVISIONES NARRATIVAS

- 68 **Emicizumab: tratamiento de la hemofilia A con y sin respuesta alta de inhibidores**
María Tirado León, Mario Rodrigo Esparza Mantilla
- 79 **El valor predictivo de las escalas diagnósticas de púrpura trombocitopénica trombótica y su aplicación clínica**
Jesús Manuel Ramírez Acuña, Diana Alonso Gálvez, Marlene Imelda Martínez Vivanco, Jackeline Anaya Casillas, César Borjas Gutiérrez
- 89 **Manejo del sangrado en pacientes con terapia anticoagulante**
Jesús Manuel Ramírez Acuña, Diana Alonso Gálvez, Aimee Amairani Coronado Rosales, Frania Norzagaray Orduño, Aníbal Sánchez Soltero, Marlene Imelda Martínez Vivanco, Jackeline Anaya Casillas, María Fernanda Arguelles Espinosa, Gerardo García Magaña, Diana Paulina Ramírez Acuña, Lluvia Suguey Sosa Quintero, José Antonio Osuna Díaz, César Borjas Gutiérrez

CASOS CLÍNICOS

- 101 **Manifestaciones otorrinolaringológicas de una enfermedad hematológica poco común: neoplasia blástica de células dendríticas plasmocitoides**
Luis Miguel Méndez Saucedo, Natalia Montemayor Peña, Ana Lilia Ramírez Maldonado, Abraham Hernández Mundo, Francisco Javier Mancilla Mejía, Laura Serrano Salinas
- 106 **Leucemia linfoblástica secundaria a linfoma linfoblástico con aparición de aplasia medular posinducción de Hyper-CVAD**
Jonathan de Jesús Ulloa Peregrina, Lourdes Esthela Juan Lien Chang

CONTENTS

EDITORIAL

- 37 **Pioneros 30 años de trasplantes de células madre hematopoyéticas en Puebla, México**
Javier Garces Eisele, Juan Carlos Olivares Gazca

ORIGINAL ARTICLES

- 46 **Clinical manifestations and outcomes of ocular graft-versus-host disease in a hospital in northeast of Mexico**
Samantha P Peña Lozano, Luz M Barbosa Castillo, Ana Sofía Guerrero Delgado, Perla R Colunga Pedraza
- 52 **Hematological adaptation of Andean dwellers to high altitude**
Ricardo Amaru, Teddy Quispe, Luis Felipe Mamani, Silvia Mancilla, Juan Carlos Valencia, Daniela Patón, Mireya Carrasco

NARRATIVE REVIEWS

- 68 **Emicizumab: Treatment of hemophilia A with and without high response of inhibitors**
María Tirado León, Mario Rodrigo Esparza Mantilla
- 79 **Predictive value of diagnostic scores of thrombotic thrombocytopenic purpura and its clinical application**
Jesús Manuel Ramírez Acuña, Diana Alonso Gálvez, Marlene Imelda Martínez Vivanco, Jackeline Anaya Casillas, César Borjas Gutiérrez
- 89 **Management of bleeding in patients with anti-coagulant therapy**
Jesús Manuel Ramírez Acuña, Diana Alonso Gálvez, Aimee Amairani Coronado Rosales, Frania Norzagaray Orduño, Aníbal Sánchez Soltero, Marlene Imelda Martínez Vivanco, Jackeline Anaya Casillas, María Fernanda Arguelles Espinosa, Gerardo García Magaña, Diana Paulina Ramírez Acuña, Lluvia Suguey Sosa Quintero, José Antonio Osuna Díaz, César Borjas Gutiérrez

CLINICAL CASES

- 101 **Otorhinolaryngological manifestations of a rare hematological disease: Blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm**
Luis Miguel Méndez Saucedo, Natalia Montemayor Peña, Ana Lilia Ramírez Maldonado, Abraham Hernández Mundo, Francisco Javier Mancilla Mejía, Laura Serrano Salinas
- 106 **Lymphoblastic leukemia secondary to lymphoblastic lymphoma with development of bone marrow aplasia post-induction of Hyper-CVAD**
Jonathan de Jesús Ulloa Peregrina, Lourdes Esthela Juan Lien Chang

https://doi.org/10.24245/rev_hematol.v24i2.9223

Pioneering 30 years of hematopoietic stem cell transplants in Puebla, Mexico.

Pioneros 30 años de trasplantes de células madre hematopoyéticas en Puebla, México

Javier Garces Eisele,^{1,2} Juan Carlos Olivares Gazca^{2,3,4}

"If I have seen further, it is by standing on the shoulders of giants"

ISAAC NEWTON, 1676

The history of hematopoietic stem cell transplantation is marked by remarkable milestones. In the mid-20th century, Dr. E. Donnall Thomas achieved a landmark breakthrough by successfully performing the first bone marrow transplant between identical twins in 1956 (Thomas et al., 1957). This pioneering work laid the foundation for the exploration of hematopoietic stem cells and their role in treating diseases of the blood and immune system. Dr. Thomas' achievements earned him the Nobel Prize in Physiology or Medicine in 1990 – a testament to his groundbreaking contributions. Dr. George Mathé explored the transplantation of bone marrow cells from healthy donors to treat patients accidentally irradiated at high dose, expanding the possibilities of this life-saving technique (Mathé et al., 1959).

At the time they performed the first transplants surprisingly little was known about hematopoietic stem cells, immune responses to transplants or the complex human leucocyte antigen system. The work of Jean Dausset, whose discovery of the human leukocyte antigen (HLA) system revolutionized our understanding of tissue compatibility for transplantation (Dausset J, 1958). This breakthrough, for which Dausset was awarded the Nobel Prize in Physiology or Medicine in 1980,

¹ Laboratorios Clínicos de Puebla, Puebla, México.

² Universidad Popular Autónoma del Estado de Puebla, Puebla, México.

³ Centro de Hematología y Medicina Interna de Puebla, Puebla, México.

⁴ Universidad de las Américas Puebla, Puebla, México.

Received: July 2023

Accepted: September 2023

Correspondence

Javier Garces Eisele
javier.garces@gmx.de

This article must be quoted: Garces-Eisele J, Olivares-Gazca JC. Pioneering 30 years of hematopoietic stem cell transplants in Puebla, Mexico. Hematol Méx 2023; 24 (2): 37-45.

opened the door to safer and more successful organ and stem cell transplantation. In April 1960, Dr. Álvaro Gómez-Leal, presented during the first meeting of the Agrupación Mexicana para el Estudio de la Hematología, A.C., data on a transplant of allogeneic stem cells in a patient with acute leukemia done in Monterrey, Mexico: the patient received high-dose chemotherapy followed by stem cells from the bone marrow of his brother, improving and obtaining remission for months but relapsing and subsequently died. This was the first report of a hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) conducted in Mexico, only 4 years after the pioneer work by E. Donnall Thomas in Cooperstown, New York, USA (Ruiz-Argüelles et al., 2021). Twenty years later, in 1980, Ricardo Sosa and his coworkers at the Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán conducted and published another HSCT (Sosa-Sánchez et al., 1980). As with many countries embarking on this procedure, there were challenges related to transplant-related morbidity and mortality. It was only until 1988 when the same group could report on their first successful bone marrow transplant (León-Rodríguez et al., 1992). In the late 1980s and early 1990s, the field of HSCT was still evolving globally. Changes in the sources and handling of hematopoietic stem cells were introduced. Stem cells were susceptible to cryo-preservation (Stiff et al., 1987). Umbilical cord blood was recognized as an alternative source of hematopoietic stem cells (Gluckman et al., 1989). Hematopoietic stem cells could be harvested easier from peripheral blood after mobilization with G-CSF (Sheridan et al., 1992). Since then, hematopoietic stem cells, with their unique ability to differentiate into various blood cell types, have proven to be a revolutionary tool in the treatment of numerous hematological disorders. The successful application of HSCT for diseases such as leukemia, lymphoma, myeloma, and inherited blood disorders underscored its

broad applicability in clinical practice (Snowden et al., 2022).

The efficacy of HSCT extends to conditions beyond these well-established diseases. Research explored its use in autoimmune disorders with excellent results. HSCT offers a way to reset the immune system, providing a novel approach to treating conditions such as multiple sclerosis, systemic sclerosis, and rheumatoid arthritis (Swart et al., 2017; Alexander et al., 2021).

Furthermore, this approach is being investigated for its potential in non-hematological diseases. Promising preclinical studies suggest that hematopoietic stem cells could be harnessed to target genetic disorders, metabolic diseases, and neurodegenerative conditions. By utilizing the stem cells' remarkable ability to differentiate into various cell types, researchers are envisioning a future where hematopoietic stem cell transplantation could address a broader spectrum of medical challenges (Chen et al., 2021).

However, back in the early 1990s, while high-income countries were making strides in research and application, access to this life-saving treatment in middle-income regions like Mexico was limited mainly due to economic constraints and a lack of specialized facilities (Gale et al., 2016). These centers were concentrated in Mexico City. The development of infrastructure and expertise for HSCT was a gradual process. The cost of HSCT was high. Given the limited economic resources available to many in Mexico, not everyone could afford the procedure. Recognizing early this disparity since he initiated the program in 1993 (Ruiz-Argüelles et al., 1993), the group of Ruiz-Argüelles has made it his mission to increase accessibility of this pioneering therapy by focusing on the cost-effectiveness of transplant procedures without compromising on quality and outcomes. **Figure 1**

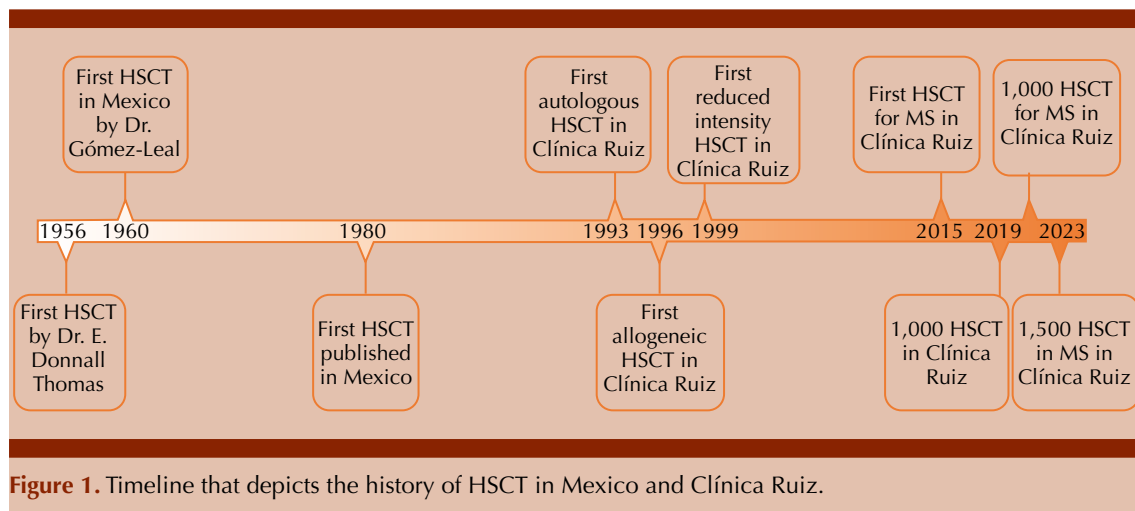


Figure 1. Timeline that depicts the history of HSCT in Mexico and Clínica Ruiz.

This goal was approached by the following measures:

1. **Outpatient transplantation:** Challenging conventional norms, one of the most significant changes introduced by Ruiz-Argüelles and coworkers was the concept of outpatient HSCT. Instead of keeping patients hospitalized for extended periods (which is standard in many high-income countries), he developed protocols where patients could receive transplants on an outpatient basis. This reduced significantly the costs associated with prolonged hospital stays while maintaining patient safety and outcomes are even better reducing the incidence of graft versus host disease (GVHD) and infections rate decreases. (Ruiz-Argüelles et al., 1998; Gómez-Almaguer et al., 2000; Ruiz-Argüelles et al., 2002).
2. **Modified conditioning regimens:** Increasing safety while maintaining efficacy of HSCT was the goal of modifying the conditioning regimens; nowadays they have been classified according to the duration of cytopenia and the requirement for stem cell

support to three categories: (1) myeloablative conditioning, (2) reduced-intensity conditioning, and (3) non-myeloablative conditioning. As myeloablative regimens cause irreversible cytopenia, failure in engraftment is lethal. On the other hand, non-myeloablative regimens and reduced-intensity conditioning regimens may recover as cytopenia may not be irreversible (Bacigalupo et al., 2009). The first one relies on tumor destruction partly by chemotherapy as well as by the GVHD effect, while the second relies exclusively on GVHD. Ruiz-Argüelles, Gómez-Almaguer and coworkers refined the conditioning regimens used and achieved a delicate balance between safety (reduced degree and duration of cytopenia and thus the risk of complications) and efficacy, optimizing engraftment rates while minimizing adverse effects and, importantly, the risk of a graft failure (Gómez-Almaguer et al., 2000). These reduced conditioning regimens eliminated the need of laminar flow rooms and HEPA filters and thus were the cornerstone for the ability to perform the transplants on an outpatient basis (Ruiz-Argüelles et al., 2022).

3. **Utilization of biosimilar drugs:** When available and of good quality, the use of biosimilar drugs can reduce further the costs of transplantation. The groups of Ruiz-Argüelles and Gómez-Almaguer have been advocates for the appropriate use of national biosimilars in the HSCT process, ensuring of course, that cost savings do not compromise the efficacy of the treatment (León-González et al., 2017; Ruiz-Argüelles et al., 2022; Gómez-Almaguer et al., 2022; Gallardo-Pérez et al., 2023).
4. **Streamlined procedures:** By refining and streamlining the transplantation procedures, Ruiz-Argüelles et al. ensured that resources were used optimally, avoiding wastages and unnecessary expenses. One of these avoidable expenses is the cryopreservation of mobilized hematopoietic stem cells in autologous HSCTs (Ruiz-Argüelles et al., 1995; Gómez-Almaguer et al., 1997; Ruiz-Argüelles et al., 1998). Engraftment rate was even higher and thus reduced further the associated risks, in more than 70% of cases the procedure could be completed totally on an outpatient basis (Ruiz-Argüelles et al., 2008).
5. **Haploidentical transplants:** Recognizing the challenges in finding suitable unrelated donors and costs in obtaining a suitable graft, the groups of Gómez-Almaguer and Ruiz-Argüelles explored the potential of haploidentical transplants, where the donor is a half-match to the recipient. The advantages were evident: a donor is almost always (in 95% of the cases or higher) available immediately, it can be better selected based on natural killer cell alloreactivity, and the donor is available for repeated infusions, among others. By adapting chemotherapy to mitigate graft rejection and GVHD, he expanded transplant options for patients without fully matched donors (Ruiz-Argüelles et al., 2015; González-Llano et al., 2016). Again, the procedure could be safely conducted on an outpatient basis (Murrieta-Álvarez et al., 2021; Murrieta-Álvarez et al., 2021b). Very recently, the groups of Ruiz-Argüelles and Gómez-Almaguer have shown that the doses of post-transplant cyclophosphamide employed in the conduction of haploidentical transplantation, can be safely reduced to 50% of the original proposed doses (Olivares-Gazca et al., 2023).
6. **World class quality HSCT in Mexico:** The international community of bone marrow experts have analyzed the outcomes obtained by Ruiz-Argüelles and his team using his modified protocol to conduct HSCT. Nowadays, other programs in the world are replicating the method. On the other hand, this recognition by his peers gave him the opportunity to share his experience in multiple meetings in different countries and very recently, the Ruiz-Argüelles program has been certified with the first step of two of the FACT-JACIE accreditation, being the third program in Latin-America to achieve this quality certification and the first one as a fully outpatient program.

There is an ever-increasing number of alternatives to HSCT for treating onco-hematological diseases, whose spiraling costs (Green et al., 2016; Weisdorf et al., 2017), however, are prohibitive to most patients in middle-income countries. Even conventional HSCT are out of reach to many patients in Mexico. The non-myeloablative allo-HSCT procedure cuts the cost (Ruiz-Argüelles, 2010) and has stimulated the instantiation of similar programs and influenced the development of simplified HSCT programs in other middle-income countries (Schroeder

et al., 2011; Ramzi et al., 2012; Bittencourt et al., 2019; Aljurf et al., 2020; Bekadja et al., 2021; Ahmed Al-Anazi et al., 2023). Built on his ample experience, Ruiz-Argüelles and coworkers have elaborated guidance on how to start and stepwise develop an affordable HSCT program in resource-limited settings (Ruiz-Argüelles GJ, 2020; Ruiz-Argüelles et al., 2021; Ruiz-Argüelles et al., 2022).

Drawing from his experience in HSCT, the groups of Ruiz-Argüelles and Gómez-Almaguer began exploring further the potential of an autologous HSCT (aHSCT) for patients with autoimmune conditions such as multiple sclerosis (MS). His vision was to offer an alternative treatment option for patients who were not adequately responding to conventional therapies or experiencing significant disease progression (Ruiz-Argüelles et al., 2017; Ruiz-Argüelles & Gómez-Almaguer, 2017).

MS is a chronic autoimmune disease that affects the central nervous system, causing inflammation, demyelination, and neuronal damage. This leads to a wide range of neurological symptoms, including asthenia, balance disorder, fatigue, and cognitive impairment. MS is a complex and unpredictable disease, and while there are disease-modifying therapies available, not all patients respond adequately to these treatments (Dobson & Giovannoni, 2019; Piehl F, 2021; Kuhlmann et al., 2023).

Treatment by aHSCT aims at “resetting” the immune system by controlling autoreactive clones

and instilling immunological tolerance upon the reestablishment of the immune system. The results showed encouraging evidence of disease stabilization and even improvement. Patients who underwent aHSCT reported a reduction in relapse rates, disability progression, and inflammatory disease activity, leading to an improved overall quality of life (Ruiz-Argüelles et al., 2018; Ruiz-Argüelles et al., 2019; Murrieta-Álvarez et al., 2021c; Olivares-Gazca et al., 2022; Olivares-Gazca et al., 2022b; Sánchez-Bonilla et al., 2023).

Four years ago, the 1000th HSCT was performed by the group of Ruiz-Argüelles (Gómez-Cruz et al., 2019; Maziarz RT, 2020) and 2 years ago it has been the 1000th aHSCT in patients with MS and other autoimmune disorders, highlighting the success of this program (Murrieta-Álvarez et al., 2021). In this year, the program led by Ruiz-Argüelles accomplished the first 1,500 patients engrafted with MS as depicted in **Table 1**. The work by both Gómez-Almaguer and Ruiz-Argüelles has been acknowledged by the Center for International Blood and Marrow Transplantation Research (CIBMTR), who presented them with the Distinguished Service Award in 2017, as a reflection of a lifetime commitment with improving the accessibility of patients to high-cost therapies in an underdeveloped country always thinking “outside the box”. Now, México as a country and Monterrey and Puebla as cities are on the map as the most important centers for HSCT in the country and a reference to the world.

Table 1. Number of HSCT performed in centers that report to the CIBMTR since initiating their programs

Mexican Centers Reporting to the CIBMTR			
Institution	Year of first report	Total number of alloHCTs	Total number of autoHCTs
Centro de Hematología y Medicina Interna, Clínica Ruiz de Puebla	1993	194	1067
Hospital Ángeles Lomas	1999	15	3
Hospital Civil de Guadalajara	2005	1	1
Hospital de Especialidades, Centro Médico	1989	258	154
Hospital San José Tecnológico de Monterrey	2003	14	11
Hospital Universitario Dr. José Eleuterio González, Universidad Autónoma de Nuevo León	2003	504	210
Instituto Nacional de Cancerología	1993	0	56
Instituto Nacional de Pediatría	2005	102	8
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán	2014	31	49

REFERENCES

1. Thomas ED, Lochte HL, Lu WC, Ferrebee JW. Intravenous infusion of bone marrow in patients receiving radiation and chemotherapy. *N Engl J Med* 1957; 257: 491-6. doi: 10.1056/NEJM195709122571102.
2. Mathé G, Jammet H, Pendic B, Schwarzenberg L, Duplan JF, Maupin B, Latarjet R, Larrieu MJ, Kalic D, Djukic Z. Transfusions et greffes de moelle osseuse homologue chez des humains irradiés a hautes dose accidentellement. *Rev Fr Etudes Clin Biol* 1959; 4 (3): 226-38.
3. Dausset J. Iso-leuco-anticorps. *Acta Haematol* 1958; 20 (1-4): 156-66. doi: 10.1159/000205478.
4. Sosa-Sánchez R, Córdova MS, Labardini JR, Chávez-Peón F. Trasplante de médula ósea en anemia aplásica. Reporte del primer caso en México. *Rev Invest Clin Mex* 1980; 32: 49-55.
5. León-Rodríguez E, Sosa-Sánchez R. Trasplante de médula ósea en México. Informe del primer caso exitoso en leucemia aguda mieloblástica. Grupo de Trasplante Medular Óseo del INNSZ. *Rev Invest Clin* 1992; 44 (3): 383-6.
6. Stiff PJ, Koester AR, Weidner MK, Dvorak K, Fisher RI. Autologous bone marrow transplantation using unfractionated cells cryopreserved in dimethylsulfoxide and hydroxyethyl starch without controlled-rate freezing. *Blood* 1987; 70 (4): 974-8.
7. Gluckman E, Broxmeyer HA, Auerbach AD, Friedman HS, Douglas GW, Devergie A, Esperou H, Thierry D, Socie G, Lehn P, et al. Hematopoietic reconstitution in a patient with Fanconi's anemia by means of umbilical-cord blood from an HLA-identical sibling. *N Engl J Med* 1989; 321 (17): 1174-8. doi: 10.1056/NEJM198910263211707.
8. Sheridan WP, Begley CG, Juttner CA, Szer J, To LB, Maher D, McGrath KM, Morstyn G, Fox RM. Effect of peripheral-blood progenitor cells mobilised by filgrastim (G-CSF) on platelet recovery after high-dose chemotherapy. *Lancet* 1992; 339 (8794): 640-4. doi: 10.1016/0140-6736(92)90795-5.
9. Snowden JA, Sánchez-Ortega I, Corbacioglu S, Basak GW, Chabannon C, de la Camara R, Dolstra H, Duarte RF, Glass B, Greco R, Lankester AC, Mohty M, Neven B, de Latour RP, Pedrazzoli P, Peric Z, Yakoub-Agha I, Sureda A, Kröger N; European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). Indications for haematopoietic cell transplantation for haematological diseases, solid tumours and immune disorders: current practice in Europe, 2022. *Bone Marrow Transplant* 2022; 57 (8): 1217-1239. <https://doi.org/10.1038/s41409-022-01691-w>.
10. Swart JF, Delemarre EM, van Wijk F, Boelens JJ, Kuball J, van Laar JM, Wulffraat NM. Haematopoietic stem cell transplantation for autoimmune diseases. *Nat Rev Rheumatol* 2017; 13 (4): 244-256. <https://doi.org/10.1038/nrrheum.2017.7>.
11. Alexander T, Greco R, Snowden JA. Hematopoietic stem cell transplantation for autoimmune disease. *Annu Rev Med* 2021; 72: 215-228. doi: 10.1146/annurev-med-070119-115617.
12. Chen J, Luo L, Tian R, Yu C. A review and update for registered clinical studies of stem cells for non-tumorous and non-hematological diseases. *Regen Ther* 2021; 18: 355-362. doi: 10.1016/j.reth.2021.09.001.
13. Gale RP, Seber A, Bonfim C, Pasquini M. Haematopoietic cell transplants in Latin America. *Bone Marrow Transplant* 2016; 51 (7): 898-905. doi: 10.1038/bmt.2016.35.
14. Ruiz-Argüelles GJ, Ruiz-Argüelles A, Alemán-Hoey DD, Arizpe Bravo D, Martín-López A, Ocejo Rodríguez A. Auto-

- transplante en leucemia aguda de células totipotenciales movilizadas con filgrastim [Autotransplantation in acute leukemia using totipotent cells mobilized with filgrastim]. *Rev Invest Clin* 1993; 45 (5): 479-80.
15. Ruiz-Argüelles GJ, Ruiz-Argüelles A, Pérez-Romano B, Marín-López A, Delgado-Lamas JL. Non-cryopreserved peripheral blood stem cells autotransplants for hematological malignancies can be performed entirely on an outpatient basis. *Am J Hematol* 1998; 58 (3): 161-4. doi: 10.1002/(sici)1096-8652(199807)58:3<161::aid-ajh1>3.0.co;2-p.
 16. Gómez-Almaguer D, Ruiz-Argüelles GJ, Ruiz-Argüelles A, González-Llano O, Cantú OE, Hernández NE. Hematopoietic stem cell allografts using a non-myeloablative conditioning regimen can be safely performed on an outpatient basis: report of four cases. *Bone Marrow Transplant* 2000; 25 (2): 131-3. doi: 10.1038/sj.bmt.1702100.
 17. Ruiz-Argüelles GJ. Allogeneic stem cell transplantation using non-myeloablative conditioning regimens: results of the Mexican approach. *Int J Hematol* 2002; 76 Suppl 1: 376-9. doi: 10.1007/BF03165287.
 18. Bacigalupo A, Ballen K, Rizzo D, Giralt S, Lazarus H, Ho V, Apperley J, Slavín S, Pasquini M, Sandmaier BM, Barrett J, Blaise D, Lowski R, Horowitz M. Defining the intensity of conditioning regimens: working definitions. *Biol Blood Marrow Transplant* 2009; 15 (12): 1628-33. doi: 10.1016/j.bbmt.2009.07.004.
 19. Ruiz-Argüelles GJ, Seber A, Ruiz-Delgado GJ. Conducting hematopoietic stem cell transplantation in low and middle income countries. *Hematology* 2022; 27 (1): 809-812. doi: 10.1080/16078454.2022.2105513.
 20. León-González M, León-Peña AA, Vallejo-Villalobos MF, Nuñez-Cortés AK, Ruiz-Argüelles A, Ruiz-Argüelles GJ. Mexican biosimilar filgrastim for autologous hematopoietic stem cell mobilization and transplantation. *Rev Invest Clin* 2017; 68 (4): 181-3. doi: 10.1080/16078454.2022.2105513.
 21. Gómez-Almaguer D, Gómez-De León A, Colunga-Pedraza PR, Cantú-Rodríguez OG, Gutierrez-Aguirre CH, Ruiz-Argüelles G. Outpatient allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation: a review. *Ther Adv Hematol* 2022; 13: 20406207221080739. doi: 10.1177/20406207221080739.
 22. Gallardo-Pérez MM, Gale RP, Reyes-Cisneros OA, Sánchez-Bonilla D, Fernández-Gutiérrez JA, Stock W, Murrieta-Álvarez I, Olivares-Gazca JC, Ruiz-Delgado GJ, Fonseca R, Ruiz-Argüelles GJ. Therapy of childhood acute lymphoblastic leukemia in resource-poor geospaces. *Front Oncol* 2023; 13: 1187268. doi: 10.3389/fonc.2023.1187268.
 23. Ruiz-Argüelles GJ, Ruiz-Argüelles A, Pérez-Romano B, Marín-López A, Larregina-Díez A, Apreza-Molina MG. Filgrastim-mobilized peripheral-blood stem cells can be stored at 4 degrees and used in autografts to rescue high-dose chemotherapy. *Am J Hematol* 1995; 48 (2): 100-3. <https://doi.org/10.1002/ajh.2830480206>.
 24. Gómez-Almaguer D, Ruiz-Argüelles GJ, Piñero LA, Ruiz-Argüelles A. Dos casos de trasplante heterólogo con sangre periférica [Two cases of heterologous transplantation with peripheral blood]. *Rev Invest Clin* 1997; 49 (1): 41-5.
 25. Ruiz-Argüelles GJ, Gómez-Almaguer D. Making allogeneic bone marrow transplantation available to patients in developing countries: The Mexican Experience. *Open Hematol J* 2008; 2 (1): 67-73. <http://dx.doi.org/10.2174/1874276900802010067>.
 26. Ruiz-Argüelles GJ, Ruiz-Delgado GJ, González-Llano O, Gómez-Almaguer D. Haploidentical bone marrow transplantation in 2015 and beyond. *Curr Oncol Rep* 2015; 17 (12): 57. doi: 10.1007/s11912-015-0482-9.
 27. González-Llano O, González-López EE, Ramírez-Cázares AC, Marcos-Ramírez ER, Ruiz-Argüelles GJ, Gómez-Almaguer D. Haploidentical peripheral blood stem cell transplantation with posttransplant cyclophosphamide in children and adolescents with hematological malignancies. *Pediatr Blood Cancer* 2016; 63 (11): 2033-7. doi: 10.1002/pbc.26131.
 28. Murrieta-Álvarez I, Olivares-Gazca JC, Cantero-Fortiz Y, León-Peña AA, Priesca-Marin JM, Ruiz-Delgado GJ, Ruiz-Argüelles GJ. Haploidentical stem cell transplantation can be fully conducted on an outpatient basis. *Blood* 2021; 138: 4912. <https://doi.org/10.1182/blood-2021-149961>.
 29. Murrieta-Álvarez I, Ruiz-Argüelles GJ. Bien plus Encore: Haplos indeed can be completed on an outpatient basis. *Transplant Cell Ther* 2021b; 27 (6): 519-520. doi: 10.1016/j.jtct.2021.03.009.
 30. Green T, Bron D, Chomienne C, de Wit TD, de Haas F, Engert A, Hagenbeek A, Jäger U, MacIntyre E, Muckenthaler MU, Smand C, Sonneveld P. Costs of haematological disease high and rising. *Lancet Haematol* 2016; 3 (8): e353-4. doi: 10.1016/S2352-3026(16)30074-6.
 31. Weisdorf D, Ruiz-Argüelles GJ, Srivastava A, Gómez-Almaguer D, Szer J. Economic challenges in hematopoietic cell transplantation: How will new and established programs face the growing costs? *Biol Blood Marrow Transplant* 2017; 23 (11): 1815-1816. <https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2017.07.026>.
 32. Ruiz-Argüelles GJ. Whither the bone marrow transplant? *Hematology* 2010; 15 (1): 1-3. doi: 10.1179/102453310X12583347009892.
 33. Schroeder T, Fenk R, Saure C, Czibere A, Bruns I, Zohren F, Haas R, Kobbe G. The Mexican way: a feasible approach to avoid DMSO toxicity. *Bone Marrow Transplant* 2011; 46 (3): 469-71. <https://doi.org/10.1038/bmt.2010.140>.
 34. Ramzi M, Zakerinia M, Nourani H, Dehghani M, Vojdani R, Haghighejad H. Non-cryopreserved hematopoietic stem cell transplantation in multiple myeloma, a single center experience. *Clin Transplant* 2012; 26 (1): 117-22. doi: 10.1111/j.1399-0012.2011.01432.x.
 35. Bittencourt MCB, Mariano L, Moreira F, Schmidt-Filho J, Mendrone-Jr A, Rocha V. Cryopreserved versus non-cryopreserved peripheral blood stem cells for autologous transplantation after high-dose Melphalan in multiple myeloma: comparative analysis. *Bone Marrow Transplant* 2019; 54 (1): 138-141. doi: 10.1038/s41409-018-0250-1.

36. Aljurf M, Weisdorf D, Hashmi SK, Nassar A, Gluckman E, Mohty M, Rizzo D, Pasquini M, Hamadani M, Saber W, Hari P, Kharfan-Dabaja M, Majhail N, Gerges U, Hamidieh AA, Hussain F, Elhaddad A, Mahmoud HK, Tbakhi A, Othman TB, Hamladji RM, Bekadja MA, Ahmed P, Bazarbachi A, Adil S, Alkindi S, Ladeb S, Dennison D, Patel M, Lu P, Quessar AE, Okamoto S, Atsuta Y, Alhejazi A, Ayas M, Ahmed SO, Novitzky N, Srivastava A, Seber A, Elsolh H, Ghavamzadeh A, Confer D, Koderia Y, Greinix H, Szer J, Horowitz M, Niederwieser D. Worldwide Network for Blood and Marrow Transplantation (WBMT) recommendations for establishing a hematopoietic stem cell transplantation program in countries with limited resources (Part II): Clinical, technical and socio-economic considerations. *Hematol Oncol Stem Cell Ther* 2020; 13 (1): 7-16. doi: 10.1016/j.hemonc.2019.08.002.
37. Bekadja MA, Boumendil A, Blaise D, Chevallier P, Peggs KS, Salles G, Giebel S, Marks R, Arcese W, Milpied N, Finel H, Gorin NC. Non-cryopreserved hematopoietic stem cells in autograft patients with lymphoma: a matched-pair analysis comparing a single center experience with the use of cryopreserved stem cells reported to the European Society for Blood and Marrow Transplantation registry. *Cytotherapy* 2021; 23 (6): 483-487. doi: 10.1016/j.jcyt.2020.12.016.
38. Ahmed Al-Anazi K, Alshaibani Z, Kalogianidis P. An update on hematopoietic stem cell transplantation in patients with multiple myeloma [Internet]. Recent updates on multiple myeloma. IntechOpen 2023. <http://dx.doi.org/10.5772/intechopen.109059>.
39. Ruiz-Argüelles GJ. Lessons learned starting a bone marrow transplantation programme in a resource-constrained setting. *Lancet Haematol* 2020; 7 (7): e509-e510. doi: 10.1016/S2352-3026(20)30184-8.
40. Ruiz-Argüelles GJ, Gómez-Almaguer D. Lessons learned treating patients with multiple myeloma in resource-constrained settings. *Curr Hematol Malig Rep* 2021; 16 (1): 40-44. doi: 10.1007/s11899-021-00616-6.
41. Ruiz-Argüelles GJ, León-Peña AA, León-González M, Nuñez-Cortés AK, Olivares-Gazca JC, Murrieta-Alvarez I, Vargas-Espinosa J, Medina-Ceballos E, Cantero-Fortiz Y, Ruiz-Argüelles A, Ruiz-Delgado MA, Ruiz-Delgado RJ, Ruiz-Reyes G, Priesca-Marín M, Torres-Priego MS, Blumenkron-Marroquin D, Ruiz-Delgado GJ. A feasibility study of the full outpatient conduction of hematopoietic transplants in persons with multiple sclerosis employing autologous non-cryopreserved peripheral blood stem cells. *Acta Haematol* 2017; 137 (4): 214-219. doi: 10.1159/000469655.
42. Ruiz-Argüelles GJ, Gómez-Almaguer D. Hematopoietic stem cell transplants for persons with multiple sclerosis: Is this the best therapeutic option. *Medicina Univ* 2017; 19: 208-9. DOI: 10.1016/j.rmu.2017.10.003
43. Dobson R, Giovannoni G. Multiple sclerosis - a review. *Eur J Neurol* 2019; 26 (1): 27-40. doi: 10.1111/ene.13819.
44. Piehl F. Current and emerging disease-modulatory therapies and treatment targets for multiple sclerosis. *J Intern Med* 2021; 289 (6): 771-791. doi: 10.1111/joim.13215.
45. Kuhlmann T, Moccia M, Coetzee T, Cohen JA, Correale J, Graves J, Marrie RA, Montalban X, Yong VW, Thompson AJ, Reich DS; International Advisory Committee on Clinical Trials in Multiple Sclerosis. Multiple sclerosis progression: time for a new mechanism-driven framework. *Lancet Neurol* 2023; 22 (1): 78-88. doi: 10.1016/S1474-4422(22)00289-7.
46. Ruiz-Argüelles GJ, Olivares-Gazca JC, Murrieta-Álvarez I, Blumenkron-Marroquin D, González-López E, Ruiz-Argüelles A, Ruiz-Delgado GJ, Gómez-De-León A, Gómez-Almaguer D. Modifications to the "Classical" autologous hematopoietic stem cell transplantation in multiple sclerosis: a less toxic approach is feasible and improves the neurological condition. A Mexican perspective. *Biology Blood Marrow Transplant* 2018; 24 (3): S125-6. <https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2017.12.067>.
47. Ruiz-Argüelles GJ, Olivares-Gazca JC, Olivares-Gazca M, León-Peña AA, Murrieta-Alvarez I, Cantero-Fortiz Y, Gomez-Cruz GB, Ruiz-Argüelles A, Priesca-Marín M, Ruiz-Delgado GJ. Self-reported changes in the expanded disability status scale score in patients with multiple sclerosis after autologous stem cell transplants: real-world data from a single center. *Clin Exp Immunol* 2019; 198 (3): 351-358. doi: 10.1111/cei.13358.
48. Murrieta-Álvarez I, Cantero-Fortiz Y, León-Peña AA, Olivares-Gazca JC, Priesca-Marín JM, Ruiz-Delgado GJ, Gómez-De-León A, Gonzalez-Lopez EE, Jaime-Pérez JC, Gómez-Almaguer D, Ruiz-Argüelles GJ. The 1,000th transplant for multiple sclerosis and other autoimmune disorders at the HSCT-México program: A myriad of experiences and knowledge. *Front Neurol* 2021c; 12: 647425. doi: 10.3389/fneur.2021.647425.
49. Olivares-Gazca JC, Sánchez-Bonilla D, Fernández-Gutiérrez JA, Reyes-Cisneros OA, Gallardo-Pérez MM, Ruiz-Delgado GJ, Ruiz-Argüelles GJ. Patient-reported-outcomes and safety of autologous stem cell transplantation in multiple sclerosis: A single center experience with the Mexican method in 1300 persons. *Blood* 2022; 140 (Supplement 1): 1178-9. <https://doi.org/10.1182/blood-2022-163740>.
50. Olivares-Gazca JC, Guerrero-Pesqueira F, Murrieta-Alvarez I, Cantero-Fortiz Y, León-Peña AA, Priesca-Marín JM, Gomez-Almaguer D, Gomez-De-Leon A, Ruiz-Delgado GJ, Ruiz-Argüelles GJ. Splitting the total dose of cyclophosphamide in two blocks apart during the conditioning of autologous hematopoietic stem cell transplantation in multiple sclerosis results in diminished cardiotoxicity: Experience in 1,000 patients. *Rev Invest Clin* 2022b; 74 (1): 1-3. doi: 10.24875/RIC.21000206.
51. Olivares-Gazca JC, Pastelín-Martínez MDL, Montes-Robles MA, Gallardo-Pérez MM, Hernández-Flores EJ, Robles-Nasta M, et al. Can doses of post-transplantation cyclophosphamide in haploidentical stem cell allografts be reduced? *Hematology* 2023; 28 (1): 2242176. doi: 10.1080/16078454.2023.2242176.
52. Sánchez-Bonilla D, Robles-Nasta M, Gallardo-Pérez MM, Hernández-Flores EJ, Montes-Robles M, Pastelín-Martínez

ML, Garcés-Eisele SJ, Olivares-Gazca JC, Ruiz-Delgado GJ, Ruiz-Argüelles GJ. Long-term results of autografting persons with multiple sclerosis are better in those not exposed to prior disease-modifying therapies. *Mult Scler Relat Disord* 2023; 75: 104744. doi: 10.1016/j.msard.2023.104744.

53. Gómez-Cruz GB, Olivares-Gazca M, Murrieta-Álvarez I, Olivares-Gazca JC, León-Peña A, Cantero-Fortiz Y. *À-propos* of the 1000th stem cell transplant conducted at the Clínica Ruiz in Puebla. México. *Rev Hematol Méx* 2019; 20 (2): 150-83.
54. Maziarz RT. Letter to the editor. *Rev Hematol Mex* 2020; 21 (1): 71.

https://doi.org/10.24245/rev_hematol.v24i2.8805

Manifestaciones clínicas y desenlaces de enfermedad injerto contra huésped ocular en un hospital del noreste de México

Clinical manifestations and outcomes of ocular graft-versus-host disease in a hospital in northeast of Mexico.

Samantha P Peña Lozano,¹ Luz M Barbosa Castillo,¹ Ana Sofía Guerrero Delgado,² Perla R Colunga Pedraza¹

Resumen

OBJETIVO: Analizar la incidencia de enfermedad injerto contra huésped ocular en nuestro centro, su tratamiento y características, además del efecto de la enfermedad en la supervivencia de los pacientes.

MATERIALES Y MÉTODOS: Estudio observacional y retrospectivo, efectuado en pacientes mayores de 17 años con diagnóstico hematológico en los que se realizó un trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas (aloTCPH) en el Hospital Universitario Dr. José E González, Nuevo León, México, de enero de 2015 a diciembre de 2021.

RESULTADOS: Un total de 204 pacientes se sometieron a aloTCPH, de ellos 83 pacientes manifestaron enfermedad injerto contra huésped en cierto punto y 22 (26.6%) de éstos padecieron enfermedad injerto contra huésped ocular (EiCHO). Se observaron 9/22 pacientes con EiCHO grado leve, 11/22 con moderado y 2/22 con severo. De los 22 pacientes, 10 recibieron esteroide sistémico, 6 ciclosporina oftálmica y 6 rituximab. La supervivencia global fue del 63% a 33 meses de seguimiento. Las manifestaciones clínicas fueron ojo seco, conjuntivitis, combinación de éstas y afectación de la córnea. No hubo diferencia significativa ($p = 0.169$) en la supervivencia ni en progresión del injerto ocular entre los pacientes que fueron valorados por oftalmología *versus* los que no.

CONCLUSIONES: No encontramos relación entre la supervivencia y progresión del injerto de los pacientes que manifestaron enfermedad injerto contra huésped ocular con el seguimiento solo por hematólogo o por un oftalmólogo.

PALABRAS CLAVE: Enfermedad injerto contra huésped ocular; tratamiento; trasplante; trasplante alogénico.

Abstract

OBJECTIVE: To analyze the incidence of ocular graft *versus* host disease in our center, its treatment and characteristics, besides the effect of the disease on survival of patients.

MATERIALS AND METHODS: An observational, retrospective study was carried out in patients older than 17 years with a hematological diagnosis in whom an allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo-HSCT) was performed at the Hospital Universitario Dr. José E González, Nuevo Leon, Mexico, from January 2015 to December 2021.

RESULTS: A total of 204 patients underwent allo-HSCT of which 83 patients developed graft *versus* host disease (GVHD) at some point and 22 (26.6%) of these developed ocular graft *versus* host disease (oGVHD). We observed 9/22 patients with mild oGVHD, 11/22

¹ Servicio de Hematología, Hospital Universitario Dr. José Eleuterio González, Monterrey, Nuevo León, México.

² Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Nuevo León, Monterrey, Nuevo León, México.

Recibido: agosto 2023

Aceptado: septiembre 2023

Correspondencia

Perla Rocío Colunga Pedraza
colunga.perla@gmail.com

Este artículo debe citarse como: Peña-Lozano SP, Barbosa-Castillo LM, Guerrero-Delgado AS, Colunga-Pedraza PR. Manifestaciones clínicas y desenlaces de enfermedad injerto contra huésped ocular en un hospital del noreste de México. Hematol Méx 2023; 24 (2): 46-51.

with moderate and 2/22 with severe. Out of 22 patients, 10 received systemic steroid, 6 ophthalmic cyclosporine and 6 rituximab. Overall survival was 63% at 33-month follow-up. The clinical manifestations were dry eye, conjunctivitis, a combination of these and corneal involvement. There was no significant difference ($p = 0.169$) in overall survival or in ocular graft progression between patients who were assessed by ophthalmology *versus* those who were not.

CONCLUSIONS: We found no relationship between survival and graft progression of patients who presented with ocular graft *versus* host disease with follow-up only by a hematologist or by an ophthalmologist.

KEYWORDS: Ocular graft *versus* host disease; Therapeutics; Transplant; Allogeneic transplant.

ANTECEDENTES

El trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas (aloTCPH) ha tomado gran relevancia para el tratamiento de enfermedades hematológicas a través de los años.¹ Sin embargo, una de las limitaciones más importantes para su éxito es la enfermedad de injerto contra huésped (EICH).² Esta es una afección sistémica, en donde linfocitos T del donador reconocen y atacan antígenos del huésped³ propiciando una serie de manifestaciones clínicas con predominio de inflamación y fibrosis en diferentes sitios u órganos, entre ellos el ojo.

Anteriormente la EICH se clasificaba en aguda (EICHa) o crónica (EICHc) según el tiempo en el que ocurrían los signos o síntomas: agudo cuando sobrevinían antes de 100 días y crónico después de 100 días; sin embargo, actualmente la clasificación se basa en el conjunto de síntomas y signos que son característicos de EICH aguda o crónica.⁴

Aproximadamente del 30 al 70% de los pacientes que reciben trasplante alogénico de células madre padecen la forma crónica de la EICH.⁵

Entre sus diferentes manifestaciones, se ha reportado una incidencia de EICH ocular (EICHo) del 40 al 60% en pacientes que se someten a un alo-TCPH.^{6,7} Las manifestaciones clínicas de EICHo van desde el ojo seco, queratoconjuntivitis cicatricial o incluso pueden llegar hasta una úlcera corneal.^{6,7} En México, no hay estudios hasta la fecha que valoren la incidencia de la EICH ocular, por lo que nuestro objetivo es analizar la incidencia de EICH ocular en nuestro centro, su tratamiento y características, además del efecto de la enfermedad en la supervivencia de los pacientes.

MATERIALES Y MÉTODOS

Estudio observacional, retrospectivo, en el que se incluyeron pacientes mayores de 16 años con diagnóstico hematológico que manifestaron enfermedad de injerto contra huésped ocular (EICHo) posterior a un aloTCPH en el Hospital Universitario Dr. José E. González, Nuevo León, México, entre enero de 2015 y diciembre de 2021. Se evaluaron las características de los pacientes, diagnóstico, tratamiento, interconsulta con oftalmología y forma de manifestación del EICHo.

Criterios diagnósticos y recolección de datos

La clasificación de los pacientes se realizó de acuerdo con los criterios descritos en la Conferencia de Consenso del Instituto Nacional de Salud (NIH), categorizando la gravedad del cuadro clínico en leve, moderado y severo.⁸ Para establecer el diagnóstico, se tomó en cuenta como positiva una prueba de Schirmer ≤ 5 mm/5 min o prueba de Schirmer de 6 a 10 mm/5 min debido a otras causas. En caso de continuar con sospecha diagnóstica y contar con una prueba negativa de Schirmer, podría realizarse un examen con lámpara de hendidura para la detección de queratoconjuntivitis seca (QCS). **Cuadro 1**

Todos los datos se recabaron mediante la revisión de expedientes clínicos, que se realizó de acuerdo con el código de ética de la Asociación Médica Mundial (Declaración de Helsinki).

Algoritmo de detección al paciente con enfermedad de injerto contra huésped ocular y seguimiento

El protocolo de detección de paciente con EICHO inicia en nuestro servicio de Hematología. Posterior al trasplante de células hematopoyéticas,

se cita al paciente cada 48 horas hasta el prendimiento del trasplante, después cada semana durante un mes para su seguimiento a través de un médico residente de hematología con previa formación de 2 a 4 años en Medicina Interna. A partir del segundo mes se cita al paciente cada mes hasta cumplir los 2 años. Si en alguna de las visitas el médico residente detecta signos sugerentes de EICHO, se indica una interconsulta con el servicio de Oftalmología para que lleve el manejo del caso. Cabe aclarar que el paciente sigue acudiendo a sus citas en el servicio de Hematología.

Debido a que una gran parte de nuestros pacientes no cuentan con suficientes recursos económicos o viven en zonas alejadas de la ciudad, muchos pierden seguimiento, por lo que en ciertos casos el médico a cargo opta por realizar la indicación de interconsulta con el oftalmólogo aunado al inicio del tratamiento sintomático del paciente.

Análisis estadístico

Se utilizó SPSS Statistics versión 26 (IBM Corp, Armonk, NY) para el análisis de datos. Se realizó un análisis descriptivo para obtener la media,

Cuadro 1. Criterios de diagnóstico de enfermedad de injerto contra huésped ocular y escala de calificación según los criterios NIH (2014)

Grado de severidad	Score 0	Score 1	Score 2	Score 3
Síntomas El requisito de lubricante en gotas para los ojos, deterioro de la agudeza visual	Queratoconjuntivitis seca confirmada por un oftalmólogo en ausencia de síntomas, el requerimiento de gotas para los ojos o graduación de lentes	Leve ≤ 3 veces/día No afectado	Moderado > 3 veces/día o tapón puntal Parcialmente afectado sin nuevo deterioro de la visión debido a queratoconjuntivitis seca	Severo Se requieren anteojos especiales para aliviar el dolor. Significativamente afectado o incapaz de trabajar o pérdida de la visión debido a queratoconjuntivitis seca

Información adaptada de Pavletic SZ et al.

mediana y rango. La supervivencia global (SG) se evaluó mediante el método de Kaplan-Meier, calculando el tiempo, la supervivencia y los errores estándar con intervalos de confianza (IC) del 95% y comparando grupos mediante la prueba Log-Rank. Un valor de $p < 0.05$ se consideró estadísticamente significativo.

RESULTADOS

Se incluyeron 204 pacientes sometidos a un aloTCPH, de los cuales 83 pacientes (40%) manifestaron enfermedad de injerto contra huésped (EICH) sistémica crónica en algún momento. La mediana de seguimiento fue de 25 meses (intervalo: 6-67). Un total de 22 pacientes (11%) manifestaron EICH ocular durante el seguimiento después de un trasplante de células madre alogénico. El régimen de acondicionamiento consistió en fludarabina 25 mg/m² día -5 a -3, ciclofosfamida 350 mg/m² día -5 a -3 y melfalán 50-100 mg/m² día -2 o -1 en 15 pacientes (68%) y fludarabina 25 mg/m² día -5 a -3, ciclofosfamida 350 mg/m² día -5 a -3 y busulfán 8-12 mg/m² en 6 pacientes (27%). Las enfermedades hematológicas primarias de los pacientes, así como otras características demográficas, se resumen en el **Cuadro 2**. La EICH ocular ocurrió en 5 de 7 pacientes (71.4%) después de un aloTCPH relacionado de donante idéntico y en 6 de 15 (40%) de donante haploidéntico (OR 3.577; IC95% 0.502-25.477; $p = 0.203$). De 14 pacientes que recibieron aloTCPH mieloablato, 8 manifestaron EICHo, similar al régimen no ablativo (3 de 8). La incidencia de EICHo no fue significativa entre tipos de trasplante, alogénico idéntico o haploidéntico ($p = 0.525$).

De acuerdo con los criterios NIH, 9/22 pacientes se clasificaron como grado leve, 11/22 con moderado y 2/22 severo. La mediana del inicio de los síntomas de EICHo fue de 266 días (intervalo: 115-734). No hubo diferencia significativa en la supervivencia entre los diferentes grados de afectación ocular ($p = 0.629$).

Cuadro 2. Características demográficas de los pacientes que manifestaron enfermedad de injerto contra huésped ocular posterior a trasplante de enero de 2015 a diciembre de 2021 (n = 22)

Variables	
Edad al diagnóstico, mediana (intervalo)	34 (17-66)
Edad del donador, mediana (intervalo)	33 (15-61)
Sexo, núm.	
Masculino	11
Femenino	11
Diagnóstico, núm.	
Leucemia linfoblástica aguda	7
Linfoma no Hodgkin	5
Leucemia mieloide aguda	3
Leucemia mieloide crónica	2
Anemia aplásica	2
Leucemia granulocítica crónica	2
Linfoma Hodgkin	1
Trasplante previo, núm.	
Sí	5
No	17
Tipo de donador, núm.	
HLA idéntico	7
HLA haploidéntico	15
Número de células CD34 (10⁶ cél/kg), mediana (intervalo)	7.7 (4.1-14)
Tipo de acondicionamiento, núm.	
No mieloablato	8
Mieloablato	14

El sitio afectado con más frecuencia de manera concomitante con el ojo fue la mucosa oral con 21/22 pacientes afectados, después la combinación del ojo y la piel (18/22), el pulmón (6/22 pacientes) y el hígado (4/22). Las manifestaciones clínicas encontradas fueron el síndrome del ojo seco (11/22), la combinación de ojo seco más hiperemia conjuntival (5/22), conjuntivitis (5/22) y en solo un paciente se vio afectada la córnea.

Con respecto al tratamiento, 10/22 pacientes recibieron esteroide oftálmico (dexametasona

oftálmica 1 mg/mL), 6 ciclosporina oftálmica (emulsión oftálmica de ciclosporina al 0.05%) y 6 recibieron rituximab intravenoso (100 mg a la semana durante cuatro semanas). La administración del rituximab fue concomitante con la de prednisona 30 mg. En el grupo que recibió esteroide o ciclosporina como opción de tratamiento, se obtuvo una respuesta al tratamiento en 5/10 pacientes y 4/6, respectivamente. De los 6 pacientes que recibieron rituximab respondieron 5, de los cuales 3 tuvieron respuesta parcial y 2 respuesta completa. La respuesta a cada tratamiento se muestra en el **Cuadro 3**. Sin embargo, la supervivencia general no fue significativa comparando las 3 líneas de tratamiento ($p = 0.955$). La supervivencia general fue del 93, 80 y 50% a 12, 24 y 36 meses, respectivamente.

Actualmente 11/22 pacientes están vivos, 7 pacientes fallecieron y de 4 se desconoce su estado. La mayoría de los pacientes (15/22) tuvieron interconsulta con oftalmología; sin embargo, no hubo diferencia significativa ($p = 0.169$) en la supervivencia general ni en la progresión del injerto ocular entre los pacientes que fueron valorados por oftalmología *versus* los que recibieron tratamiento indicado por hematología.

Cuadro 3. Respuesta al tratamiento en pacientes con enfermedad de injerto contra huésped ocular ($n = 22$)

Tratamiento	Núm.
Ciclosporina	
Respuesta completa	1
Respuesta parcial	1
Sin respuesta	4
Esteroides, n (%)	
Respuesta completa	3
Respuesta parcial	2
Sin respuesta	5
Rituximab	
Respuesta completa	2
Respuesta parcial	3
Sin respuesta	1

DISCUSIÓN

La enfermedad de injerto contra huésped ocular (EiCHO) es frecuente posterior a un aloTCPH. En nuestro estudio encontramos una cantidad significativa de pacientes que manifestaron EiCHO (22 de 203 pacientes). A pesar de ello no encontramos diferencia significativa entre los tratamientos prescritos ni relación entre la supervivencia y progresión del injerto de los pacientes que manifestaron EiCHO con el seguimiento solo por hematólogo o con interconsulta con un oftalmólogo.

La enfermedad injerto contra huésped ocular se manifiesta en su mayor parte después de 100 días del trasplante en EiCHc, aunque hay bibliografía que lo reporta en la forma aguda.⁷ En nuestro estudio, todos nuestros pacientes manifestaron EiCHO posterior a 100 días del aloTCPH.

Se ha evidenciado la afectación en la conjuntiva y las glándulas lagrimales como las principales manifestaciones de la EiCHO, observándose en alrededor de la mitad de los pacientes con EiCHO crónica. En nuestro estudio encontramos un total de 10/22 pacientes que manifestaron algún daño en la conjuntiva y 16/22 pacientes con afectación de las glándulas lagrimales, similar a lo que está reportado en la bibliografía, en donde el daño de éstas es responsable del 69 al 77% de los casos de EiCHO.⁹

Distintos autores han reportado tratamientos contra la EiCHO,^{9,10} sin embargo, aún no existe ningún régimen terapéutico estándar para prevenir esta enfermedad, y cada centro médico usa una combinación distinta de medicamentos. En nuestro estudio, la aplicación de lágrimas artificiales fue la terapia principal en combinación con ciclosporina, esteroide o rituximab. A pesar de que se ha reportado a la ciclosporina como una terapia eficaz en EiCHO,¹¹ la mayor parte de nuestros pacientes en este grupo (4/6) no obtuvieron una respuesta al tratamiento. Asimismo, la administra-

ción de esteroide tuvo mala respuesta en nuestros pacientes, ya que la mitad de este grupo (5/10) no obtuvo respuesta al tratamiento. Esto es probablemente por la dosis aplicada tópicamente, ya que se ha demostrado que la administración de esteroide tópico en pacientes con EICHO a dosis bajas no es eficaz, tendría que administrarse una terapia agresiva para obtener mejor respuesta.¹² En cambio, una gran parte de los pacientes (3/6) en el grupo de rituximab obtuvo una respuesta favorable al tratamiento.

Existen algunas limitaciones en nuestro estudio, como el número de pacientes y pérdida de seguimiento, entre otras. Se requieren estudios prospectivos que evalúen otros desenlaces, como la calidad de vida y la discapacidad generada por la EICHO.

CONCLUSIONES

La enfermedad de injerto contra huésped ocular es frecuente posterior a un aloTCPH; la mayoría de los casos fueron moderados. No encontramos relación entre la supervivencia y progresión del injerto de los pacientes que manifestaron enfermedad de injerto contra huésped ocular con el seguimiento solo por el hematólogo o con un oftalmólogo. Sin embargo, hay varios desafíos que superar antes de que los hallazgos preclínicos puedan trasladarse fácilmente a la clínica.

REFERENCIAS

1. Kim H. Treatments for children and adolescents with AML. *Blood Res* 2020; 55 (S1): S5-S13. doi: 10.5045/br.2020.S002.
2. Chakraverty R, Teshima T. Graft-versus-host disease: a disorder of tissue regeneration and repair. *Blood* 2021; 138 (18): 1657-1665. doi: 10.1182/blood.2021011867.
3. Welniak LA, Blazar BR, Murphy WJ. Immunobiology of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Annu Rev Immunol* 2007; 25: 139-70. doi: 10.1146/annurev.immunol.25.022106.141606.
4. Lee SJ. Classification systems for chronic graft-versus-host disease. *Blood* 2017; 129 (1): 30-37. doi: 10.1182/blood-2016-07-686642. Flowers ME, Inamoto Y, Carpenter PA, et al. Comparative analysis of risk factors for acute graft-versus-host disease and for chronic graft-versus-host disease according to National Institutes of Health consensus criteria. *Blood* 2011; 117: 3214-3219.
5. Westenberg AC, Hettinga Y, Lokhorst H, Verdonck L, et al. Ocular graft-versus-host disease after allogeneic stem cell transplantation. *Cornea* 2010; 29 (7): 758-63. doi: 10.1097/ICO.0b013e3181ca321c.
6. Shikari H, Antin JH, Dana R. Ocular graft-versus-host disease: a review. *Surv Ophthalmol* 2013; 58 (3): 233-51. doi: 10.1016/j.survophthal.2012.08.004.
7. Dietrich-Ntoukas T, Cursiefen C, Westekemper H, et al. Diagnosis and treatment of ocular chronic graft-versus-host disease: report from the German-Austrian-Swiss Consensus Conference on Clinical Practice in chronic GVHD. *Cornea* 2012; 31 (3): 299-310. doi: 10.1097/ICO.0b013e318226bf97.
8. Pavletic SZ, Vogelsang GB, Lee SJ. 2014 National Institutes of Health Consensus Development Project on Criteria for Clinical Trials in Chronic Graft-versus-Host Disease: preface to the series. *Biol Blood Marrow Transplant* 2015; 21 (3): 387-8. doi: 10.1016/j.bbmt.2014.12.035.
9. Nair S, Vanathi M, Mukhija R, Tandon R, Jain S, Ogawa Y. Update on ocular graft-versus-host disease. *Indian J Ophthalmol* 2021; 69 (5): 1038-1050.
10. Peña-Lozano SP, Barbosa-Castillo LM, Partida-García AE, et al. Ocular graft-versus-host-disease: an update of immune pathogenesis and therapies. *Medicina Universitaria* 2022; 24 (3): 124-128.
11. Cantú-Rodríguez OG, Vázquez-Mellado A, González-Treviño JL, et al. Cyclosporine A for the prevention of ocular graft versus host disease in allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipients is safe and feasible. *Acta Haematol* 2020; 143 (5): 425-431.
12. Kim SK, Couriel D, Ghosh S, Champlin R. Ocular graft vs. Host disease experience from MD Anderson cancer center: newly described clinical spectrum and new approach to the management of stage III and IV ocular GVHD. *Biol Blood Marrow Transplant* 2006; 12: 49-50. <https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2005.11.155>.

https://doi.org/10.24245/rev_hematol.v24i2.4833

Adaptación hematológica del habitante andino a la altura

Hematological adaptation of Andean dwellers to high altitude.

Ricardo Amaru, Teddy Quispe, Luis Felipe Mamani, Silvia Mancilla, Juan Carlos Valencia, Daniela Patón, Mireya Carrasco

Resumen

ANTECEDENTES: Los aymaras andinos y tibetanos montañoses desde hace 14,000 y 44,000 años, respectivamente, han habitado regiones de gran altitud desarrollando variaciones genéticas, algunas relacionadas con fenotipos eritroides vinculados con la regulación de la eritropoyesis.

OBJETIVO: Evaluar la asociación de los haplotipos de genes EPAS1, EGLN1, PKLR y NFkB1 entre aymaras y tibetanos, además de su relación con la adaptación a la altura.

MATERIALES Y MÉTODOS: Estudio analítico longitudinal prospectivo sobre haplotipos EPAS1 (5 SNPs denisovan, 5 SNPs no-denisovan), EGLN1 (PHD2^{D4E}, PHD2^{C127S}), PKLR (7 SNPs) y NFkB1 (2 SNPs) presentes en aymaras andinos bolivianos y tibetanos montañoses. Los haplotipos también se clasificaron considerando las vías metabólicas de acción en que intervienen.

RESULTADOS: Se observó que los aymaras andinos carecen de haplotipos EPAS1-denisovan y PHD2^{D4E}, pero tienen 2 de 5 variantes EPAS1 no denisovan, baja prevalencia de PHD2^{C127S} (forma heterocigota), PKLR 50% y NFkB1 91%.

CONCLUSIONES: Aymaras y tibetanos tienen haplotipos que refieren patrones genéticos comunes, pero también haplotipos enriquecidos específicos; la frecuencia y la interacción de éstos en las vías metabólicas sugieren una adaptación hematológica parcial y completa, respectivamente.

PALABRAS CLAVE: Bolivianos; tibetanos; eritropoyesis.

Abstract

OBJECTIVE: To evaluate the association of EPAS1, EGLN1, PKLR and NFkB1 gene haplotypes between Aymara and Tibetans as well as their relationship to high altitude adaptation.

MATERIALS AND METHODS: Prospective longitudinal study concerning haplotypes EPAS1 (5 denisovan like SNPs, 5 non-denisovan like SNPs), EGLN1 (PHD2^{D4E}, PHD2^{C127S}), PKLR (7 SNPs) and NFkB1 (2 SNPs) present in Bolivian Andean Aymara and Tibetans. Haplotypes were also classified according to the metabolic pathways in which they take are engaged.

RESULTS: It was observed that Andean Aymaras do not have the denisovan-like EPAS1 and PHD2^{D4E} haplotypes; however, they share 2 out of 5 non-denisovan like EPAS1 variants. PHD2^{C127S} is at low prevalence (heterozygous form), PKLR is 50% and NFkB1 is 91%.

CONCLUSIONS: Andean Aymaras and Tibetans share haplotypes that can be referred as common genetic patterns, and they also have specific enriched haplotypes. Frequency and interaction of these haplotypes into their signaling pathways suggest a partial and complete hematological adaptation, respectively.

KEYWORDS: Bolivian; Tibetans; Erythropoiesis.

Instituto de Biología Celular, Facultad de Medicina, Universidad Mayor de San Andrés, La Paz, Bolivia.

Recibido: marzo 2023

Aceptado: mayo 2023

Correspondencia

Ricardo Amaru
amaru.ricardo@icloud.com

Este artículo debe citarse como: Amaru R, Quispe T, Mamani LF, Mancilla S, Valencia JC, Patón D, Carrasco M. Adaptación hematológica del habitante andino a la altura. Hematol Mex 2023; 24 (2): 52-67.

ANTECEDENTES

Los mecanismos que emplea el organismo humano para enfrentar un ambiente de hipoxia a grandes alturas incluyen la acomodación, la aclimatación y la adaptación. La acomodación es entendida como la respuesta inicial a una exposición aguda, caracterizada por el aumento de la ventilación y la frecuencia cardiaca. La aclimatación, por su parte, es la respuesta a una exposición temporal, se caracteriza por el incremento de la eritropoyetina y la hemoglobina. Así también, el mecanismo de la adaptación está relacionado con una exposición permanente y el producto de las variaciones genéticas que permiten al organismo vivir en regiones de alturas sin grandes esfuerzos o limitaciones, implica muchas generaciones.^{1,2}

Respecto a la adaptación a gran altitud, un ejemplo concreto lo constituye la adaptación de los tibetanos montañeses y los aymaras andinos que han habitado regiones de hasta 4000 metros sobre el nivel del mar (msnm) desde hace 44,000 y 14,000 años, respectivamente.^{3,4,5} Una de las variaciones genéticas entre estas poblaciones recae en el fenotipo eritroide; los aymaras (3650-4150 msnm) reflejan concentraciones de hemoglobina incrementados, mientras que los tibetanos (4200 msnm) muestran concentraciones de hemoglobina similares a los del nivel del mar.^{6,7,8} Estas diferencias fenotípicas tienen bases genéticas, concretamente en un grupo de genes implicados en la regulación de la eritropoyesis.

En los tibetanos se han encontrado genes como el EPAS1 que codifica para la proteína HIF-2 α , el EGLN1 que codifica la enzima PHD2,⁹ el piruvato cinasa que codifica la enzima PKLR permitiendo regular la concentración de 2-3 DPG,^{10,11,12} además de una alteración del gen NFkB1 que regula al HIF-1 α . Estos genes producen variantes fenotípicas que inducen cambios en la expresión génica para aumentar la eficiencia en la entrega de oxígeno a los tejidos, así como disminuir el consumo del mismo,^{13,14}

promoviendo de ese modo la posibilidad de adaptación del organismo en un ambiente hipóxico.^{13,15,16,17} Asimismo, se sabe que un tipo de haplotipos del gen EPAS1, únicos en los tibetanos, se originaron a partir de los denisovanos y se integraron al genoma tibetano por introgresión.¹⁸

La variante tibetana PHD2 (prolil hidroxilasa 2), un regulador negativo de HIF codificado por el gen EGLN1, codifica en *cis* tanto PHD2^{D4E} como PHD2^{C127S} que, en conjunto, tienen mayor actividad en hipoxia¹⁹ y, unidos al haplotipo EPAS1, disminuyen la concentración de hemoglobina en los tibetanos montañeses protegiéndolos de la eritrocitosis.¹⁵ Así también, existen otros haplotipos enriquecidos en los tibetanos que incluyen polimorfismos de un solo nucleótido (SNPs) del gen piruvato cinasa que codifican la enzima PKLR específica del hígado y los glóbulos rojos.^{20,21}

Ahora bien, en los aymaras se han descrito genes asociados con procesos en el sistema cardiovascular (BRINP3, NOS2 y TBX5),²² así como en la entrega del oxígeno (variante PKLR, enriquecida en tibetanos).²³ En relación con la eritropoyesis, se ha reportado selección para el gen EGLN1 aseverando que regiones genómicas específicas intervienen positivamente en la adaptación a la altura.²⁴ Hace poco se describió un diferente empalme (*splicing*) alternativo del gen NFkB1 enriquecido en estos habitantes, esta variante del haplotipo NFkB1 destaca como uno de los principales factores en la adaptación de los aymaras andinos a la altura.^{25,26}

De esta manera, este estudio pretende evaluar la asociación de los haplotipos de genes EPAS1, EGLN1, PKLR y NFkB1 entre aymaras y tibetanos, además de su relación con la adaptación a la altura.

MATERIALES Y MÉTODOS

Estudio analítico longitudinal de tipo prospectivo. La recolección retrolectiva de datos previamente publicados sobre los haplotipos EPAS1, EGLN1,

PKLR y NFkB1^{15,22,23,25,26,27} permitió analizar las variantes presentes en aymaras andinos (n = 72) provenientes de Bolivia residentes a altitudes mayores de 3650 msnm en relación con los tibetanos montañoses (n = 347) residentes entre altitudes de 200 y 4300 msnm. Los datos adicionales acerca de los SNPs se obtuvieron de la base de datos proporcionada por el equipo de investigación de la División de Hematología y Neoplasias Hematológicas del Departamento de Medicina Interna de la Universidad de Utah.

Los genotipos variantes estudiados fueron 10 SNPs EPAS1 (5 denisovano, 5 no-denisovano), PHD2^{D4E} y PHD2^{C127S} (del gen EGLN1), 7 SNPs PKLR (del gen PK); además de 2 SNPs de la variante NFkB1. Asimismo, estos haplotipos variantes relacionados con la eritropoyesis en la altura se clasificaron con base en las vías metabólicas de acción en que intervienen. **Cuadro 1**

RESULTADOS

Genes implicados en la adaptación a la altura

Vía del factor inducible por hipoxia (HIF)

Concerniente al análisis de la vía del HIF, se diseñó un esquema representativo del mismo en condiciones de normoxia e hipoxia. **Figura 1**

Cuadro 1. Genes relacionados con la adaptación hematológica a grandes alturas

- 1. Vía del factor inducido por hipoxia (HIF)**
 - Gen EPAS1, que codifica la proteína HIF-2a
 - SNPs EPAS1 no-denisovano
 - SNPs EPAS1 denisovano
 - Gen EGLN1, que codifica la enzima PHD2
 - Haplotipo PHD2^{D4E}
 - Haplotipo PHD2^{C127S}
- 2. Vía de la glucólisis (PKLR)**
 - Gen PKLR, que codifica la enzima piruvato cinasa-LR
- 3. Vía del factor nuclear kappa B (NFkB)**
 - Gen NFkB1, que codifica la proteína NFkB1 (p50)

El cuadro muestra SNPs y haplotipos de genes relacionados con la eritropoyesis en andinos bolivianos a gran altitud.^{15,23,26,27,32}

Enseguida, contrastando la existencia de SNPs EPAS1 en tibetanos y aymaras, pudo observarse que los aymaras andinos comparten solo 2 de las 5 variantes tibetanas EPAS1 no-denisovan (**Figura 2**). También se evidenció que las variantes tibetanas EPAS1 denisovan están ausentes en los andinos (**Figura 3**), lo que respalda la conjetura de que los habitantes aymaras a gran altitud no comparten la misma ascendencia que los tibetanos.¹⁸

Al respecto de los haplotipos del gen EGLN1, se observó que los aymaras habitantes en grandes alturas no tienen la mutación tibetana PHD2^{D4E} (**Figura 4**), pero la variante PHD2^{C127S} alcanza un 24% (forma heterocigota).

Vía de la glucólisis (PKLR)

Similar a la anterior vía, para el análisis de la vía de la glucólisis se diseñó un esquema representativo en condiciones de normoxia e hipoxia. **Figuras 5 y 6**

Pudo observarse que el haplotipo PKLR 'tibetano' seleccionado está presente en aproximadamente la mitad de los aymaras, lo que podría contribuir a su adaptación en condiciones de hipoxia. **Figura 6**

Vía del factor nuclear kappa B (NFkB1)

Respecto del análisis de la vía del NFkB1, se diseñó un esquema representativo en condiciones de normoxia (**Figura 7**). Los cambios moleculares del gen NFkB1 descritos en este artículo corresponden a un haplotipo enriquecido en los aymaras²⁶ presente en un 91%. **Figura 8**

Interacción entre las vías HIF y NFkB1

Existe también una estrecha interacción entre las vías HIF y NFkB1. Ante un ambiente hipóxico, la enzima PHD2 disminuye la hidroxilación del HIF-1 α y del IKK (IKB cinasa)

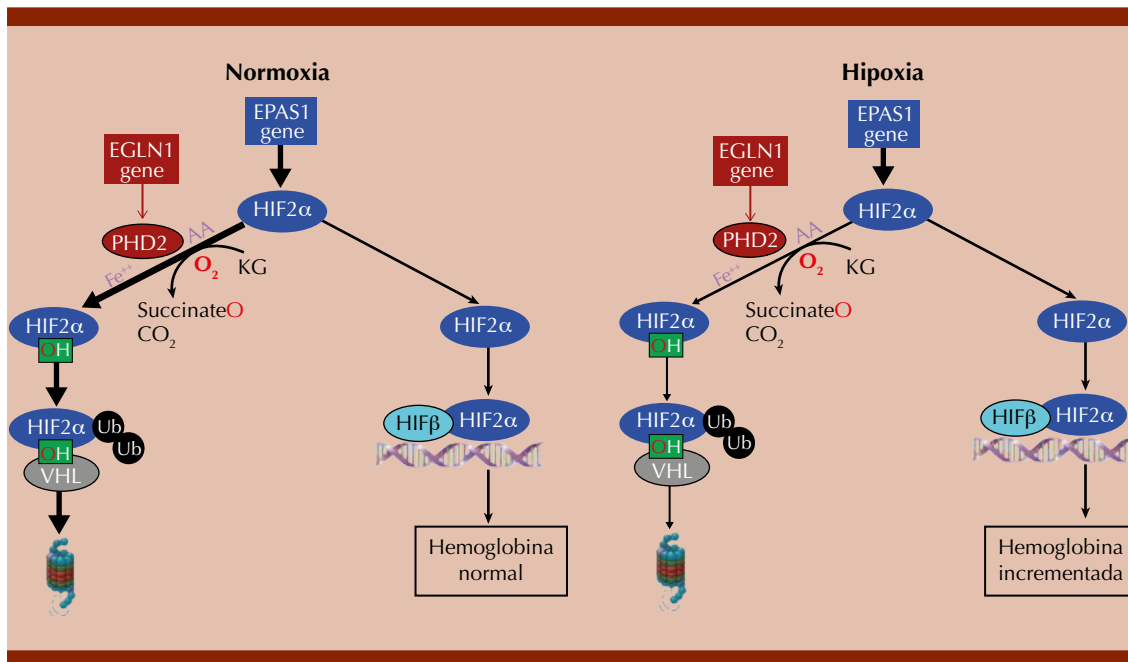


Figura 1. Esquema de la vía del HIF en condiciones fisiológicas. En condiciones de normoxia, los proteasomas degradan el HIF 2 alfa; mientras que, en condiciones de hipoxia, HIF 2 alfa se estabiliza. Este HIF 2 alfa codifica varias proteínas implicadas en la eritropoyesis que conducen al aumento en las concentraciones de hemoglobina.

permitiendo la estabilización del HIF-1α y del NFκB1, éstos migran al núcleo (ADN) y se unen a sus respectivas secuencias de elemento de respuestas (HIF-1α *response element* = HRE; NFκB1 *response element* = NRE). Ambos interactúan a nivel del ADN y el resultado final es el aumento de la eritropoyetina, seguida del aumento de la eritropoyesis; sin embargo, ante la presencia de la enzima variante EGLN1, las vías del NFκB1 y del HIF-1α se bloquean y dan lugar a la disminución de la eritropoyesis.^{28,29}

Figura 9

CONCLUSIONES

Los humanos habitan una variedad de ambientes y están expuestos a una gran cantidad de

presiones selectivas, lo que conlleva múltiples adaptaciones genéticas en condiciones ambientales locales, tales como la altitud de residencia, exposición a rayos UV, dieta, estilo de vida y otros. Esto ha generado importantes diferencias genéticas y fenotípicas entre las poblaciones, las cuales pueden deberse, a su vez, a múltiples genes que interactúan entre sí.^{9,30,31}

Los habitantes de grandes alturas demandan mayor cantidad de oxígeno (O₂) para el metabolismo celular, entonces las células muestran cambios en la expresión génica para aumentar la eficiencia en la entrega de O₂ a los tejidos y disminuir el consumo del mismo,^{13,14} posibilitando la adaptación del organismo a un ambiente hipóxico.¹³ Así, los humanos se han ido adaptando

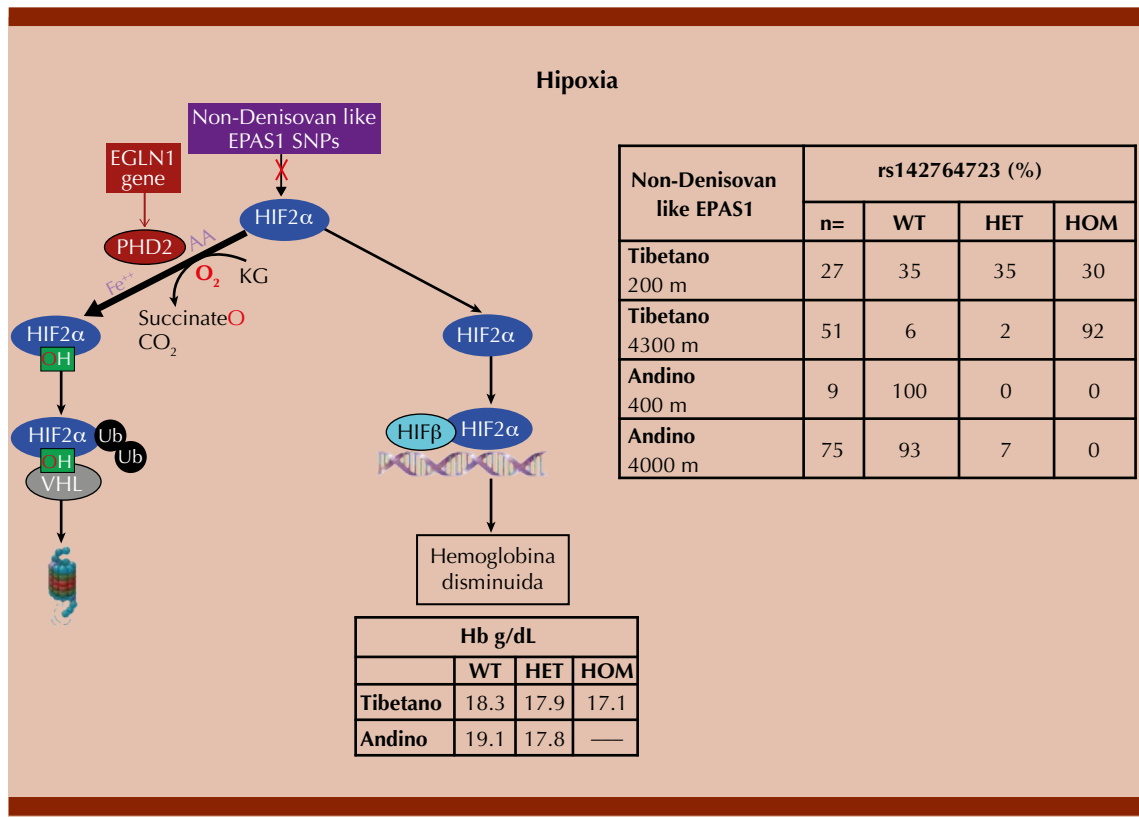


Figura 2. Vía del HIF con SNPs EPAS1 no-denisoan. Los SNPs no-denisoan *like* EPAS1, en condiciones de hipoxia, inducen la degradación de HIF2a por los proteosomas, por tanto, disminuyen las concentraciones altas de hemoglobina. Los tibetanos montañoses (4300 msnm) tienen SNPs más homocigotos que los tibetanos de las tierras bajas (200 msnm). Estos SNPs también están presentes en los aymara andinos, pero con pocos SNPs. Las concentraciones de hemoglobina en aymaras con alelos heterocigotos son bajas en relación con los que no tienen este tipo de SNPs.

* n = 4 representa controles normales.

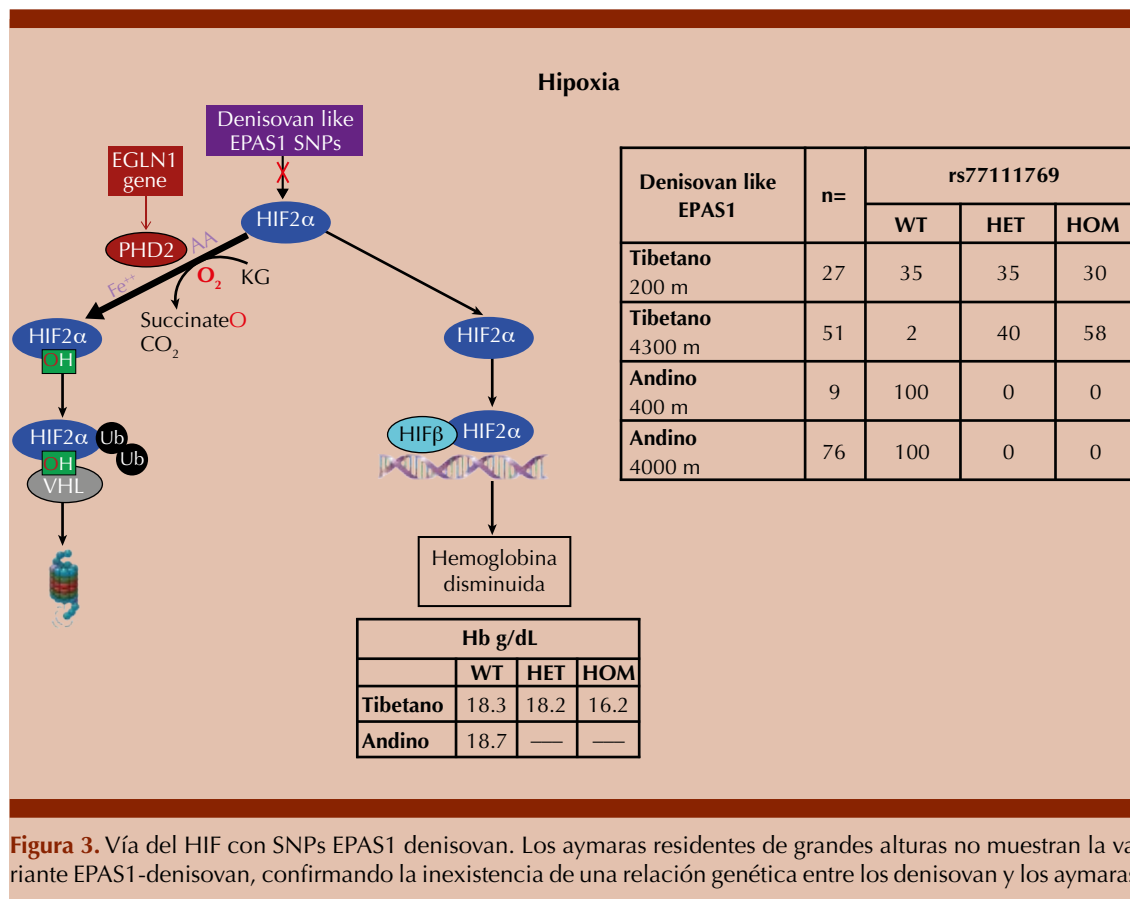


Figura 3. Vía del HIF con SNPs EPAS1 denisoan. Los aymaras residentes de grandes alturas no muestran la variante EPAS1-denisoan, confirmando la inexistencia de una relación genética entre los denisoan y los aymaras.

a condiciones de hipoxia crónica de gran altitud en diferentes lugares y estas adaptaciones tienen bases genéticas. En los tibetanos, por ejemplo, se ha encontrado el gen EPAS1 que codifica para HIF-2α y el gen EGLN1 que codifica la enzima PHD2,⁹ además del gen piruvato cinasa que regula la concentración 2,3 DPG^{10,11,12} y la alteración del gen NFκB1, este último enriquecido en los aymaras.²⁶

Entonces, los habitantes a nivel del mar, en condiciones de normoxia y genes normales, tienen una concentración de hemoglobina normal. Los tibetanos montañoses, en condiciones de hipoxia y con mayor porcentaje de haplotipos, tienen

concentraciones normales de hemoglobina que permiten aludir una adaptación hematológica completa. Por su parte, los aymaras andinos, en condiciones de hipoxia y con bajo porcentaje de haplotipos, tienen concentraciones de hemoglobina elevadas, lo que sugiere una adaptación hematológica parcial.

Los haplotipos de la vía del factor inducible por hipoxia disminuyen la proteína HIF-2α, los haplotipos de la vía de la glucólisis aumentan las concentraciones de DPG, y los haplotipos de la vía de señalización de NFκB1 disminuyen HIF-1α. En consecuencia, el HIF-2α disminuido, el HIF-1α disminuido y el DPG aumentado inducen

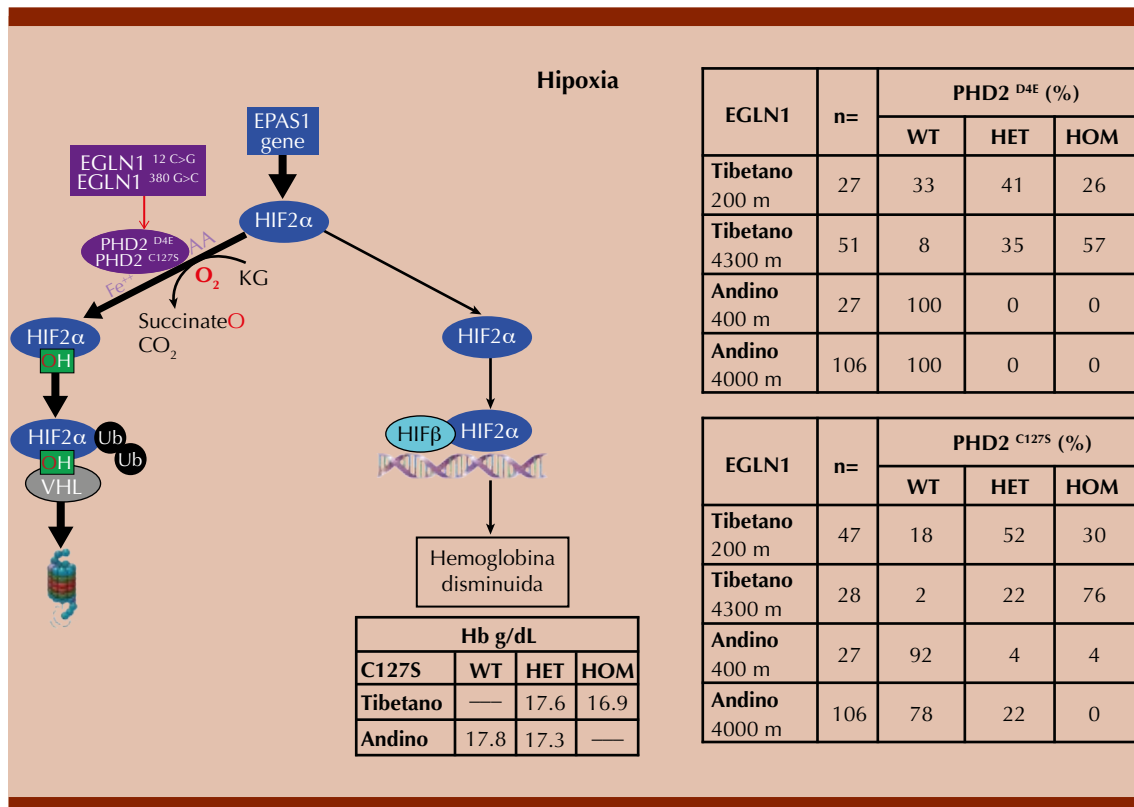


Figura 4. Vía del HIF con haplotipos EGLN1 (PHD2). Los haplotipos EGLN1 y PHD2, en condiciones de hipoxia, inducen la degradación del HIF2a por los proteosomas, por tanto, las concentraciones altas de hemoglobina disminuyen. Los tibetanos de tierras altas tienen formas más homocigotas que los tibetanos de tierras bajas; mientras tanto los aymara andinos tienen solo el 24% (heterocigosis) del haplotipo PHD2^{C127S}. Las concentraciones de hemoglobina en aymaras con alelos heterocigotos son bajas en relación con controles normales. * n = 4, representa controles normales.

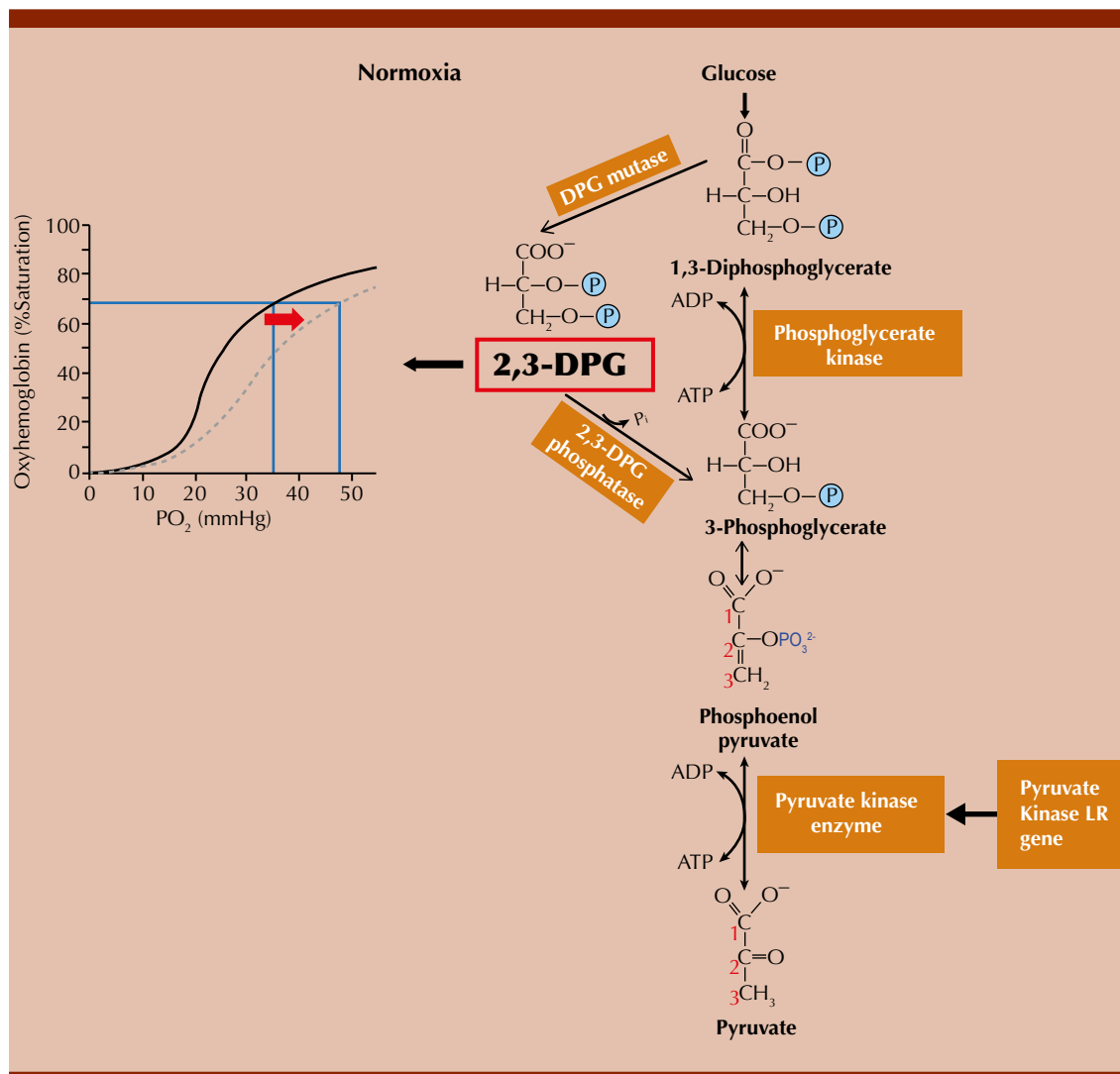


Figura 5. Esquema de la vía de la glucólisis en condiciones fisiológicas. En condiciones de normoxia, las concentraciones de DPG dependen de la actividad de la enzima piruvato cinasa. Cuando la actividad del piruvato cinasa aumenta, la concentración de DPG disminuye e, inversamente, cuando la actividad del piruvato cinasa disminuye, la concentración de DPG aumenta. Las concentraciones de DPG son responsables de disminuir la afinidad oxígeno-hemoglobina y esto mejora el suministro de oxígeno a los tejidos.

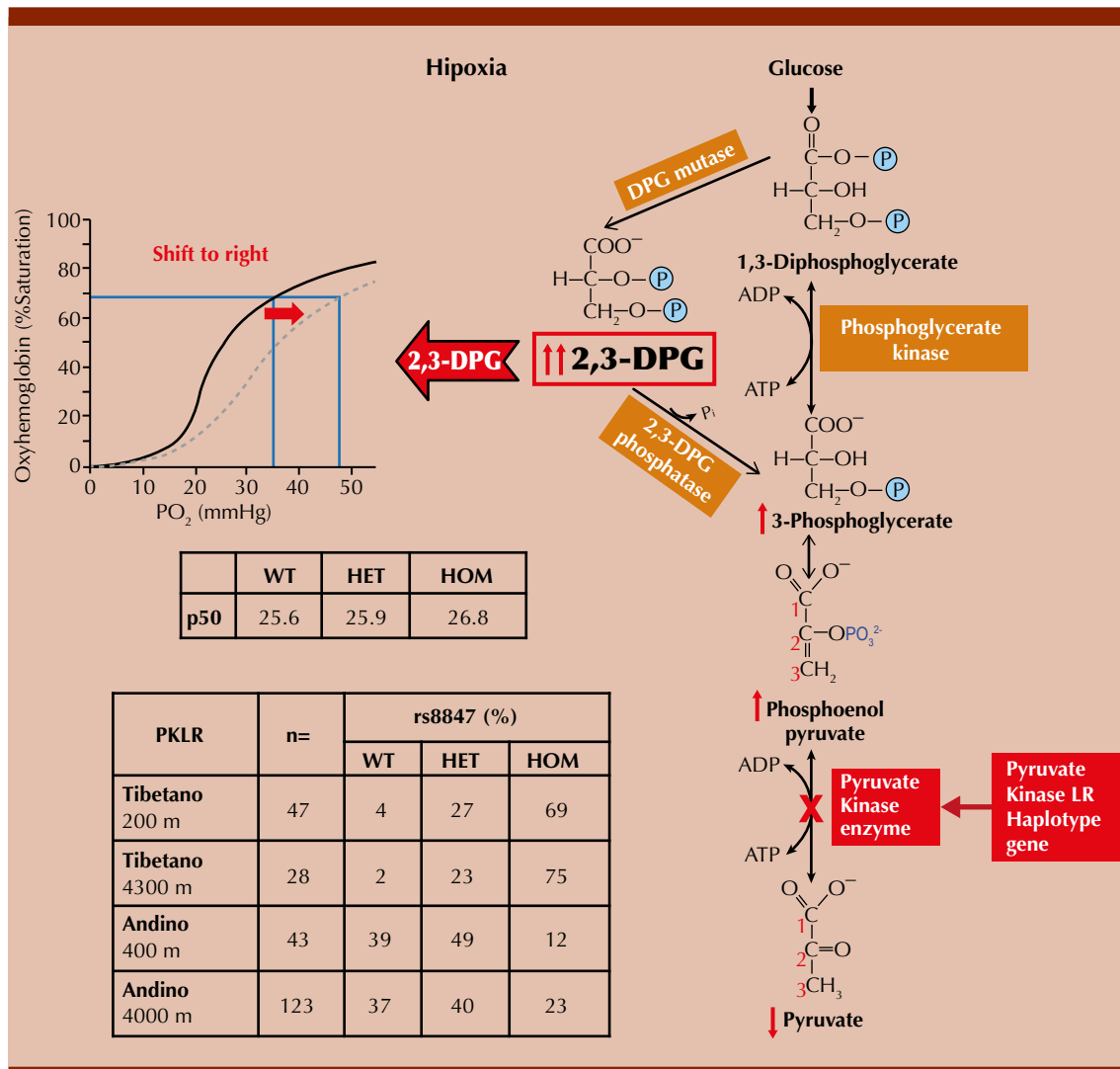


Figura 6. Vía de la glucólisis con el haplotipo variante PKLR. En condiciones de hipoxia, los haplotipos PKLR reducen la actividad de la enzima piruvato cinasa, por tanto, las concentraciones de DPG aumentan y este cambio de DPG hacia la derecha mejora el suministro de oxígeno a los tejidos. La forma homocigótica del haplotipo PKLR está presente tanto en los tibetanos montañoses como en los tibetanos de las tierras bajas. En los aymaras, este haplotipo PKLR alcanza alrededor del 67%, en ellos el p50 se desplaza hacia la derecha disminuyendo la afinidad de oxígeno-hemoglobina, mejorando el suministro de oxígeno a los tejidos y, como era de esperar, no hay cambios en los valores de hemoglobina.

* n = 6 representa controles normales.

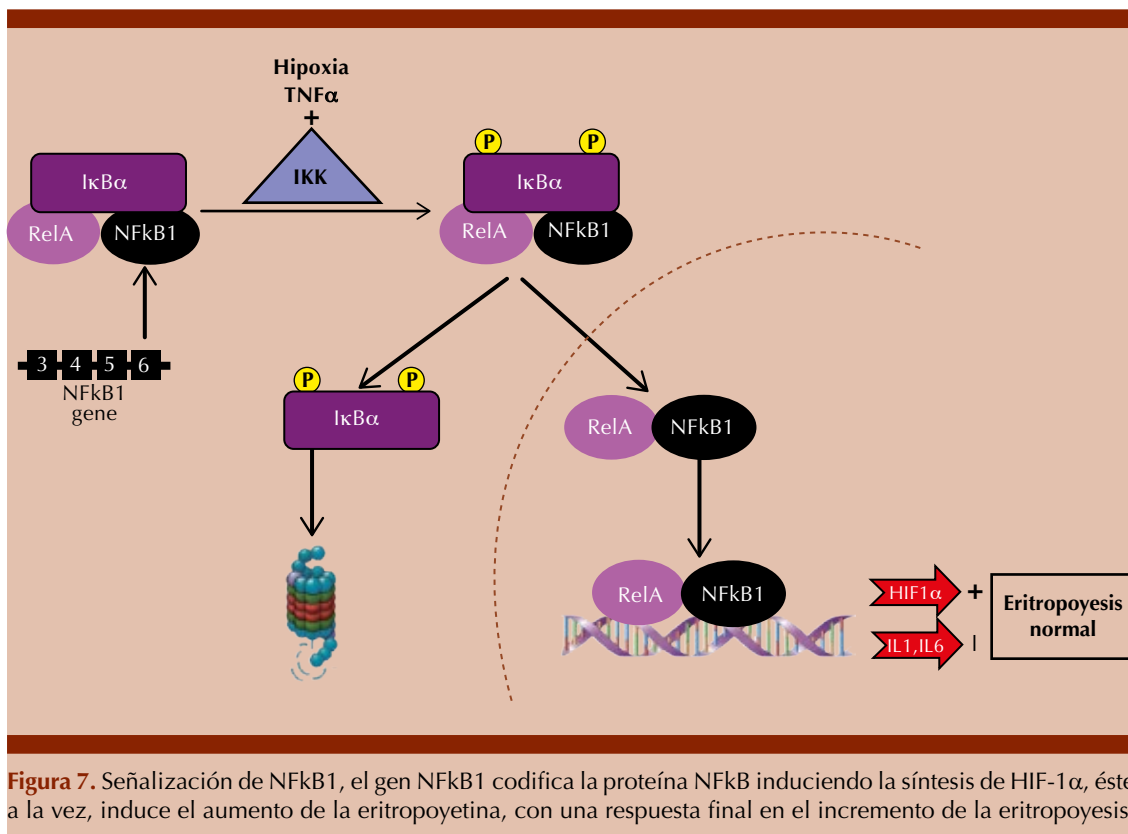


Figura 7. Señalización de NFκB1, el gen NFκB1 codifica la proteína NFκB induciendo la síntesis de HIF-1α, éste, a la vez, induce el aumento de la eritropoyetina, con una respuesta final en el incremento de la eritropoyesis.

la inhibición de la eritropoyesis y mejoran el suministro de oxígeno a los tejidos, dando lugar a lo que podría ser el mecanismo de adaptación hematológica en los andinos residentes a gran altitud. **Figura 10**

Sin embargo, quedan habitantes de gran altitud que viven en condiciones de hipoxia, con genes normales o un porcentaje muy bajo de haplotipos, que tienen concentraciones de hemoglobina aún mayores, lo que supone una adaptación hematológica ausente (no adaptación) en este grupo. Los pacientes con eritrocitosis corresponden a este grupo.

De esta manera, puede observarse que los tibetanos montañoses y los aymaras andinos comparten haplotipos en común, pero también tienen haplotipos enriquecidos específicos (**Figura 11**) y considerando esto, se puede conjeturar que los aymaras están en vías de adaptación.

Agradecimientos

Agradecemos a Josef T Prchal y Jihyun Song de la División de Hematología y Neoplasias Hematológicas de la Universidad de Utah, Estados Unidos por el asesoramiento y los datos proporcionados de la población tibetana.

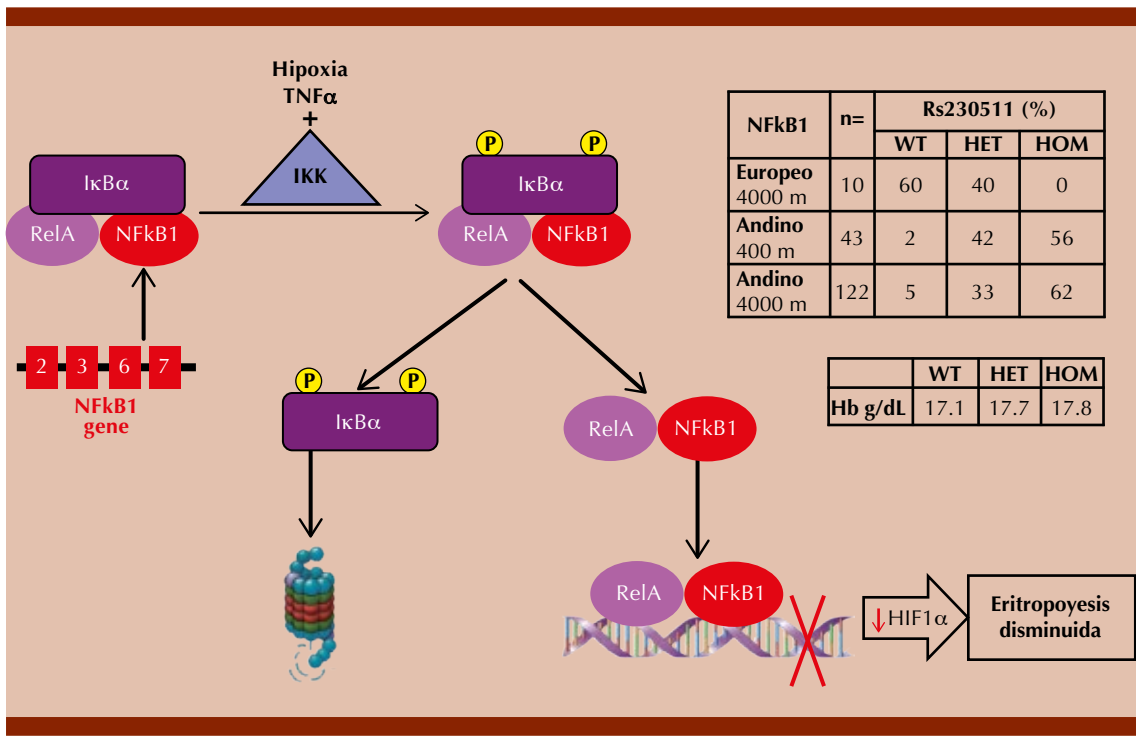


Figura 8. Vía del NFkB con SNPs NFkB1. Haplotipo NFkB1 enriquecido en los aymaras andinos. Existe un *splicing* alternativo que omita el exón 4, 5 o ambos, y esta alteración codifica una proteína NFkB1 pequeña no funcional que bloquea la síntesis de HIF-1 α y conduce a la disminución de la eritropoyesis. Asimismo, la forma homocigota NFkB1 en los aymaras muestra un porcentaje más alto en relación con los tibetanos y los europeos. * n = 6 representa controles normales.

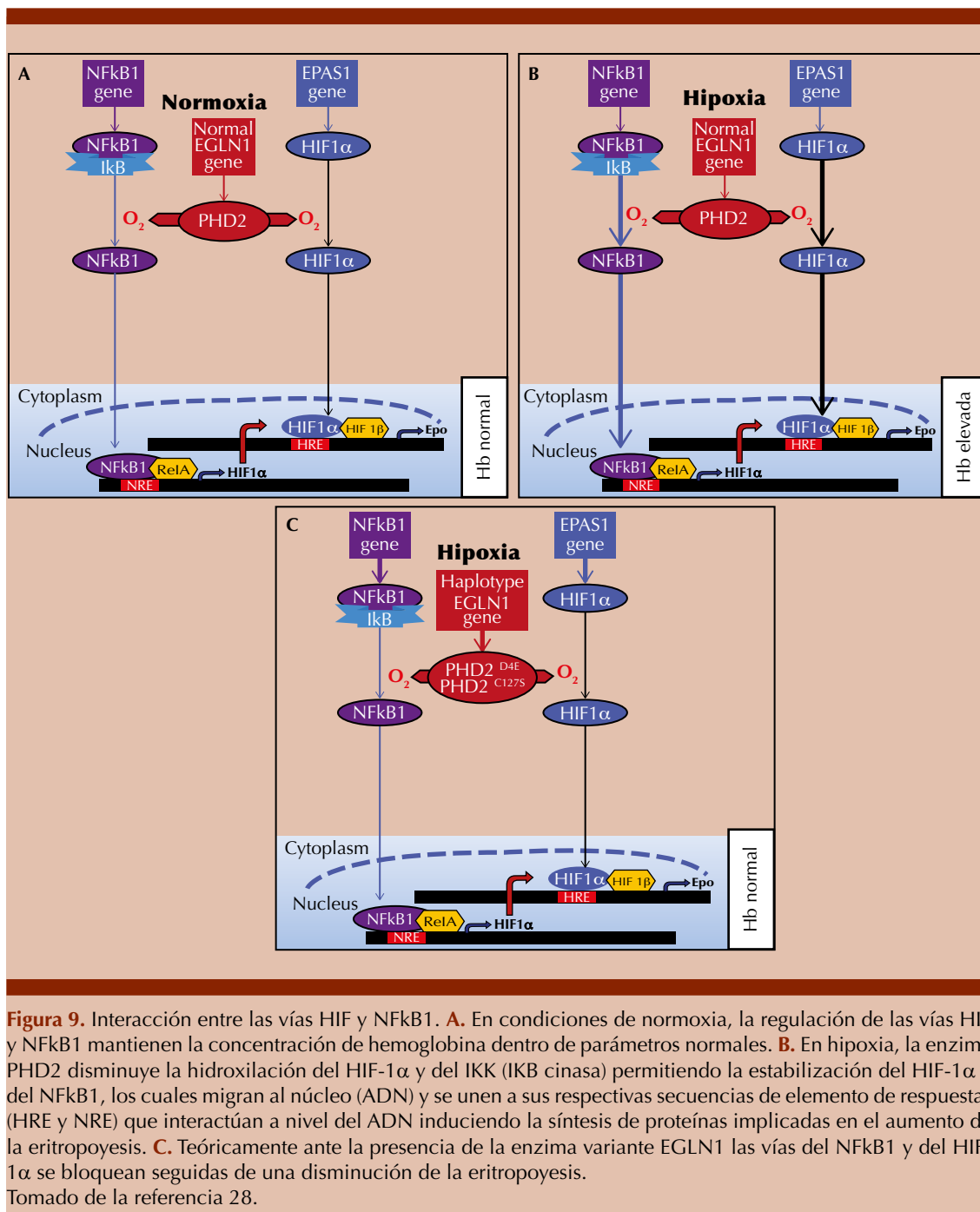
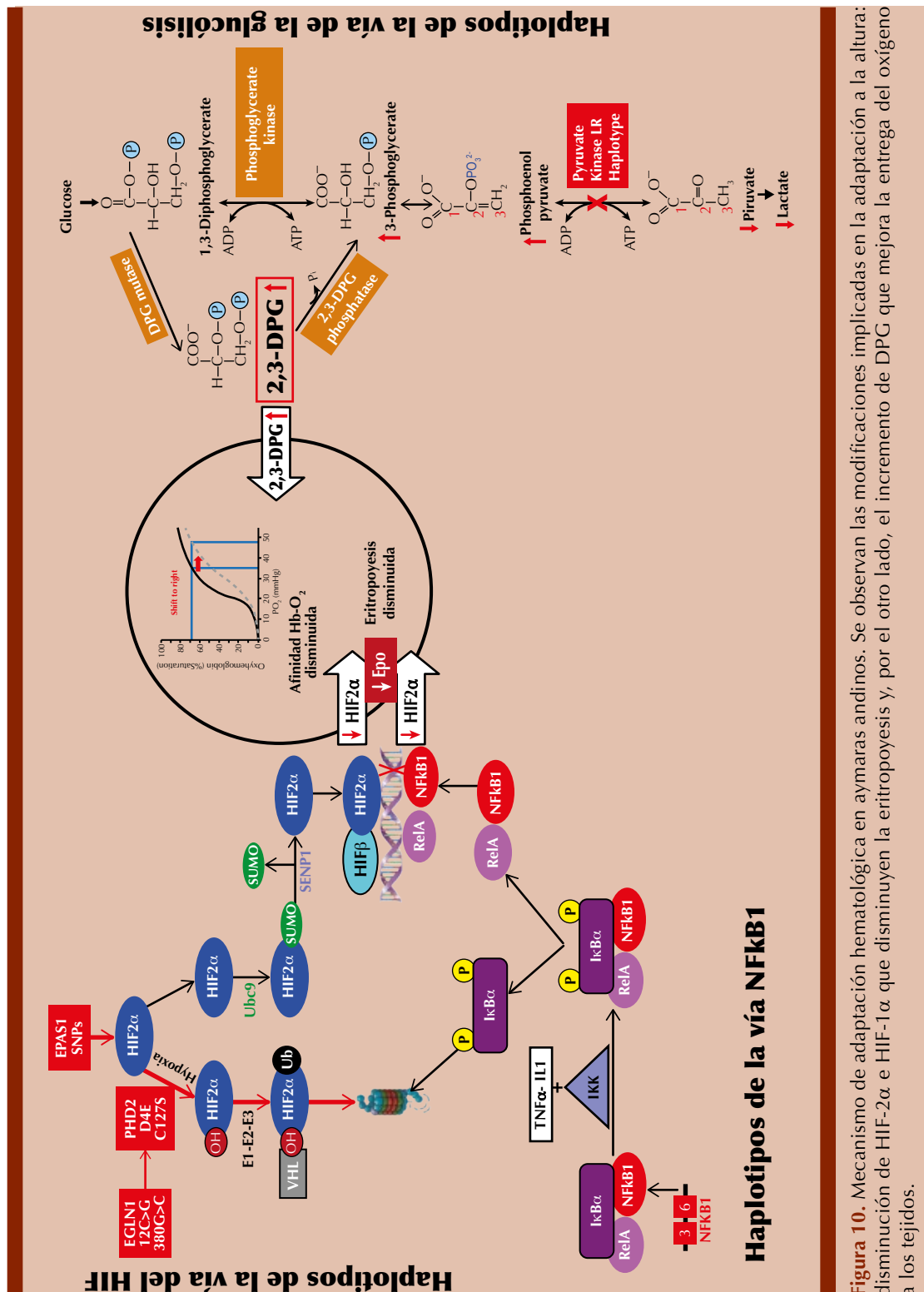


Figura 9. Interacción entre las vías HIF y NFkB1. **A.** En condiciones de normoxia, la regulación de las vías HIF y NFkB1 mantienen la concentración de hemoglobina dentro de parámetros normales. **B.** En hipoxia, la enzima PHD2 disminuye la hidroxilación del HIF-1α y del IKK (IKB cinasa) permitiendo la estabilización del HIF-1α y del NFkB1, los cuales migran al núcleo (ADN) y se unen a sus respectivas secuencias de elemento de respuestas (HRE y NRE) que interactúan a nivel del ADN induciendo la síntesis de proteínas implicadas en el aumento de la eritropoyesis. **C.** Teóricamente ante la presencia de la enzima variante EGLN1 las vías del NFkB1 y del HIF-1α se bloquean seguidas de una disminución de la eritropoyesis. Tomado de la referencia 28.



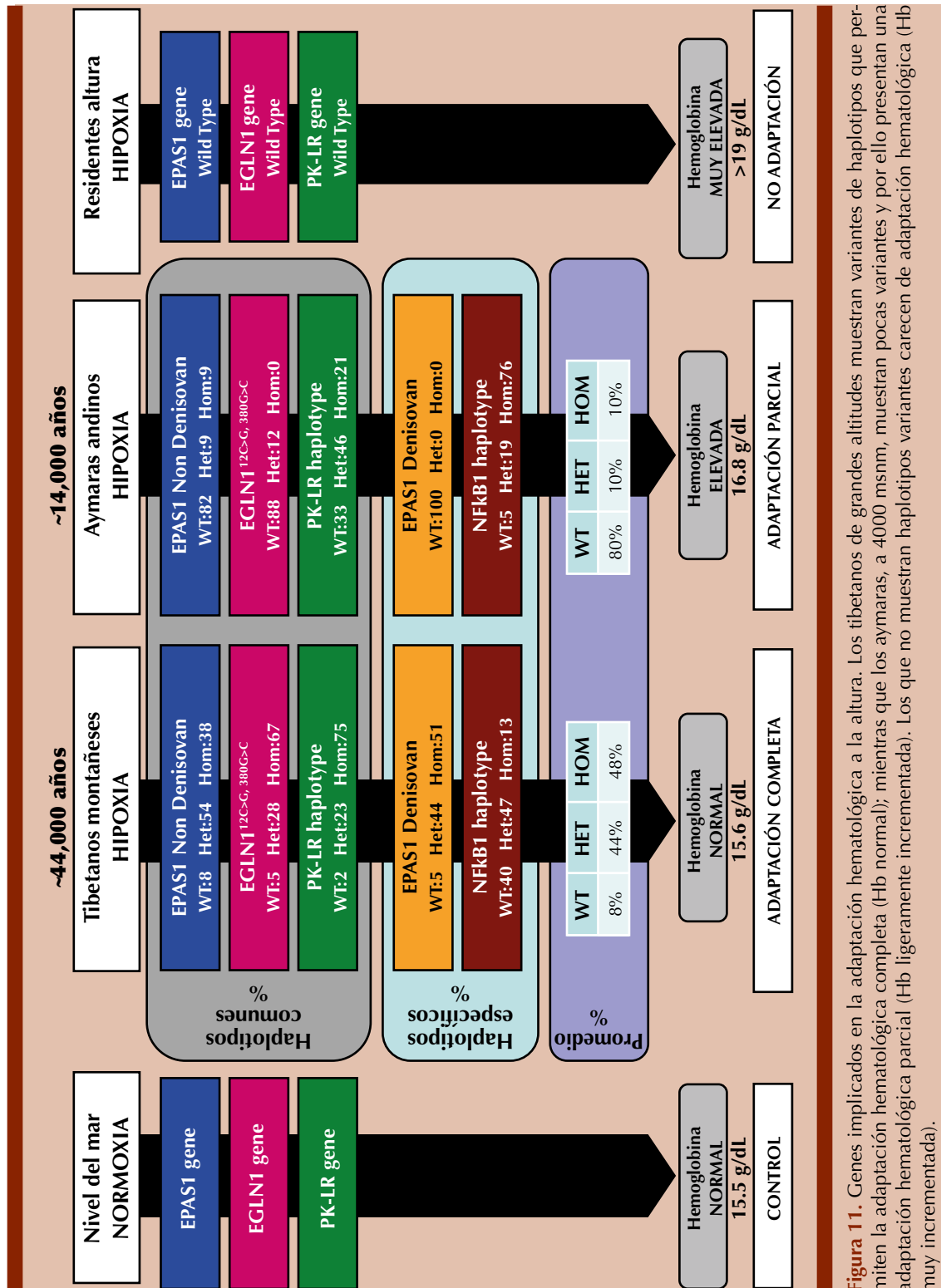


Figura 11. Genes implicados en la adaptación hematológica a la altura. Los tibetanos de grandes altitudes muestran variantes de haplotipos que permiten la adaptación hematológica completa (Hb normal); mientras que los aymaras, a 4000 msnm, muestran pocas variantes y por ello presentan una adaptación hematológica parcial (Hb ligeramente incrementada). Los que no muestran haplotipos variantes carecen de adaptación hematológica (Hb muy incrementada).

REFERENCIAS

1. Gonzales GF. Hemoglobina y testosterona: importancia en la aclimatación y adaptación a la altura. *Rev Peru Med Exp Salud Pública* 2011; 28 (1): 92-100.
2. Noel-Jorand M, Burnet H. Changes in human respiratory sensation induced by acute high altitude hypoxia. *Neuroreport* 1994; 5 (13): 1561-6. doi: 10.1097/00001756-199408150-00005.
3. Hu H, Petousi N, Glusman G, Yu Y, Bohlender R, Tashi T, et al. Evolutionary history of Tibetans inferred from whole-genome sequencing. *PLoS Genetics* 2017; 13 (4). <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1006675>.
4. Rademaker K, Hodgins G, Moore K, Zarrillo S, Miller C, Bromley GR, et al. Paleoindian settlement of the high-altitude Peruvian Andes. *Science* 2014; 346 (6208): 466-9. <https://doi.org/10.1126/science.1258260>.
5. Julian CG, Moore LG. Human genetic adaptation to high altitude: Evidence from the Andes. *Genes* 2019; 10 (2): 150. doi: 10.3390/genes10020150.
6. Beall CM, Cavalleri GL, Deng L, Elston RC, Gao Y, Knight J, et al. Natural selection on EPAS1 (HIF2 α) associated with low hemoglobin concentration in Tibetan highlanders. *Proceed National Acad Sci* 2010; 107 (25): 11459-64. <https://doi.org/10.1073/pnas.1002443107>.
7. Ronen R, Zhou D, Bafna V, Haddad GG. The genetic basis of chronic mountain sickness. *Physiology* 2014; 29 (6): 403-12. doi: 10.1152/physiol.00008.2014.
8. Simonson TS. Altitude adaptation: a glimpse through various lenses. *High Alt Med Biol* 2015; 16 (2): 125-37. doi: 10.1089/ham.2015.0033.
9. Bigham AW, Lee FS. Human high-altitude adaptation: forward genetics meets the HIF pathway. *Genes Dev* 2014; 28 (20): 2189-204. doi: 10.1101/gad.250167.114.
10. Moore LG, Brewer GJ. Beneficial effect of rightward hemoglobin-oxygen dissociation curve shift for short-term high-altitude adaptation. *J Lab Clin Med* 1981; 98 (1): 145-54.
11. Dempsey JA. With hemoglobin as with politics-should we shift right or left? *J Physiol* 2020. doi: 10.1113/JP279555.
12. Milledge J. Hypobaric: High altitude, aviation physiology, and medicine. *Cotes' Lung Function* 2020: 615-37.
13. Semenza GL. The genomics and genetics of oxygen homeostasis. *Ann Rev Genomics Hum Genet* 2020; 21: 183-204. doi: 10.1146/annurev-genom-111119-073356.
14. Samanta D, Semenza GL. Metabolic adaptation of cancer and immune cells mediated by hypoxia-inducible factors. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer* 2018; 1870 (1): 15-22. doi: 10.1016/j.bbcan.2018.07.002.
15. Tashi T, Reading NS, Wuren T, Zhang X, Moore LG, Hu H, et al. Gain-of-function EGLN1 prolyl hydroxylase (PHD2 D4E: C127S) in combination with EPAS1 (HIF-2 α) polymorphism lowers hemoglobin concentration in Tibetan highlanders. *J Mol Med* 2017; 95 (6): 665-70. doi: 10.1007/s00109-017-1519-3.
16. Prabhakar NR. 2019 Nobel Prize in Physiology or Medicine. *Am Physiol Soc* 2020. <https://doi.org/10.1152/physiol.00001.2020>.
17. Chan X, Eoh J, Volkova E, Black R, Fang L, Gorashi R, et al. HIF2A gain-of-function mutation modulates the stiffness of smooth muscle cells and compromises vascular mechanics. *iScience* 2021; 24 (4): 102246. doi: 10.1016/j.isci.2021.102246.
18. Huerta-Sánchez E, Jin X, Bianba Z, Peter BM, Vinckenbosch N, Liang Y, et al. Altitude adaptation in Tibetans caused by introgression of Denisovan-like DNA. *Nature* 2014; 512 (7513): 194-7. <https://doi.org/10.1038/nature13408>.
19. Lorenzo FR, Huff C, Myllymäki M, Olenchock B, Swierczek S, Tashi T, et al. A genetic mechanism for Tibetan high-altitude adaptation. *Nature Genetics* 2014; 46 (9): 951. <https://doi.org/10.1038/ng.306>.
20. Simonson TS, Yang Y, Huff CD, Yun H, Qin G, Witherspoon DJ, et al. Genetic evidence for high-altitude adaptation in Tibet. *Science* 2010; 329 (5987): 72-5. doi: 10.1126/science.1189406.
21. Yi X, Liang Y, Huerta-Sanchez E, Jin X, Cuo ZXP, Pool JE, et al. Sequencing of 50 human exomes reveals adaptation to high altitude. *Science* 2010; 329 (5987): 75-8. doi: 10.1126/science.1190371.
22. Amaru R, Song J, Reading NS, Gordeuk VR, Quispe T, Moore L, et al. Erythroid and cardiovascular high altitude-selected haplotypes in Andean aymaras and Tibetans. *Blood*. 2017; 130 (Supplement 1): 2205. https://doi.org/10.1182/blood.V130.Suppl_1.2205.2205.
23. Song J, Abello V, Amaru R, Sergueeva A, Isakova J, Kosinski PA, et al. Tibetan enriched PKLR variant is beneficial to high altitude adaptation by improving oxygen delivery. *Blood* 2018; 132 (Supplement 1): 1027. <https://doi.org/10.1182/blood-2018-99-117389>.
24. Bigham AW, Julian CG, Wilson MJ, Vargas E, Browne VA, Shriver MD, et al. Maternal PRKAA1 and EDNRA genotypes are associated with birth weight, and PRKAA1 with uterine artery diameter and metabolic homeostasis at high altitude. *Physiol Genomics* 2014; 46 (18): 687-97. doi: 10.1152/physiolgenomics.00063.2014.
25. Amaru R, Amaru A, Miguez H, Gina T, Mamani J, Vera O, et al. Bolivian aymara natives with chronic mountain sickness have autonomous BFU-E growth. *Blood* 2015; 126: 5206. <https://doi.org/10.1182/blood.V126.23.5206.5206>.
26. Song J, Han S, Amaru R, Quispe T, Kim D, Crawford JE, et al. Novel form of alternative splicing of NFKB1. Its role in polycythemia and adaptation to high altitude in Andean Aymara. *Blood* 2018; 132 (Supplement 1): 2316. <https://doi.org/10.1182/blood-2018-99-117463>.
27. Crawford JE, Amaru R, Song J, Julian CG, Racimo F, Cheng JY, et al. Natural selection on genes related to cardiovascular health in high-altitude adapted Andeans. *Am J Human Genet* 2017; 101 (5): 752-67. doi: 10.1016/j.ajhg.2017.09.023.
28. Figueroa Y, Chan AK, Ibrahim R, Tang Y, Burow ME, Alam J, Scandurro AB, Beckman BS. NF-kappaB plays a key role in hypoxia-inducible factor-1-regulated erythropoietin gene

- expression *Exp Hematol* 2002; 30: 1419-27. doi: 10.1016/s0301-472x(02)00934-7.
29. Chen P-S, Chiu W-T, Hsu P-L, Lin S-C, Peng I-C, Wang C-Y, et al. Pathophysiological implications of hypoxia in human diseases. *J Biomed Sci* 2020; 27: 1-19. <https://doi.org/10.1186/s12929-020-00658-7>.
 30. Rees JS, Castellano S, Andrés AM. The genomics of human local adaptation. *Trends Genet* 2020. doi: 10.1016/j.tig.2020.03.006.
 31. Key FM, Fu Q, Romagné F, Lachmann M, Andrés AM. Human adaptation and population differentiation in the light of ancient genomes. *Nature Communications* 2016; 7 (1): 1-11. <https://doi.org/10.1038/ncomms10775>.
 32. Shestakova A, Lorenzo F, Tashi T, Lanikova L, Wittwer CT, Prchal JT. Tibetan PHD2 D4E high altitude adapted gene can be rapidly detected by high resolution melting assay. *Blood* 2014. <https://doi.org/10.1182/blood.V124.21.4875.4875>.

https://doi.org/10.24245/rev_hematol.v24i2.8972

Emicizumab: tratamiento de la hemofilia A con y sin respuesta alta de inhibidores

Emicizumab: Treatment of hemophilia A with and without high response of inhibitors.

María Tirado León,¹ Mario Rodrigo Esparza Mantilla²

Resumen

La hemofilia A está incluida en el grupo de las enfermedades raras y huérfanas ya que solo afectan a un número reducido de personas. Esta enfermedad hemorrágica de naturaleza congénita ocasionada por la deficiencia del factor VIII de la coagulación, por su baja prevalencia e incidencia, puede tardar en ser diagnosticada. El tratamiento de esta enfermedad inició desde el decenio de 1970 con la disponibilidad de concentrados de factores de coagulación de origen plasmático. Luego se desarrollaron concentrados seguros, debidamente inactivados o de origen recombinante. Actualmente el tratamiento profiláctico con concentrado recombinante de factor VIII es el tratamiento de primera línea para los pacientes con hemofilia A moderada a grave. Pero la principal complicación es que estos pacientes generaron inhibidores frente al tratamiento profiláctico. A partir de eso surgió la necesidad de desarrollar nuevos tratamientos que tengan como objetivo disminuir la tasa anual de sangrados, musculares y articulares, evitar el desarrollo de inhibidores y que el paciente tenga una protección sostenida. Existen alternativas para los pacientes con respuesta alta a inhibidores que incluye la inducción de tolerancia inmunitaria y tratamiento episódico o profiláctico con agentes *bypass*, como factor VII recombinante activado o complejos de protrombina activado, pero el principal problema es que estos tratamientos son dependientes de un acceso venoso adecuado, por tanto, se necesitan tratamientos más efectivos y menos onerosos. Emicizumab se configura como una alternativa terapéutica para cubrir dichas necesidades insatisfechas, ya que se administra de manera subcutánea una vez a la semana o una vez cada dos semanas o, incluso, una vez cada cuatro semanas, lo que además facilita el tratamiento domiciliario.

PALABRAS CLAVE: Hemofilia A; deficiencia del factor VIII de la coagulación; concentrado recombinante de factor VIII; emicizumab; calidad de vida.

Abstract

Hemophilia A is considered within the group of rare and orphan diseases since they only affect a small number of people. This congenital hemorrhagic disease caused by coagulation factor VIII deficiency, due to its low prevalence and incidence, can take time to be diagnosed. Treatment of this disease has been established since the 1970s with the availability of coagulation factor concentrates of plasmatic origin. Then safe concentrates were developed, duly inactivated or of recombinant origin. Prophylactic treatment with recombinant factor VIII concentrate is currently the first-line treatment for patients with moderate to severe hemophilia A. But the main complication is that these patients generated inhibitors against prophylactic treatment. From this, the need has emerged of developing new treatments that aim to reduce the annual rate of muscle and joint bleeding, avoid the development of inhibitors and that the patient has sustained protection. There are alternatives for those patients with a high response to inhibitors that include eradication with immune tolerance induction and episodic or prophylactic treatment with *bypass* agents, such as activated recombinant factor VII or activated prothrombin complexes, but the main problem is that these

¹ Estudiante de medicina.

² Doctor en microbiología.
Facultad de Medicina, Universidad
privada Antenor Orrego, Trujillo, Perú.

Recibido: julio 2023

Aceptado: septiembre 2023

Correspondencia

María Idelsa Tirado León
asledi.16@gmail.com

Este artículo debe citarse como:

Tirado-León M, Esparza-Mantilla MR.
Emicizumab: tratamiento de la hemofilia A con y sin respuesta alta de inhibidores. Hematol Méx 2023; 24 (2): 68-78.

treatments are dependent on adequate venous access, therefore, more effective and less onerous treatments are needed. Emicizumab is configured as a therapeutic alternative to cover these unsatisfied needs, since it is administered subcutaneously once a week or once every two weeks or even once every four weeks, in addition to facilitating home treatment.

KEYWORDS: Hemophilia A; Coagulation factor VIII deficiency; Recombinant factor VIII; Emicizumab; Quality of life.

ANTECEDENTES

La hemofilia A está considerada en el grupo de las enfermedades raras y huérfanas, ya que solo afectan a un número reducido de personas en comparación con la población en general y que por su baja prevalencia e incidencia pueden tardarse mucho en ser diagnosticadas. Son el conjunto de enfermedades, incluidas las de origen genético, que se caracterizan por ser de peligro de muerte o de invalidez crónica.¹

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), están identificadas alrededor de 7000 enfermedades raras o huérfanas que afectan aproximadamente al 7% de la población mundial; las personas con estas enfermedades constituyen un grupo importante que necesitan atención especializada en la prestación de servicios de salud. Según estimaciones, en Perú existen alrededor de dos millones de ciudadanos que sufren por las enfermedades denominadas raras o huérfanas.¹

La hemofilia A es una enfermedad congénita ligada al cromosoma X. Se caracteriza por hemorragias espontáneas o traumáticas causadas por una actividad deficiente o ausente del factor VIII de la coagulación.² Las alteraciones moleculares

condicionan las concentraciones de factor en el plasma y, por ende, la gravedad de la enfermedad. Según la concentración de factor circulante en plasma se subdivide en severa o grave (< 1 UI/dL), moderada (1-5 UI/dL) o leve (5-40 UI/dL). La manifestación clínica más frecuente es la hemartrosis (70-80% de los sangrados), seguida del sangrado muscular o en espacios cerrados como el sistema nervioso central progresando a la artropatía, la discapacidad o la muerte, en caso de no recibir el tratamiento adecuado en forma temprana.^{3,4}

La principal complicación del tratamiento es el desarrollo de inhibidores que, en el contexto de la hemofilia, se definen como aloanticuerpos de tipo IgG que neutralizan el factor infundido. Se observa con mayor frecuencia en la hemofilia A severa, alcanzando una incidencia acumulativa del 30% entre los pacientes con hemofilia A que no han sido tratados. En el 79% de los casos ocurre en los primeros 20 días de tratamiento y el resto antes de los 75 días.^{3,4}

En hemofilia A leve o moderada la incidencia de inhibidores es menor, situándose entre el 5 y el 10%. En esta población de pacientes, la aparición de anticuerpos sobreviene más tardíamente, a menudo luego de tratamientos intensivos y

generalmente se manifiesta con cambios en el patrón de sangrados, similar a lo observado en la hemofilia adquirida, debido a reacción cruzada de los anticuerpos con el FVIII endógeno.^{3,4}

Afecta a 815,100 varones en el mundo y tiene una prevalencia estimada de 17.1 casos por 100,000 varones para todo tipo de gravedad de la hemofilia A.⁵

Actualmente el tratamiento de primera línea es la administración regular de un agente/agentes hemostáticos con el objetivo de prevenir el sangrado en sujetos con hemofilia y permitirles llevar una vida activa y lograr una calidad de vida comparable a la de los individuos no hemofílicos.⁶ La tasa anualizada de sangrado (TAS) es el indicador más sensible de evaluación en las personas con hemofilia A (PcHA).

También se reconoce que las personas con hemofilia deben adaptar sus actividades diarias con el fin de prevenir sangrados, limitando su calidad de vida. Por último, el sistema osteomuscular es el mayormente afectado por esta enfermedad.

Con las alternativas con las que cuentan los pacientes con hemofilia A con inhibidores se incurre en una alta carga de costos en el servicio de salud y tratamiento: aplicación intravenosa tres veces por semana, especialmente para los concentrados de complejos de protrombina activados –CCPa– (debido a que el FVIIa tiene una vida media muy corta, no se considera habitualmente para profilaxis, sino para manejo de las hemorragias intercurrentes). Por último, estas alternativas terapéuticas con agentes de *bypass* –ABP– (CCPa y rFVIIa) de la hemofilia A con inhibidores contra el FVIII representan un mayor costo directo ante el elevado precio de ambos agentes hemostáticos; de manera que el costo del tratamiento anual para estos pacientes se ve incrementado por el consumo de agentes hemostáticos como profilaxis y tratamiento de hemorragias intercurrentes.⁷

El manejo de una condición tan compleja como la hemofilia ha evolucionado significativamente, pero sobre todo en las dos últimas décadas cuando el progreso terapéutico ha cambiado de manera radical el manejo de esta enfermedad.^{3,4}

Con el objetivo de buscar tratamientos que generen más beneficios en pacientes con hemofilia este artículo revisa las nuevas terapias que se están implementando actualmente.

METODOLOGÍA

Se recabaron diferentes evidencias científicas que sustentaran la administración de emicizumab mediante un enfoque que recoge los principales resultados en indicadores adecuados para evaluar el equilibrio beneficio/riesgo en estos pacientes.

Para elaborar esta revisión se incluyeron resultados de ensayos clínicos y revisiones sistemáticas, resultados de evidencia del mundo real y recomendaciones de guías de práctica clínica, resultados de costo-efectividad y resultados de calidad de vida.

RESULTADOS

En el análisis de resultados de ensayos clínicos y revisiones sistemáticas se demostró que en un ensayo con distribución al azar de fase III (HAVEN 1) hubo una reducción significativa de un 87% en las tasas anualizadas de sangrados de pacientes tratados con emicizumab durante 24 semanas de observación. Además, una mayor proporción de pacientes en profilaxis con este tratamiento superaron los umbrales de respuesta específicos del cuestionario de calidad de vida. La proporción media de días de trabajo perdidos y el número de días de hospitalización fueron menores con profilaxis con emicizumab que sin profilaxis. Por lo anterior, en personas con hemofilia A con inhibidores, la profilaxis con emicizumab se asoció con mejoras sustanciales

en los resultados de calidad de vida relacionada con la salud, debido a que también disminuyó el número de hemartrosis en comparación con el grupo que no recibió emicizumab.⁸

En el estudio HAVEN 2 que evaluó a una población menor de 12 años con hemofilia A severa y con inhibidores de alta respuesta que además tenían manejo episódico o profiláctico previo con agentes *bypass* y que posteriormente iniciaron tratamiento con emicizumab, se demostró una reducción bastante significativa del 99% en la tasa anualizada de sangrado durante las 24 semanas que duró el estudio. El 77% de los pacientes no tuvieron eventos hemorrágicos y, además, se curaron 23 pacientes que tenía afectación articular. Los perfiles farmacocinéticos fueron consistentes en todos los grupos de edad y peso corporal, por tanto, en este estudio la profilaxis con emicizumab logró mejorías sustanciales y sostenidas en la calidad de vida de los pacientes pediátricos.⁹

El estudio HAVEN 4 evaluó la farmacocinética de emicizumab cada cuatro semanas para poder determinar un estado estacionario a partir de la semana 5 de tratamiento. Además, evaluó la eficacia y seguridad del fármaco encontrando una tasa anualizada de sangrado de 2.4 en pacientes sin inhibidores mayores de 12 años y un 90.2% de los pacientes tuvieron entre uno y tres sangrados tratados durante ese periodo de observación. Por tanto, este estudio mostró que emicizumab tiene mayor eficacia en un esquema de administración cada cuatro semanas, a diferencia de los estudios previos en donde la administración de emicizumab fue semanal y cada dos semanas.¹⁰

En el estudio de datos combinados de largo plazo, las tasas anualizadas se mantuvieron bajas durante todo el periodo de tratamiento profiláctico con emicizumab a largo plazo; el sangrado de las articulaciones disminuyó considerablemente y no hubo aparición de nuevos

episodios de hemartrosis. Emicizumab tuvo un perfil de seguridad a largo plazo favorable y lo más importante es que no hubo muertes asociadas con el tratamiento.¹¹

Para evaluar la eficacia del tratamiento con emicizumab también se analizaron estudios de evidencia del mundo real.

El estudio de manejo de sujetos con hemofilia A sometidos a intervenciones quirúrgicas mientras recibían tratamiento profiláctico con emicizumab tuvo como objetivo revisar la experiencia de pacientes hemofílicos con y sin inhibidores de FVIII que requirieron cirugía mientras eran tratados profilácticamente. Se realizaron 20 cirugías menores y 5 mayores en 17 y 5 pacientes, respectivamente. En general, se planeó realizar 9/20 cirugías menores con emicizumab como único agente hemostático; de éstos, cuatro requirieron factor de coagulación adicional (dos debido a hematomas luego del retiro de catéter venoso, uno debido a supuración en el sitio de retiro del catéter venoso y uno debido a sangrado luego de la extracción de carcinoma de células escamosas). Tres de las 11 cirugías menores con factor de coagulación adicional planeado resultaron en hemorragias no mayores; todos fueron tratados de manera segura con factor de coagulación adicional. Las cinco cirugías mayores se planificaron con agentes hemostáticos adicionales; hubo un sangrado en un paciente que se sometió a una sinovectomía de codo con transposición nerviosa, probablemente provocada por fisioterapia/terapia ocupacional. No hubo hemorragias importantes, eventos trombóticos o muertes. Por tanto, los autores de ese estudio mencionan que es segura la administración de agentes hemostáticos adicionales al tratamiento con emicizumab, pero que se requieren datos adicionales para poder evaluar la dosis óptima y la duración del tratamiento agregado con agentes hemostáticos para reducir el riesgo de hemorragia en estos pacientes intervenidos quirúrgicamente.¹²

En un estudio prospectivo longitudinal de vigilancia y seguimiento a pacientes con tratamiento profiláctico con emicizumab se buscó estudiar la eficacia, seguridad y correlaciones de vigilancia de laboratorio. Se incluyeron 107 pacientes de los que 58 eran niños, el 29% mostró inhibidores contra FVIII. Se hizo un seguimiento de 53 semanas y se observó que 53 pacientes experimentaron cero sangrados y el 61% de los adultos sufrieron hemorragias articulares espontáneas. Cuatro pacientes experimentaron hemorragias graves con desenlace fatal en un bebé, quien también manifestó trombosis de la vía venosa central. En general, la profilaxis con emicizumab fue bien tolerada, aunque casi el 50% de los pacientes experimentaron hemorragias interrecurrentes.¹³

En pacientes hemofílicos en tratamiento profiláctico con emicizumab se realizó un estudio que tuvo como objetivo describir la experiencia de los pacientes frente al tratamiento. Se revisaron 42 historias clínicas de pacientes menores de 18 años que iniciaron tratamiento con emicizumab subcutáneo semanalmente a dosis de 1.5 mg/kg; luego de 4 semanas de inducción, el 33.3% de los pacientes experimentaron al menos un sangrado intercurrente, de los cuales el 44% fue hemartrosis, con una tasa anualizada de sangrado de 0.6-0.12. En 10 pacientes se realizó algún procedimiento quirúrgico de los que 4 tuvieron sangrado posoperatorio y uno manifestó trombosis posoperatoria en asociación con FEI-BA (concentrado de complejos de protrombina activados). A pesar de las complicaciones que se produjeron en algunos pacientes, los autores consideran que los pacientes con hemofilia con o sin inhibidores tratados con emicizumab de forma profiláctica mejoraron su calidad de vida.¹⁴

En el centro de hemofilia y trombosis de la Universidad de Colorado se realizó un estudio que tuvo como objetivo comprender el efecto temprano de la administración de emicizumab,

evaluando reacciones adversas, la superposición de profilaxis de factores y las tasas de sangrado después del inicio del tratamiento. Se recolectaron datos de la dosificación de emicizumab, reacciones, eventos hemorrágicos y tratamiento hemorrágico en 68 niños y adultos (de 0.55 a 79.8 años de edad, con emicizumab mediana de 213 días; intervalo: 51 a 1229 días) con hemofilia A (35.3% con antecedentes o inhibidor activo). Las reacciones adversas fueron principalmente reacciones cutáneas, sin reacciones anafilácticas ni trombosis. Los eventos de sangrado, definidos como dolor o inflamación tratados con factor o medidas de apoyo, demostraron una amplia variabilidad, con 25 de 68 sin sangrado y 5 de 68 con más de 8 sangrados por año. El tipo de sangrado más prevalente fue el musculoesquelético traumático. Los eventos hemorrágicos ocurrieron con más frecuencia en las primeras 10 semanas después de comenzar con emicizumab, pero no hubo un periodo sin eventos hemorrágicos. A la mayoría de los pacientes se les prescribió una dosis cada semana o cada dos semanas, pero algunos tenían una frecuencia de dosificación alternativa. Por último, los autores concluyeron que la administración de emicizumab en el mundo real, en su centro de hemofilia, se caracterizó por variaciones en las prácticas de prescripción y resultados de sangrado y ausencia de reacciones adversas graves.¹⁵

Otro estudio revisó el resultado del retiro de dispositivo de acceso venoso central en pacientes hemofílicos con profilaxis con emicizumab. Diez pacientes masculinos con hemofilia A severa, 8 sin inhibidores, uno con inhibidores y uno con antecedente de inhibidores, se sometieron al retiro de dispositivo de acceso venoso central sin administración planificada de concentrado de factor o agente de *bypass*. Los pacientes fueron vigilados en el hospital durante 24 horas con pruebas de laboratorio de rutina antes y después de la operación. En este estudio no se produjeron episodios de sangrado significativos en ningún paciente, ningún paciente requirió concentrado

de factor o agente de *bypass* y ningún paciente fue readmitido debido a sangrado dentro de los 7 días posteriores a la cirugía. Por lo que este estudio concluye que la administración de factor profiláctico antes de la operación para la eliminación electiva de dispositivo de acceso venoso central no es necesaria en la mayoría de los casos que tienen tratamiento profiláctico con emicizumab.¹⁶

En una revisión retrospectiva de un solo centro que tuvo como objetivo mostrar la tasa y el tratamiento de los eventos de hemorragia intercurrentes en pacientes pediátricos con hemofilia A con y sin inhibidores que recibieron profilaxis con emicizumab, se incluyeron 51 pacientes pediátricos con profilaxis con emicizumab que fueron seguidos en el Birmingham Children's Hospital entre el 1 de marzo de 2018 y el 15 de mayo de 2021. Los resultados mostraron que el 56.8% no experimentó eventos hemorrágicos y el 80.3% no tuvo hemorragias importantes tratadas durante el periodo de seguimiento. Un total de 29.4% tuvo hemorragias menores que se curaron espontáneamente con antifibrinolíticos, el 19.6% de los pacientes recibió FVIII adicional para prevenir o tratar el sangrado intercurrente. Un paciente tuvo un evento hemorrágico importante en forma de hematuria; sin embargo, se curó sin tratamiento. Se produjeron episodios hemorrágicos mayores y menores en el 7.8% de los pacientes. Ninguno de los pacientes con inhibidores manifestó sangrado intercurrente. En su cohorte, solo se informaron algunos episodios de sangrado intercurrente, en su mayor parte menores. Mencionan que debe considerar el equilibrio entre el control de la hemorragia y el riesgo de desarrollo de inhibidores después de la administración episódica del factor. Por tanto, deben tomarse decisiones cuidadosas en el manejo de eventos hemorrágicos.¹⁷

Se realizó un estudio para evaluar la respuesta del tratamiento profiláctico en pacientes con hemofilia A y que fueron sometidos a algún

procedimiento quirúrgico que tuvo como objetivo informar la experiencia en el tratamiento de pacientes con emicizumab, incluyendo las tasas de hemorragia antes y después de emicizumab, el manejo y los resultados perioperatorios y los eventos adversos graves relacionados con el medicamento. Noventa y tres pacientes (incluidas tres mujeres) fueron evaluados, 19 con un inhibidor activo. La mediana de edad fue de 8.6 años; los pacientes menores de 12 años sin inhibidores representaron la mayoría de los casos. La tasa anual de sangrados se redujo de 4.4 (inhibidores) y 1.6 (no inhibidores) a 0.4 (ambos grupos) con emicizumab. Hubo 28 procedimientos menores (21 retiros de catéteres) y dos procedimientos mayores. Tres pacientes recibieron 1-2 dosis de factor no planificado después de la operación para tratar eventos hemorrágicos menores. Ningún paciente interrumpió el tratamiento y no hubo eventos trombóticos ni muertes. Por tanto, en este estudio se concluyó que la experiencia clínica favorable con emicizumab fue similar a la reportada en los ensayos clínicos. En particular, describen que ésta fue la cohorte más grande de pacientes menores de 12 años sin inhibidores tratados con emicizumab.¹⁸

Otro estudio prospectivo de un solo centro quiso describir y caracterizar una cohorte de pacientes pediátricos con hemofilia A tratados con emicizumab: se encontró que once niños cuya mediana de edad fue de 26 meses fueron tratados con emicizumab y seguidos durante una mediana de 36 semanas. Durante el seguimiento, ninguno experimentó hemartrosis o cualquier otro sangrado espontáneo. Para 7/11 pacientes, la profilaxis con emicizumab fue suficiente para mantener la hemostasia sin terapia suplementaria adicional. Solo 4 de 11 pacientes fueron tratados ocasionalmente con FVII recombinante activado (rFVIIa) por traumatismo y dos cirugías menores se realizaron de manera segura sin terapia suplementaria, mientras que otro procedimiento se complicó con un sangrado mayor. Los parámetros de generación de trombina mejoraron para

todos los pacientes en correlación con su estado clínico. Curiosamente, los valores de generación de trombina más bajos se obtuvieron en los pacientes que experimentaron episodios hemorrágicos, mientras que los parámetros ROTEM estuvieron cerca del rango normal en todos los pacientes. Este estudio confirma la seguridad y eficacia de emicizumab para reducir las hemorragias en niños pequeños con hemofilia A con inhibidores, incluidos los lactantes. Sin embargo, las cirugías requieren precaución, ya que la profilaxis con emicizumab puede no ser suficiente para algunos procedimientos y la generación de trombina puede reflejar con mayor precisión el estado de hemostasia que ROTEM en pacientes pediátricos tratados con emicizumab.¹⁹

Otro estudio tuvo como finalidad capturar la experiencia de la vida real de la administración de emicizumab en sujetos con hemofilia A con inhibidores y sus familias. Se evaluaron 15 pacientes con edad media de 27.2 años (intervalo: 8-63 años), la mayoría con un familiar, participaron en una sola entrevista cualitativa. El tiempo medio con emicizumab fue de 2.26 años (intervalo: 1-5 años). Surgieron cinco temas principales: hemorragias, dolor, carga del tratamiento, control y libertad (tanto para el paciente como para los miembros de la familia). La profilaxis con emicizumab ha producido mejoras significativas en la vida de los participantes. A pesar de estas mejoras, algunos participantes sintieron que sus discapacidades físicas preexistentes y la falta de provisión de fisioterapia les habían impedido lograr mejoras similares en su capacidad funcional. Al reducir las hemorragias, el dolor y la carga del tratamiento, emicizumab les dio a los pacientes mayor control de su afección, lo que les permitió una sensación de libertad que no habían experimentado con el factor VIII o la profilaxis con agentes *bypass*. Sin embargo, para que emicizumab sea realmente efectivo, es necesario garantizar la disponibilidad y accesibilidad continuas de servicios de apoyo multidisciplinarios sólidos.²⁰

También es importante analizar los estudios de costo-efectividad referentes a emicizumab, por ejemplo, en una cohorte de costos estimados de este tratamiento se buscó examinar los costos estimados antes de comenzar con emicizumab en una cohorte de pacientes con hemofilia A del mundo real con y sin inhibidores.

Se incluyeron 92 pacientes, 18 con inhibidor activo. La mediana de edad fue de 8.7 años. El costo total medio para todos los pacientes disminuyó de 176,720 a 128,099 USD ($p = 0.04$) después de iniciar emicizumab, en gran parte debido a la disminución del costo total de los valores atípicos de alto costo. El costo de la profilaxis y el costo total de las hemorragias también disminuyeron significativamente después de comenzar con emicizumab en pacientes con y sin inhibidores.

Los autores del estudio concluyeron que comenzar o cambiar a la profilaxis con emicizumab resulta en la disminución de los costos para el tratamiento de pacientes con hemofilia A. Estos datos del mundo real podrían informar sobre las decisiones de los pagadores, así como futuros análisis de costo-efectividad.²¹

Otro estudio realizado en Perú pretendió realizar un análisis de costo-efectividad de la profilaxis con emicizumab para niños y adultos con hemofilia A severa e inhibidores en comparación con el manejo actual de la enfermedad en el Ministerio de Salud y Seguro Social de la Seguridad Social del Perú. Emicizumab generaría ahorros en el Ministerio de Salud entre 14.6 y 16.0 por niño y 11.8 por adulto en millones de dólares, y en el Seguro Social de Salud de 12.8 a 14.9 por niño y 40.1 por adulto. Además, se generan ganancias en efectividad, medidas en años de vida ajustados por calidad, de 0.36 por niño y 0.56 por adulto y de 0.25 por niño y 0.36 por adulto en esas respectivas instituciones. El efecto presupuestario sería un ahorro anual neto, en millones de dólares, de 12.8 y 15.0 en esas entidades.

El estudio concluye que el manejo actual de la enfermedad es muy costoso y con resultados de salud inferiores a los posibles con emicizumab. Este fármaco produciría grandes ahorros y mejor salud. Ambas entidades debieran implementar protocolos para la profilaxis y tratamiento de la hemofilia y financiarla con presupuesto propio.²²

Un tercer estudio realizado en Chile tuvo como objetivo determinar, mediante un análisis farmacoeconómico, la conveniencia médica y económica para el Fondo Nacional de Salud (Fonasa) de adoptar emicizumab como profilaxis para pacientes con hemofilia A. Para este análisis, durante 2019 se estimó el costo y la efectividad de emicizumab en comparación con las otras alternativas terapéuticas actualmente en uso en Chile, para adultos y niños con o sin inhibidores. Además, se realizó un análisis de efecto presupuestario, donde se calcularon los costos, ahorros y se estimó cuál sería el aumento neto en el flujo de caja de asegurador o pagador. El análisis demostró que la administración de emicizumab como profilaxis para la hemofilia A severa en niños y adultos es una estrategia costo-efectiva dominante debido a que disminuye los costos de los pacientes, entre 5 y 9 millones de dólares a lo largo de su vida, y aumenta los años de vida ajustados por calidad de los pacientes. Además, la adopción de profilaxis con emicizumab resultaría en un importante ahorro neto para Fonasa, con un potencial de 6187 millones de pesos chilenos ahorrados anualmente (8.79 millones de dólares estadounidenses).

DISCUSIÓN

En la actualidad existen varias recomendaciones de guías de práctica clínica que avalan la administración de emicizumab como tratamiento profiláctico en pacientes con hemofilia A.

La Federación Mundial de Hemofilia desarrolló, a través de una metodología basada en el consenso y la evidencia, una guía de práctica

clínica, la cual recomienda que emicizumab debe prescribirse a pacientes con hemofilia A e inhibidores como parte de un esquema de profilaxis regular; el documento señala reiterativamente que emicizumab es un tratamiento profiláctico, por lo que no debe administrarse para el manejo de hemorragias intercurrentes.⁶

El consejo asesor médico científico de la Fundación Nacional de Hemofilia menciona a emicizumab como el primer reemplazo sin factor aprobado (terapia sustitutiva), lo que ha llevado a una reconsideración de cómo definimos la profilaxis, con respecto a la edad de inicio, la intensidad de la dosis y los niveles objetivo. Los objetivos de la profilaxis con emicizumab siguen siendo similares a los de la profilaxis con factor en el sentido de que debe considerarse la administración regular de un agente hemostático profiláctico lo antes posible para prevenir las complicaciones a largo plazo de la hemorragia músculo-esquelética y permitir que el paciente lleve una vida físicamente activa y que se acerque a la calidad de vida de un individuo no afectado.²³

Al implementar la profilaxis con factor, la consideración de la intensidad de la dosis y el momento están claramente definidos. No existe un momento óptimo definido para la profilaxis con emicizumab que no sea antes de los tres años de edad o una segunda hemorragia articular, como la recomendada para la profilaxis primaria con factor. Sin embargo, debe considerarse la profilaxis con emicizumab en los bebés en cualquier momento después del nacimiento debido al mayor riesgo de hemorragia intracraneal antes del inicio de la profilaxis con FVIII. En este momento, la profilaxis con FVIII y con emicizumab deben considerarse opciones terapéuticas para la profilaxis primaria y secundaria. Actualmente hay datos de ensayos clínicos limitados de la administración de emicizumab en bebés menores de seis meses de edad y es probable que la exposición farmacocinética sea menor que en bebés y niños mayores.²⁴

La asociación italiana de centros de hemofilia también emitió una guía en la que en el manejo de pacientes con hemofilia A se incluye la profilaxis con emicizumab, enfocada en emergencias y compartida con otras sociedades científicas nacionales.

La profilaxis con emicizumab mostró alta eficacia en la prevención de episodios hemorrágicos en estos pacientes con hemofilia A severa con inhibidores, especialmente con respecto a los sangrados espontáneos. Sin embargo, emicizumab no normaliza por completo el proceso de coagulación, por lo que no se espera una protección total frente a todos los episodios hemorrágicos. Por tanto, el sangrado puede seguir produciéndose tras un traumatismo o, con menos frecuencia, de forma espontánea y puede ser necesario un tratamiento con agentes de *bypass*. Además, los agentes de *bypass* deben administrarse según corresponda para prevenir el sangrado cuando se necesitan procedimientos invasivos o intervenciones quirúrgicas mayores o menores, de acuerdo con el riesgo de sangrado específico (relacionado con el procedimiento y el paciente) de la situación clínica.²⁵

CONCLUSIONES

Si bien las mejorías en los agentes hemostáticos para pacientes con inhibidores han resultado en la disminución de la mortalidad, los inhibidores todavía están asociados con morbilidad significativa, incluida mayor tasa de complicaciones hemorrágicas, mayor discapacidad y menor calidad de vida. Por lo anterior, los inhibidores contra el FVIII tienen un efecto perjudicial significativo en la calidad de vida y la esperanza de vida de las personas afectadas por la hemofilia A.²⁶ La persistencia de los inhibidores aumenta el riesgo de hemorragia grave con mala respuesta al tratamiento, lo que puede conducir a artropatía.²⁷ La movilidad de los pacientes con inhibidores se reduce considerablemente con un mayor riesgo de fracturas, mayor necesidad de ayuda para

caminar y hospitalización en comparación con aquellos sin inhibidores.²⁷

Por último, los pacientes con hemofilia complicada con inhibidores requieren cantidades muy altas de recursos para su manejo (alrededor de 220,000 euros al año por paciente).²⁸

En resumen, existen múltiples necesidades insatisfechas en la población con hemofilia A con inhibidores contra el FVIII, tales como: *i*) la carga del tratamiento: el tratamiento intravenoso frecuente, cada dos a tres días, impone una carga enorme para el paciente, su familia y el sistema de salud; en algunos casos es necesario el uso de dispositivos venosos centrales con las consabidas complicaciones asociadas con este tipo de dispositivos. Emicizumab se configura como una alternativa terapéutica para cubrir dicha necesidad insatisfecha, ya que se administra de manera subcutánea una vez por semana o una vez cada dos semanas o, incluso, una vez cada 4 semanas; además de facilitar el tratamiento domiciliario. *ii*) Articulaciones diana: definida como aquella articulación con tres o más sangrados en seis meses consecutivos; se considera un abordaje multivariable para identificar la causa e iniciar el tratamiento correcto; llama la atención que una articulación diana supone, como mínimo, una tasa anualizada de sangrado (TAS) de 6, alejándose así del objetivo terapéutico de lograr TAS cercanas a uno o menores. *iii*) Artropatía hemofílica severa (daño articular): los pacientes con inhibidores tenían más articulaciones anormales (47.2%) y cambios articulares progresivos que aquellos sin inhibidores (18.8%). *iv*) Hemorragia intercurrente: pese a múltiples ajustes de profilaxis y diferentes esquemas terapéuticos con agentes de *bypass*, los pacientes persisten con hemorragias intercurrentes²⁹ y, además, es una estrategia costo-efectiva dominante respecto a la administración de concentrado de complejo protrombínico activado (CCPa) en países de América Latina,^{22,30} Europa,^{31,32} Asia³³ y Oceanía

(S) para el tratamiento de hemofilia A e inhibidores. Por tanto, la administración de emicizumab disminuye costos de atención en comparación anual directa de costos de medicamentos respecto a CCPa, así como costos relacionados con mayor efectividad con prevención de sangrados y reducción de costos indirectos asociados con su menor frecuencia de aplicación y mejoramiento de la calidad de vida de los pacientes con reducción de la carga sobre los cuidadores.

Por lo anterior, es necesario mejorar los resultados en salud, adoptar la profilaxis universal para la población elegible, reducir la carga del tratamiento y mejorar los medicamentos para prevenir los sangrados, logrando reducir la carga de la enfermedad en pacientes, familias y sistemas de salud.

REFERENCIAS

1. Enfermedades raras y huérfanas: acceso el 29 mayo 2023: <http://www.minsa.gob.pe/erh/>.
2. Mannucci PM, Tuddenham ED. The hemophilias - from royal genes to gene therapy. *N Engl J Med* 2001; 344: 1773-1779. DOI: 10.1056/NEJM200106073442307.
3. Páramo JA. Tratamiento de la hemofilia: de la terapia sustitutiva a la terapia génica. *Medicina Clínica* 2021. DOI:10.1016/j.medcli.2021.04.031.
4. Ruiz-Saez A. Modern treatment of hemophilia and the development of innovative therapies. *Invest Clin* 2021; 62 (1): 73-95. <https://doi.org/10.22209/ic.v62n1a07>.
5. AGS: Report on the Anual Global Survey 2020. World Federation of Hemophilia. Acceso el 29 de mayo de 2023 <https://www1.wfh.org/publications/files/pdf-2045.pdf>.
6. Srivastava A, Santagostino E, Dougall A, Kitchen S, et al. WFH Guidelines for the Management of Hemophilia, 3rd ed. *Haemophilia* 2020; 26 (Suppl 6): 1-158. doi: 10.1111/hae.14046.
7. Valentino LA. Blood-induced joint disease: the pathophysiology of hemophilic arthropathy. *J Thromb Haemost* 2010; 8 (9): 1895-1902. doi: 10.1111/j.1538-7836.2010.03962.x 3.
8. Oldenburg J, Mahlangu JN, Kim B, Schmitt C, et al. Emicizumab prophylaxis in hemophilia a with inhibitors. *N Engl J Med* 2017; 377 (9): 809-818. doi: 10.1056/NEJMoa1703068.
9. Young G, Liesner R, Chang T, Sidonio R, et al. A multicenter, open-label phase 3 study of emicizumab prophylaxis in children with hemophilia A with inhibitors. *Blood* 2019; 134 (24): 2127-2138. doi: 10.1182/blood.2019001869.
10. Pipe SW, Shima M, Lehle M, Shapiro A, et al. Efficacy, safety, and pharmacokinetics of emicizumab prophylaxis given every 4 weeks in people with haemophilia A (HAVEN 4): A multicentre, open-label, non-randomised phase 3 study. *Lancet Haematol* 2019; 6 (6): 295-e305. doi: 10.1016/S2352-3026(19)30054-7.
11. Callaghan MU, Negrier C, Paz-Priel I, Chang T, et al. Long-term outcomes with emicizumab prophylaxis for hemophilia A with or without FVIII inhibitors from the HAVEN 1-4 studies. *Blood*. 2021;137 (16):2231-2242. doi: 10.1182/blood.2020009217.
12. Lewandowska M, Randall N, Baker N, Maahs J, et al. Management of people with haemophilia A undergoing surgery while receiving emicizumab prophylaxis: Real-world experience from a large comprehensive treatment centre in the US. *Haemophilia* 2021; 27 (1): 90-99. doi: 10.1111/hae.14212.
13. Barg A, Budnik I, Avishai E, Brutman T, et al. Emicizumab prophylaxis: Prospective longitudinal real-world follow-up and monitoring. *Haemophilia* 2021; 27 (3): 383-391. doi:10.1111/hae.14318.
14. Ebbert PT, Xavier F, Seaman CD, Ragni MV. Emicizumab prophylaxis in patients with haemophilia A with and without inhibitors. *Haemophilia* 2020; 26 (1): 41-46. 10.1111/hae.13877.
15. Warren BB, Chan A, Manco-Johnson M, Branchford B, et al. Emicizumab initiation and bleeding outcomes in people with hemophilia A with and without inhibitors: A single-center report. *Res Pract Thromb Haemost* 2021; 5 (5): 12571. doi: 10.1002/rth2.12571.
16. Swan D, Paran S, Nolan B. Port removal in patients receiving emicizumab prophylaxis: A single centre experience and review of the literature. *Haemophilia* 2022; 28 (1): 42-45. doi: 10.1111/hae.14459.
17. Hassan E, Motwani J. Breakthrough bleeding episodes in pediatric severe hemophilia A patients with and without inhibitors receiving emicizumab prophylaxis: a single-center retrospective review. *Pediatr Hematol Oncol* 2022; 1-9. doi: 10.1080/08880018.2021.2004269.
18. McCary I, Guelcher C, Kuhn J, Butler R, et al. Real-world use of emicizumab in patients with haemophilia A: Bleeding outcomes and surgical procedures. *Haemophilia* 2020; 26 (4): 631- 636. doi: 10.1111/hae.14005.
19. Barg AA, Avishai E, Budnik I, Levy S, et al. Emicizumab prophylaxis among infants and toddlers with severe hemophilia A and inhibitors-a single-center cohort. *Pediatr Blood Cancer* 2019; 66 (11): e27886. doi: 10.1002/pbc.27886.
20. Fletcher S, Jenner K, Holland M, Khair K. The lived experience of a novel disruptive therapy in a group of men and boys with haemophilia A with inhibitors: Emi Me Health Expect 2022; 25 (1): 443-454. do: 10.1111/hex.13404.
21. Samelson-Jones BJ, George LA. Haemophilia care: the only constant is change. *Br J Haematol* 2021; 194 (5): 805-807. doi: 10.1111/bih.

22. Bitrán R, Peña C, Arpón P, Loayza N, Salas K, Del Villar C, Chumpitaz G, Salinas V. Cost-effectiveness study of prophylaxis with emicizumab versus bypassing agents in patients with severe hemophilia A in Peru. *Medwave* 2022; 22 (2): e8703. doi:10.5867/medwave.
23. MASAC 267 2022: acceso el 09 de junio de 2022. MASAC Recommendation Concerning Prophylaxis for Hemophilia A an B with and without Inhibitors. <https://www.hemophilia.org/healthcare-professionals/guidelines-on-care/masac-documents/masac-document-267-masac-recommendation-concerning-prophylaxis-for-hemophilia-a-and-b-with-and-without-inhibitors>.
24. MASAC 268, 2022: acceso el 09 de junio de 2022. Recommendation on the Use and Management of Emicizumab-kxwh (Hemlibra® for Hemophilia A with and without Inhibitors. <https://www.hemophilia.org/healthcare-professionals/guidelines-on-care/masac-documents/masac-document-268-recommendation-on-the-use-and-management-of-emicizumab-kxwh-hemlibra-for-hemophilia-a-with-and-without-inhibitors>
25. Castaman G, Santoro C, Coppola A, et al. Emergency management in patients with haemophilia A and inhibitors on prophylaxis with emicizumab: AICE practical guidance in collaboration with SIBioC, SIMEU, SIMEUP, SIPMeL and Siset. *Blood Transfus* 2020; 18 (2): 143-151. do: 10.2450/2019.0186-19.
26. Hay CRM, Nissen F, Pipe SW. Mortality in congenital hemophilia A - a systematic literature review. *J Thromb Haemost* 2021; 19 Suppl 1(Suppl 1): 6-20. doi: 10.1111/th. 15189.
27. Abdel-Messih IY, Habashy DM, Moftah SG, ElAlfy MS. Persistent factor VIII inhibitors and orthopaedic complications in children with severe haemophilia A [published correction appears in *Haemophilia*. 2011; 17 (6): 979. El-Alfy M [corrected to ElAlfy MS]. *Haemophilia* 2011; 17 (3): 490-493. doi: 10.1111/i.1365-2516.2010.024.
28. Franchini M, Mannucci PM. Hemophilia A in the third millennium. *Blood Rev* 2013; 27 (4): 179-184. doi: 10.1016/bire.2013.06.002.
29. Astermark J, Donfield SM, DiMichele DM, Gringeri A, et al. A randomized comparison of bypassing agents in hemophilia complicated by an inhibitor: the FEIBA NovoSeven Comparative (FENOC) Study. *Blood* 2007; 109 (2): 546-551. doi: 10.1182/blood-2006-04-017988.
30. Bitrán R, Arpón P, Peña C. Prácticas clínicas, costos, financiamiento y análisis de costo-efectividad de la profilaxis con emicizumab para pacientes con hemofilia A e inhibidores en Chile. *Sociedad de Farmacología de Chile* 2021.
31. Brown LJ, La H, Li J, Brunner M, et al. The societal burden of haemophilia A. III - The potential impact of emicizumab on costs of haemophilia A in Australia. *Haemophilia* 2020; 26 Suppl 5: 21-29. doi: 10.1111/hae.14082.
32. Polack B, Trossaërt M, Cousin M, Baffert S, Pruvot A, Godard C. Cost-effectiveness of emicizumab vs bypassing agents in the prevention of bleeding episodes in haemophilia A patients with anti-FVIII inhibitors in France. *Haemophilia* 2021; 27 (1): e1-11. Doi 10.1111/hae. 14129.
33. Lee H, Cho H, Han JW, Kim AY, Park S, Lee M, Cho S, Baik D, Kang HY Cost-utility analysis of emicizumab prophylaxis in haemophilia A patients with factor VIII inhibitors in Korea. *Haemophilia* 2021; 27 (1): e12-e21. doi: 10.1111/hae. 14143.

https://doi.org/10.24245/rev_hematol.v24i2.8831

El valor predictivo de las escalas diagnósticas de púrpura trombocitopénica trombótica y su aplicación clínica

Predictive value of diagnostic scores of thrombotic thrombocytopenic purpura and its clinical application.

Jesús Manuel Ramírez Acuña,¹ Diana Alonso Gálvez,¹ Marlene Imelda Martínez Vivanco,¹ Jackeline Anaya Casillas,¹ César Borjas Gutiérrez²

Resumen

La púrpura trombocitopénica trombótica adquirida está incluida en el espectro de las microangiopatías trombóticas, se reconoce como una emergencia hematológica ya que conlleva un riesgo potencialmente fatal por el daño orgánico secundario. Se han descrito distintas variables clínicas y de laboratorio para aumentar la probabilidad diagnóstica de esta enfermedad; sin embargo, el diagnóstico definitivo requiere el estudio de ADAMTS13, así como la medición de su anticuerpo inhibidor de tipo IgG. Debido a su disponibilidad limitada, se han desarrollado distintas escalas predictoras de la deficiencia severa de ADAMTS13; este artículo revisa el desarrollo de distintas escalas, la comparación entre ellas, la utilidad y aplicación en la práctica diaria, la utilidad de escalas como guía terapéutica, así como las herramientas diagnósticas actuales.

PALABRAS CLAVE: Púrpura trombocitopénica trombótica; microangiopatías trombóticas; anemia hemolítica.

Abstract

Immune thrombotic thrombocytopenic purpura is included within the spectrum of thrombotic microangiopathies, it is recognized as a hematological emergency since it carries a potentially fatal risk due to secondary organ damage. Different clinical and laboratory variables have been described to increase the suspicion of this disease; however, the definitive diagnosis requires the study of ADAMTS13, as well as the measurement of its IgG inhibitory antibody. Due to its limited availability, different predictive scales of severe ADAMTS13 deficiency have been developed. This article presents a review of the development of different diagnostic scales, a comparison among them, their utility and application in daily practice, usefulness of scales as a guide in management decisions, as well as a brief review of current diagnostic tools.

KEYWORDS: Thrombotic thrombocytopenic purpura; Thrombotic microangiopathies; Anemia, hemolytic.

¹ Residente de Hematología.

² Médico adscrito al servicio de Hematología y profesor titular de la especialidad en Hematología.

Departamento de Hematología, Unidad Médica de Alta Especialidad, Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional de Occidente, Guadalajara, Jalisco, México.

Recibido: agosto 2023

Aceptado: septiembre 2023

Correspondencia

Jesús Manuel Ramírez Acuña
jesusm.ra94@gmail.com
César Borjas Gutiérrez
medinhemato@hotmail.com

Este artículo debe citarse como:

Ramírez-Acuña JM, Alonso-Gálvez D, Martínez-Vivanco MI, Anaya-Casillas J, Borjas-Gutiérrez C. El valor predictivo de las escalas diagnósticas de púrpura trombocitopénica trombótica y su aplicación clínica. Hematol Mex 2023; 24 (2): 79-88.

ANTECEDENTES

La púrpura trombocitopénica trombótica, como parte de las microangiopatías trombóticas, es una enfermedad de baja frecuencia, pero potencialmente fatal, con incidencia reportada entre 2 y 6 millones de individuos.¹ Más comúnmente es causada por la generación de autoanticuerpos que inhiben la actividad de ADAMTS13, referida como púrpura trombocitopénica trombótica inmunomediada, componiéndose por trombocitopenia, anemia hemolítica microangiopática y varios grados de daño orgánico.¹

RESEÑA HISTÓRICA

La descripción inicial de la púrpura trombocitopénica trombótica fue realizada por Eli Moschowitz en 1924, cuando describió un caso con curso clínico rápidamente fatal de una niña de 16 años con fiebre, microangiopatía trombótica, trombocitopenia grave, alteraciones neurológicas focales y microtrombosis visceral sistémica. Hasta nuestros días, ha habido un incremento notorio en el conocimiento de la fisiopatología y tratamiento de la enfermedad, reconocida como una emergencia hematológica.^{2,3}

Durante poco más de 55 años, la causa de la enfermedad permaneció desconocida, teniendo un curso mortal en aproximadamente el 90% de los pacientes; sin embargo, en 1982 Joel Moake demostró multímeros ultragrandes de factor de Von Willebrand en el plasma de pacientes con púrpura trombocitopénica trombótica que tenían un curso clínico crónico y recidivante.⁴ Este hallazgo sugirió la deficiencia de proteínas plasmáticas con capacidad de escindir al factor de Von Willebrand y de esta forma regular su tamaño.⁵

Poco después, en 2001, con el incremento en los conocimientos de la biología molecular y el desarrollo de métodos de estudio moleculares, como la secuenciación génica y de proteínas, fue

posible determinar la deficiencia de una proteína miembro de la familia de las metaloproteinasas que fue identificada como ADAMTS13 (una desintegrina y metaloproteinasa con un motivo de trombospondina tipo 1, miembro 13), así como su localización en el cromosoma 9 (9q34.13), la cual se secreta y produce a nivel hepático.^{6,7,8}

Los casos publicados después de su descripción inicial permitieron identificar en su manifestación clínica una pentada de signos conformada por fiebre, trombocitopenia, enfermedad renal, alteraciones del sistema nervioso central y anemia hemolítica microangiopática;⁶ sin embargo, los 5 signos mencionados con antelación son actualmente obsoletos para el diagnóstico de púrpura trombocitopénica trombótica porque es claro que no todos los pacientes los manifiestan, así lo demuestran estudios que han encontrado que la fiebre solo ocurre en el 24% de los pacientes, alrededor del 60% muestran alteraciones neurológicas y el 73% tiene trombocitopenia grave.^{3,9} Otros autores refieren que la pentada clásica solo se observa en menos del 10% de los pacientes con púrpura trombocitopénica trombótica.^{3,10,11}

De esta forma, la lista de signos ha quedado reducida solo a la existencia de trombocitopenia, anemia hemolítica microangiopática (incremento en el número de reticulocitos, esquistocitos, elevación de DHL), daño orgánico y ello corresponde a la descripción de microangiopatía trombótica.^{6,8,12}

LAS MICROANGIOPATÍAS TROMBÓTICAS Y SU EXPRESIÓN CLÍNICA

Es necesario mencionar que, de acuerdo con la estandarización en la terminología, la microangiopatía trombótica es un término eminentemente histopatológico que hace alusión a una oclusión microvascular por trombo luminal, y que clínicamente corresponde a anemia hemolítica microangiopática y trombocitopenia.¹³

Sin embargo, la microangiopatía trombótica tampoco es exclusiva de la púrpura trombocitopénica trombótica, ya que también se encuentra en otras alteraciones, como el síndrome hemolítico urémico, síndrome hemolítico urémico atípico, púrpura trombocitopénica trombótica hereditaria, inducida por medicamentos como inhibidores de calcineurina o antineoplásicos como gemcitabina, cáncer no hematológico, trasplante de progenitores hematopoyéticos o de órgano sólido, deficiencia de vitamina B₁₂, síndrome HELLP, coagulación intravascular diseminada, infección por VIH, etc.^{12,14,15}

En presencia de una microangiopatía trombótica es necesario determinar rápidamente el origen de la misma, ya que las opciones de tratamiento y su resultado difieren según la causa.¹⁴ Por su gravedad, la principal afección a considerar es la púrpura trombocitopénica trombótica adquirida, ya que ésta constituye una urgencia médica hematológica¹⁶ y el inicio del tratamiento mediante el recambio plasmático terapéutico deberá iniciar tan pronto como sea posible porque, de lo contrario, aproximadamente el 50% de pacientes morirá en las primeras 24 horas.^{17,18}

RELEVANCIA DIAGNÓSTICA DE LA PROTEÍNA ADAMTS13

Desde que la proteína ADAMTS13 fue identificada en 2001, y con la finalidad de establecer alguna relación con la aparición de la púrpura trombocitopénica trombótica, se han realizado diversos estudios en las distintas microangiopatías trombóticas, cuyo objetivo ha sido determinar la actividad de la ADAMTS13; así, se encontró, que una actividad inferior al 10% es más específica para púrpura trombocitopénica trombótica que otras microangiopatías trombóticas y, por tanto, los pacientes se verán más beneficiados con el recambio plasmático terapéutico.¹⁹

Algunos autores han encontrado que una actividad menor al 20% de la enzima tiene

alta sensibilidad y especificidad para púrpura trombocitopénica trombótica, siempre y cuando se valore en un contexto clínico adecuado y excluyendo alteraciones como coagulación intravascular diseminada, enfermedades infecciosas y trasplante de órganos, entre otras causas.²⁰

Hace poco se informó en ensayos clínicos que los pacientes con deficiencia severa de ADAMTS13 ($\leq 10\%$) corresponden a púrpura trombocitopénica trombótica y tienen mayor supervivencia a un año porque responden mejor al recambio plasmático terapéutico (93%), mientras que los pacientes sin deficiencia severa ($> 10\%$) corresponden a microangiopatías trombóticas secundarias y no responden adecuadamente al recambio plasmático terapéutico (47.5%).²¹

El diagnóstico de púrpura trombocitopénica trombótica puede ser particularmente difícil y es necesario hacer el diagnóstico diferencial entre las distintas microangiopatías trombóticas.^{3,8,12,22}

El hallazgo de anemia hemolítica microangiopática (reticulocitosis, esquistocitos, elevación de la DHL, haptoglobina disminuida y elevación de bilirrubina indirecta) y trombocitopenia es altamente sugerente de púrpura trombocitopénica trombótica.²² Sin embargo, la clave para corroborarlo y, en general, para diferenciar entre las microangiopatías trombóticas primarias (púrpura trombocitopénica trombótica, púrpura trombocitopénica trombótica hereditaria, síndrome hemolítico urémico y síndrome hemolítico urémico atípico) de las secundarias es la cuantificación de la actividad de ADAMTS13, además de la presencia de su anticuerpo inhibitor, ya que, como es sabido, el 90% de las púrpuras trombocitopénicas trombóticas adquiridas con actividad igual o menor al 10% de ADAMTS13 tienen anticuerpo inhibitor de tipo IgG subclase 4.^{3,23,24}

Es importante considerar que la deficiencia de ADAMTS13 puede adquirirse a través de dichos

autoanticuerpos contra ADAMTS13 (que es el mecanismo fisiopatológico de la enfermedad) o de forma congénita a través de mutaciones bialélicas heredadas de forma recesiva del gen *ADAMTS13* (es poco frecuente y representa el 2% de todos los casos de púrpura trombocitopénica trombótica adquirida). Independientemente del origen de la enfermedad, la falta de actividad de ADAMTS13 (menos del 10%) es el único marcador biológico específico y es un factor clave en el diagnóstico de la misma.³

MÉTODOS DE LABORATORIO PARA LA DETERMINACIÓN DE ADAMTS13

Con base en las dificultades diagnósticas y la gravedad que representan las distintas microangiopatías trombóticas, fundamentalmente la púrpura trombocitopénica trombótica, así como la necesidad de iniciar rápidamente el tratamiento específico antes de la disponibilidad de la prueba confirmatoria, se han desarrollado diversos métodos de laboratorio para analizar rápidamente la actividad de ADAMTS13.^{3,6,22,23} De hecho, algunos de ellos han sido modificados y mejorados para tener el resultado en poco tiempo, como es el método de medición del cofactor de ristocetina del concentrado de factor de Von Willebrand purificado una vez que ha sido incubado con plasma del paciente que ha sido tratado previamente con cloruro de bario.²⁵

Otros métodos se basan en el uso de la espectrometría de masa de desorción/ionización con láser de superficie mejorada, que han logrado cuantificar la actividad de ADAMTS13 en un nivel tan bajo como 2.5% en pocas horas y con elevada reproducibilidad.²⁶

Los ensayos para la detección de ADAMTS13 en plasma incluyen el ensayo de unión a colágeno, ensayo cofactor de ristocetina y el ensayo de multímeros proteolíticos, en este último el plasma del paciente se incuba con VWF y los

multímeros de VWF son separados por SDS-agarosa, seguido de inmunotransferencia con anticuerpos anti-VWF; en caso de deficiencia de ADAMTS13 los multímeros ultralargos de VWF serán visibles tras la proteólisis.²⁷ El ensayo FRET-VWF73 ha facilitado la medición de ADAMTS13 con resultados en una hora, en el que se detecta una señal fluorescente cuando el sustrato de 73 aminoácidos del dominio A2 del VWF es escindido por ADAMTS13 del plasma del paciente, con sensibilidad reportada del 89% y especificidad del 100%.²⁷

El ensayo cromogénico FRET-VWF73 es el patrón de referencia; sin embargo, existen otros ensayos cromogénicos disponibles comparables, con variaciones en cuanto a número de muestras con reporte de falsos negativos, infraestimación de ADAMTS13, asimismo, se recomienda seguimiento con el mismo ensayo cromogénico y por laboratorios expertos.⁸

Debido a la baja incidencia de la microangiopatía trombótica, especialmente de la púrpura trombocitopénica trombótica, el costo elevado y en muchas ocasiones un largo periodo para informar el resultado, estos ensayos y algunos otros no son accesibles a muchos laboratorios, y no están disponibles en muchos países en vías de desarrollo, y solo tienden a estar circunscritos a centros altamente especializados;²⁸ además, un nivel disminuido de ADAMTS13 no tiene la suficiente sensibilidad para diagnosticar a todos los pacientes con púrpura trombocitopénica trombótica, ni es lo suficientemente específico para excluir otras microangiopatías trombóticas.²⁹

Modelos de puntuación para predicción en el diagnóstico de púrpura trombocitopénica trombótica y su aplicación clínica

En la mayor parte de los centros hospitalarios no está disponible la medición de estudios de ADAMTS13, por lo que el uso de modelos clínicos de evaluación clínica para predecir deficiencia

severa de ADAMTS13 es imprescindible para el diagnóstico y tratamiento oportunos.

El escenario clínico de la microangiopatía trombótica debe incluir la sospecha de dicha enfermedad, para lo cual se han desarrollado distintos modelos clínicos de evaluación de riesgo, como el índice PLASMIC o el índice French, que tienen el fin de evaluar la probabilidad preprueba de que un paciente manifieste deficiencia de ADAMTS13 (**Cuadro 1**). Es importante recalcar que dichos modelos de riesgo no fueron diseñados para otras poblaciones como mujeres embarazadas, sujetos con cáncer, sepsis, trasplante de órganos o tejido y niños. El diagnóstico debe centrarse, y establecerse en la mayor parte de los casos, acorde con la disponibilidad en cada centro hospitalario, con la medición de actividad de ADAMTS13 y la identificación o cuantificación del inhibidor IgG anti-ADAMTS13.¹

Con base en la dificultad de tener un resultado del nivel de actividad de ADAMTS13, así como en las observaciones realizadas con antelación por diversos grupos de estudio en relación con que

una trombocitopenia más grave concomitante con enfermedad renal leve son más características de púrpura trombocitopénica trombótica idiopática adquirida que otras microangiopatías trombóticas,³⁰ se hicieron los primeros estudios para determinar si las manifestaciones clínicas y de laboratorio podrían utilizarse para predecir rápidamente y con precisión la disminución de la actividad de ADAMTS13.

Desde 1987 se han desarrollado sistemas de puntuación, el primero fue establecido por Rose y Eldor buscando predecir la respuesta de la púrpura trombocitopénica trombótica al recambio plasmático terapéutico, pero tuvo varias limitaciones.³¹ Posteriormente, en 2005, el Grupo Canadiense de Aféresis desarrolló un modelo logístico para predecir mortalidad a 6 meses con el fin de identificar a pacientes que tendrían mayor beneficio al otorgarles un tratamiento más intensivo; compararon variables como edad, cifra de hemoglobina y fiebre mayor de 38.5°C al momento de la presentación, aunque tuvo la limitación, similar a la del puntaje de Rose y Eldor, de que no incluyeron la actividad de ADAMTS13 como parte del estudio inicial

Cuadro 1. Modelos de evaluación clínica para determinar la probabilidad de deficiencia severa de ADAMTS13: *PLASMIC score* y *French score*

Parámetros	<i>French score</i>	<i>PLASMIC score</i>
Recuento plaquetario	< 30,000/mm ³ (+1)	< 30,000/mm ³ (+1)
Creatinina sérica	< 2.26 mg/dL (+1)	< 2.0 mg/dL (+1)
Hemólisis (bilirrubina indirecta > 2 mg/dL, reticulocitos > 2.5%, haptoglobina indetectable)	Toma en cuenta hemólisis y presencia de esquistocitos	+1
Sin cáncer activo en el último año	NA	+1
Sin antecedente de trasplante de órgano sólido o progenitores hematopoyéticos	NA	+1
INR <1.5	NA	+1
VCM <90 fl	NA	+1
Probabilidad de deficiencia severa de ADAMTS13 (menos del 10% de actividad)	0: 2% 1: 70% 2: 94%	0-4: 0%-4% 5: 5-25% 6-7: 62-82%

Adaptado de la referencia 1.

y todavía no existía consenso para definir la púrpura trombocitopénica trombótica.³² Tras la publicación del modelo pronóstico del grupo canadiense se produjeron avances significativos en el diagnóstico de la púrpura trombocitopénica trombótica, pero aún había mortalidad en, incluso, un 20% de los pacientes; se reconoció que era imprescindible determinar los factores asociados con un desenlace fatal en los pacientes y en 2012 el Centro de Referencia Francés TMA (FTRCC) publicó los factores de riesgo independientes asociados en su análisis univariado para factores de pronóstico en la cohorte de no supervivientes, con la mortalidad a 30 días en pacientes con diagnóstico establecido de púrpura trombocitopénica trombótica, dando paso a un sistema de puntuación pronóstica enfocada a reconocer a los pacientes con riesgo de mortalidad durante la etapa aguda de la enfermedad; teniendo como variables la edad mayor, la afectación al sistema nervioso central (cefalea, estupor o convulsiones), DHL mayor a 10 veces el valor de referencia, creatinina sérica mayor y en sujetos con cardiopatía isquémica previa. Se reportó sensibilidad del 52%, especificidad del 90%, valor predictivo negativo del 93% y positivo del 41%.³³

Coppo y colaboradores, a través del Centro de Referencia Francés para el manejo de microangiopatías trombóticas, estudiaron a 214 pacientes con microangiopatía trombótica entre el año 2000 y 2007 y encontraron que de todas las variables analizadas solo 3 se asociaron con una actividad de ADAMTS13 igual o menor a 10%, creatinina menor de 2.26 mg/dL, el recuento de plaquetas menor de $30 \times 10^9/L$ y la positividad para los anticuerpos antinucleares.³⁴

Este sistema de puntuación demostró un valor predictivo positivo y especificidad elevados (99 y 98%, respectivamente), pero sensibilidad baja (46%); sin embargo, resultó útil para identificar pacientes con deficiencia adquirida de ADAMTS13.³⁴

Este sistema de puntuación está limitado por el hecho de que se basa en pocos parámetros y carece de un sistema de validación externa.³⁵

La trascendencia de los modelos de puntuación para la terapéutica dirigida en microangiopatía trombótica

Poco después Bendapudi y colaboradores, al reconocer la necesidad de iniciar pronto con el recambio plasmático terapéutico en pacientes con púrpura trombocitopénica trombótica y valorando las limitaciones en la obtención del resultado de la actividad de ADAMTS13 en la mayor parte de los centros hospitalarios, así como en países en desarrollo, crearon un sistema de puntuación de diagnóstico preciso y sencillo (el sistema de puntuación PLASMIC) para determinar la probabilidad de deficiencia severa de ADAMTS13.³⁶

Este estudio incluyó a 214 pacientes del grupo multiinstitucional del registro de colaboración en investigación de microangiopatía trombótica en Harvard (*The Harvard TMA Research Collaborative*), en el que se lograron identificar 7 parámetros clínicos y de laboratorio con poder predictivo: plaquetas $< 30 \times 10^9/L$, volumen corpuscular medio (VCM) < 90 fl, INR: < 1.5 , creatinina < 2.0 mg/dL, un criterio que corrobore hemólisis microangiopática (reticulocitosis, elevación de DHL, disminución de haptoglobina), sin antecedente de trasplante de precursores hematopoyéticos o de tumor sólido y no tener cáncer activo.³⁶

A cada uno de esos parámetros le fue asignado valor de un punto de acuerdo con si reunió o no el criterio, y de la suma de estos parámetros positivos se validaron 3 grupos de riesgo de tener un ADAMTS13 igual o menor al 10%: 0-4 puntos: bajo riesgo, 5 puntos: riesgo intermedio y 6-7 puntos: riesgo alto.³⁷

Sorprendentemente la puntuación PLASMIC también mostró tener utilidad pronóstica, ya

que los pacientes con puntuación de alto riesgo (es decir, con mayor probabilidad de tener un ADAMTS13 igual o menor del 10%) tuvieron supervivencia significativamente mayor en 90 días porque responden mejor al recambio plasmático terapéutico. También mostró gran utilidad para realizar el diagnóstico diferencial entre otras microangiopatías trombóticas porque los pacientes con puntuación PLASMIC más baja (bajo riesgo), con mayor sensibilidad y valor predictivo negativo generalmente corresponden a microangiopatías trombóticas secundarias y no responden bien al recambio plasmático terapéutico.^{37,38}

Otros autores también han informado la utilidad del sistema de puntuación PLASMIC en el abordaje diagnóstico de pacientes con microangiopatía trombótica mediante la creación de algoritmos enfocados al diagnóstico de microangiopatías trombóticas primarias.³⁹

A través de la Universidad de Alabama en Birmingham, este sistema de puntuación PLASMIC ha logrado ser reproducido y con mejor desempeño en una cohorte de validación externa, ya que la proporción de pacientes con deficiencia severa de ADAMTS13 fue mucho mayor (47%) que los que no la tenían, lo cual le da mayor fortaleza.⁴⁰ A pesar del buen desempeño de la puntuación PLASMIC, pueden influir en ella factores como la edad, ya que los adultos mayores pueden tener concentraciones de creatinina o plaquetas mayores que la población más joven. En un estudio de la Universidad Johns Hopkins, donde se analizaron 132 pacientes con grupos de edad de 18 a 39 años *versus* el grupo de pacientes mayores de 60 años, la sensibilidad cayó del 91.4 al 76.9%.⁴¹

En Italia también se realizó una cohorte de 2012 a 2017 en pacientes con sospecha de microangiopatía mediante la utilización de la puntuación PLASMIC. Se observó alto rendimiento diagnóstico, ya que los pacientes con alto riesgo de

deficiencia severa mostraron un valor de ADAMTS13 menor al 10%, lo que confiere menor mortalidad a corto plazo en los pacientes y se beneficiaron de tratamiento a base de recambio plasmático y rituximab coadyuvante.⁴²

Se propuso la comparación de las escalas PLASMIC y PLASIC para evaluar la probabilidad de deficiencia de ADAMTS13 a través de un estudio de cohorte, ambas puntuaciones frente a la medición de la actividad de ADAMTS13 medida por ELISA. La puntuación PLASIC requiere una variable menos que la PLASMIC; sin embargo, mostraron resultados similares en microangiopatías trombóticas secundarias.⁴³

Otro estudio evaluó la utilidad costo-efectiva de usar la herramienta del índice PLASMIC para estratificar el riesgo en púrpura trombocitopénica trombótica inmunitaria, en el que se evaluaron dos grupos, uno con acceso a la medición de ADAMTS13 y otro grupo que requería aprobación por el servicio de transfusiones para la medición de ADAMTS13.⁴⁴ Se demostró que implementar el índice PLASMIC, aun contando con la disponibilidad del estudio, puede ahorrar costos hasta del 27% (basado en el costo de medición de ADAMTS13 actividad o anticuerpo inhibidor, recursos humanos y materiales para terapia de recambio plasmático e interconsultas a subespecialidades).⁴⁴ De manera interesante, todos los pacientes con riesgo alto por PLASMIC (6-7 puntos) recibieron terapia con recambio plasmático, mientras que el 30% de los pacientes con riesgo intermedio o bajo recibieron una terapia empírica de recambio plasmático. Por esto, se ha recomendado la guía terapéutica con base en el puntaje de PLASMIC, de manera que 5 puntos recomiendan inicio empírico de recambio plasmático a discreción del médico tratante mientras se obtienen resultados de ADAMTS13 y, en caso de alto riesgo, todos los pacientes deben tratarse con recambio plasmático empírico; por otro lado, los puntajes de bajo riesgo deben abordarse para encontrar causas

secundarias de microangiopatía trombótica y diferir dicha terapia.⁴⁴

Existen otros sistemas de puntuaciones, como la puntuación de Bentley con un 44.4% de sensibilidad y especificidad del 94.3%, valor predictivo positivo del 80% y valor predictivo negativo del 76.7%; sin embargo, requiere algunos parámetros de laboratorio no siempre disponibles, por lo que la puntuación PLASMIC resulta más accesible.⁴⁵

CONCLUSIONES

Aunque el pronóstico de la púrpura trombocitopénica trombótica ha mejorado en los últimos años, aún se reconoce como una emergencia hematológica por la alta mortalidad que implica el retraso terapéutico.

Gracias al desarrollo de técnicas moleculares, se conoce ahora el sustento fisiopatológico de esta enfermedad y la importancia de la medición de la actividad de ADAMTS13 mediante distintos métodos reportados, así como la medición de su anticuerpo inhibidor de tipo IgG. Lamentablemente, debido a su alto costo, ha sido difícil su estandarización y aplicación en la práctica clínica.

A través del tiempo, se han desarrollado diferentes sistemas de puntuación para la toma de decisiones clínicas de manera rápida y eficaz, entre ellos destaca el índice PLASMIC, gracias a su utilidad diagnóstica y de pronóstico reflejada en múltiples estudios internacionales; se ha convertido en el modelo estándar de predicción de deficiencia de ADAMTS13 para guiar el diagnóstico de la púrpura trombocitopénica trombótica, ya que es una escala costo-efectiva, guía de manera adecuada la intervención terapéutica a realizar, así como la necesidad de abordar otras causas de microangiopatía trombótica secundaria y diferir la terapia de recambio plasmático terapéutico.

REFERENCIAS

1. Zheng XL, Vesely SK, Cataland SR, Coppo P, Geldziler B, Iorio A, Matsumoto M, Mustafa RA, Pai M, Rock G, Russell L, Tarawneh R, Valdes J, Peyvandi F. ISTH guidelines for the diagnosis of thrombotic thrombocytopenic purpura. *J Thromb Haemost* 2020; 18 (10): 2486-2495. doi: 10.1111/jth.15006.
2. Moschcowitz E. Hyaline thrombosis of the terminal arterioles and capillaries: a hitherto undescribed disease. *Proc N Pathol Soc* 1924; 24: 21-24.
3. Sukumar S, Lämmle B, Cataland SR. Thrombotic thrombocytopenic purpura: pathophysiology, diagnosis, and management. *J Clin Med* 2021; 10 (3): 536. doi: 10.3390/jcm10030536.
4. Moake JL, Rudy CK, Troll JH, Weinstein MJ, et al. Unusually large plasma factor VIII: von Willebrand factor multimers in chronic relapsing thrombotic thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med* 1982; 307 (23): 1432-1435. doi: 10.1056/NEJM198212023072306.
5. Furlan M, Robles R, Lämmle B. Partial purification and characterization of a protease from human plasma cleaving von Willebrand factor to fragments produced by in vivo proteolysis. *Blood* 1996; 87 (10): 4223-4234.
6. Joly BS, Coppo P, Veyradier A. Thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood* 2017; 129 (21): 2836-2846. doi: 10.1182/blood-2016-10-709857.
7. Levy GG, Nichols WC, Lian EC, Foroud T, et al. Mutations in a member of the ADAMTS gene family cause thrombotic thrombocytopenic purpura. *Nature* 2001; 413 (6855): 488-494. doi: 10.1038/35097008.
8. Joly B, Stepanian A, Hajage D, Thouzeau S, et al. Evaluation of a chromogenic commercial assay using VWF-73 peptide for ADAMTS13 activity measurement. *Thromb Res* 2014; 134: 1074-1080. doi: 10.1016/j.thromres.2014.09.006.
9. Alvarez-Larrán A, del Río-Garma J, Pujol M, de la Rubia J, Hernández-Jodra M, Borrell M, et al. Newly diagnosed versus relapsed idiopathic thrombotic thrombocytopenic purpura: A comparison of presenting clinical characteristics and response to treatment. *Ann Hematol* 2009; 88: 973-8. doi: 10.1007/s00277-009-0707-9.
10. Mariotte E, Azoulay E, Galicier L, Rondeau E, et al; French Reference Center for Thrombotic Microangiopathies. Epidemiology and pathophysiology of adulthood-onset thrombotic microangiopathy with severe ADAMTS13 deficiency (thrombotic thrombocytopenic purpura): a cross-sectional analysis of the French national registry for thrombotic microangiopathy. *Lancet Haematol* 2016; 3 (5): e237-e245. doi: 10.1016/S2352-3026(16)30018-7.
11. Blombery P, Kivivali L, Pepperell D, McQuilten Z, et al; TTP registry steering committee. Diagnosis and management of thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP) in Australia: findings from the first 5 years of the Australian TTP/thrombotic microangiopathy registry. *Intern Med J* 2016; 46 (1): 71-79. doi: 10.1111/imj.12935.

12. Hanna RM, Henriksen K, Kalantar-Zadeh K, Ferrey A, Burwick R, Jhaveri KD. Thrombotic microangiopathy syndromes-common ground and distinct frontiers. *Adv Chronic Kidney Dis* 2022; 29 (2): 149-160. doi: 10.1053/j.ackd.2021.11.006.
13. Scully M, Cataland S, Coppo P, de la Rubia J, Friedman KD, Kremer Hovinga J, Lammler B, Matsumoto M, Pavenski K, Sadler E, Sarode R, Wu H; International Working Group for Thrombotic Thrombocytopenic P. Consensus on the standardization of terminology in thrombotic thrombocytopenic purpura and related thrombotic microangiopathies. *J Thromb Haemost* 2016; 15: 312-22. doi: 10.1111/jth.13571.
14. Sadler JE. What's new in the diagnosis and pathophysiology of thrombotic thrombocytopenic purpura. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2015; 2015: 631-636. doi: 10.1182/asheducation-2015.1.631.
15. Saha M, McDaniel JK, Zheng XL. Thrombotic thrombocytopenic purpura: pathogenesis, diagnosis and potential novel therapeutics. *J Thromb Haemost* 2017; 15 (10): 1889-1900. doi: 10.1111/jth.13764.
16. Kessler CS, Khan BA, Lai-Miller K. Thrombotic thrombocytopenic purpura: A hematological emergency. *J Emerg Med* 2012; 43: 538-44. doi: 10.1016/j.jemermed.2012.01.027.
17. Scully M, Hunt BJ, Benjamin S, Liesner R, Rose P, Peyvandi F, et al. Guidelines on the diagnosis and management of thrombotic thrombocytopenic purpura and other thrombotic microangiopathies. *Br J Haematol* 2012; 158: 323-35. doi: 10.1111/j.1365-2141.2012.09167.x.
18. Rogers HJ, Allen C, Lichtin AE. Thrombotic thrombocytopenic purpura: The role of ADAMTS13. *Cleve Clin J Med* 2016; 83 (8): 597-603.
19. Zheng XL, Kaufman RM, Goodnough LT, Sadler JE. Effect of plasma exchange on plasma ADAMTS13 metalloprotease activity, inhibitor level, and clinical outcome in patients with idiopathic and nonidiopathic thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood* 2004; 103 (11): 4043-4049. doi: 10.1182/blood-2003-11-4035.
20. Barrows BD, Teruya J. Use of the ADAMTS13 activity assay improved the accuracy and efficiency of the diagnosis and treatment of suspected acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. *Arch Pathol Lab Med* 2014; 138: 546-9. doi: 10.5858/arpa.2013-0170-OA.
21. Bendapudi PK, Li A, Hamdan A, Uhl L, et al. Impact of severe ADAMTS13 deficiency on clinical presentation and outcomes in patients with thrombotic microangiopathies: the experience of the Harvard TAM Research Collaborative. *Br J Haematol* 2015; 171 (5): 836-44. doi: 10.1111/bjh.13658.
22. Shah N, Rutherford C, Matevosyan K, Shen YM, Sarode R. Role of ADAMTS13 in the management of thrombotic microangiopathies including thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP). *Br J Haematol* 2013; 163 (4): 514-9. doi: 10.1111/bjh.12569.
23. Contreras E, de la Rubia J, Del Río-Garma J, Diaz-Ricart M, et al. Diagnostic and therapeutic guidelines of thrombotic microangiopathies of the Spanish Apheresis Group. *Med Clin (Barc)* 2015; 144 (7): 331.e1-331.e13. doi: 10.1016/j.medcli.2014.09.013.
24. Zhou Z, Nguyen TC, Guchhait P, Dong JF. Von Willebrand factor, ADAMTS-13, and thrombotic thrombocytopenic purpura. *Semin Thromb Hemost* 2010; 36 (1): 71-81. <https://doi.org/10.1182/blood-2008-02-078170>.
25. Kostousov V, Fehr J, Bombeli T. Novel semi-automated, 60-min assay to determine von Willebrand factor cleaving activity of ADAMTS13. *Thromb Res* 2006; 118 (6): 723-31. doi: 10.1016/j.thromres.2005.12.006.
26. Jin M, Cataland S, Bissell M, Wu HM. A rapid test for de diagnosis of thrombotic thrombocytopenic purpura using surface enhanced laser desorption/ionization time-of-flight (SELDI-TOF)-mass spectrometry. *J Thromb Haemost* 2006; 4 (2): 333-8. doi: 10.1111/j.1538-7836.2006.01758.x.
27. Groot E, Hulstein JJ, Rison CN, de Groot PG, Fijnheer R. FRETs-VWF73: a rapid and predictive tool for thrombotic thrombocytopenic purpura. *J Thromb Haemost* 2006; 4: 698-699. doi: 10.1111/j.1538-7836.2005.01767.x.
28. Franchini M, Mannucci PM. Advantages and limits of ADAMTS13 testing in thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood Transfus* 2008; 6: 127-135. doi: 10.2450/2008.0056-07.
29. George JN, Nester CM. Syndromes of thrombotic microangiopathy. *N Engl J Med* 2014; 371: 654-66. DOI: 10.1056/NEJMra1312353.
30. Hovinga JA, Vesely SK, Terrell DR, Lammler B, George JN. Survival and relapse in patients with thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood* 2010; 115: 1500-1511. doi: 10.1182/blood-2009-09-243790.
31. Rose M, Eldor A. High incidence of relapses in thrombotic thrombocytopenic purpura: clinical study of 38 patients. *Am J Med* 1987; 83 (3): 437-44. doi: 10.1016/0002-9343(87)90753-4.
32. Wyllie BF, Garg AX, Macnab J, Rock GA, Clark WF, Canadian Apheresis Group. Thrombotic thrombocytopenic purpura/haemolytic uraemic syndrome: a new index predicting response to plasma exchange. *Br J Haematol* 2006; 132 (2): 204-9. doi: 10.1111/j.1365-2141.2005.05857.x.
33. Benhamou Y, Assie C, Boelle PY, Buffet M, et al. Development and validation of a predictive model for death in acquired severe ADAMTS13 deficiency-associated idiopathic thrombotic thrombocytopenic purpura: the French TMA Reference Center experience. *Haematologica* 2012; 97: 1181-1186. doi: 10.3324/haematol.2011.049676.
34. Coppo P, Schwarzinger M, Buffet M, Wynckel A, Clabault K, et al. Predictive features of severe acquired ADAMTS13 deficiency in idiopathic thrombotic microangiopathies: The French TMA Reference Center Experience. *PLoS One* 2010; 5 (4): e10208. doi: 10.1371/journal.pone.0010208.
35. Bendapudi PK, Makar RS. An algorithmic approach to the diagnosis and management of the thrombotic microangiopathies. *Am J Clin Pathol* 2016; 145 (2): 152-4. <https://doi.org/10.1093/ajcp/aqw003>.

36. Bendapudi PK, Hurwitz S, Fry A, Marques MB, et al. Derivation and external validation of the PLASMIC score for rapid assessment of adults with thrombotic microangiopathies: a cohort study. *Lancet Haematol* 2017; 4: e157-e164. doi: 10.1016/S2352-3026(17)30026-1.
37. Bendapudi PK, Li A, Hamdan A, Fry A, et al. Derivation and prospective validation of a predictive score for the rapid diagnosis of thrombotic thrombocytopenic purpura: the PLASMIC score. *Blood* 2014; 124: 231. <https://doi.org/10.1182/blood.V124.21.231.231>.
38. Paydary K, Banwell E, Tong J, Chen Y, Cuker A. Diagnostic accuracy of the PLASMIC score in patients with suspected thrombotic thrombocytopenic purpura: A systematic review and meta-analysis. *Transfusion* 2020; 60 (9): 2047-2057. <https://doi.org/10.1111/trf.15954>.
39. Williams LA, Marques MB. Pathology consultation on the diagnosis and of treatment of thrombotic microangiopathies (TMAs). *Am J Clin Pathol* 2016; 145 (2): 158-65. doi: 10.1093/ajcp/aqv086.
40. Li A, Khalighi PR, Wu Q, Garcia DA. External validation of the PLASMIC score: a clinical prediction tool for thrombotic thrombocytopenic purpura diagnosis and treatment. *J Thromb Haemost* 2018; 16: 164-9. doi: 10.1111/jth.13882.
41. Liu A, Dhaliwal N, Upreti H, Kasmani J, Dane K, Moliterno A, Braunstein E, Brodsky R, Chaturvedi S. Reduced sensitivity of PLASMIC and French scores for the diagnosis of thrombotic thrombocytopenic purpura in older individuals. *Transfusion* 2021; 61 (1). <https://doi.org/10.1111/trf.16188>.
42. Tiscia GL, Ostuni A, Cascavilla N, Cappucci F, et al. Validation of PLASMIC score and follow-up data in a cohort of patients with suspected microangiopathies from Southern Italy. *J Thromb Thrombolysis* 2018; 46: 174-179. doi: 10.1007/s11239-018-1674-6.
43. Gavriilaki E, Koravou E, Chatziconstantinou T, Kalpadakis C, et al. Plasmic and plasiv are excellent predictors of severe ADAMTS13 deficiency in thrombotic microangiopathy patients without secondary causes. *Blood* 2019; 134 (1): 4913. <https://doi.org/10.1182/blood-2019-125343>.
44. Upadhyay VA, Geisler BP, Sun L, Uhl L, et al. Utilizing a PLASMIC score- based approach in the management of suspected immune thrombotic thrombocytopenic purpura: a cost minimization analysis within the Harvard TMA Research Collaborative. *Br J Haematol* 2019; 186: 490-498. doi: 10.1111/bjh.15932.
45. Coelho DP, Marques BA, Roque A, Carda JP, Martinho P, Fidalgo T, Ribeiro ML. Comparative analysis of clinical prediction scores in acquired thrombotic thrombocytopenic purpura: The superiority of plasmic score. *Blood* 2020; 136 (Supplement 1). <https://doi.org/10.1182/blood-2020-143159>.

https://doi.org/10.24245/rev_hematol.v24i2.8871

Manejo del sangrado en pacientes con terapia anticoagulante

Management of bleeding in patients with anticoagulant therapy.

Jesús Manuel Ramírez Acuña,¹ Diana Alonso Gálvez,¹ Aimee Amairani Coronado Rosales,¹ Franía Norzagaray Orduño,¹ Aníbal Sánchez Soltero,¹ Marlene Imelda Martínez Vivanco,¹ Jackeline Anaya Casillas,¹ María Fernanda Arguelles Espinosa,¹ Gerardo García Magaña,¹ Diana Paulina Ramírez Acuña,⁴ Lluvia Sugey Sosa Quintero,² José Antonio Osuna Díaz,² César Borjas Gutiérrez³

Resumen

La terapia anticoagulante, que incluye a los antagonistas de la vitamina K, inhibidores directos del factor X activado, así como a la heparina, se asocian con diferentes tasas de hemorragia mayor. El aumento en la prescripción de dichos fármacos implica la necesidad de conocimiento del manejo de la hemorragia asociada con la anticoagulación en distintos escenarios clínicos, así como el conocimiento de las indicaciones, contraindicaciones, puntos a revisar en el seguimiento, escalas y el manejo específico acorde con el tipo de anticoagulante administrado. El propósito de este artículo es revisar las escalas de riesgo hemorrágico, manejo de la hemorragia asociada con anticoagulación, seguimiento, transición de terapia anticoagulante y el momento ideal para el reinicio de la anticoagulación; se realiza una revisión del manejo de sangrado en pacientes anticoagulados.

PALABRAS CLAVE: Terapia anticoagulante; antagonistas de la vitamina K; inhibidores directos del factor X activado; heparina; hemorragia.

Abstract

Anticoagulant therapy, which includes vitamin K antagonists, direct acting oral anti-coagulants, as well as heparin, are associated with distinct major hemorrhage rates. As these drugs are increasingly prescribed, they imply an increased acknowledgment among different medical specialties in the management of different clinical scenarios, indications, contraindications, risk factor associated to bleeding, bleeding and thrombosis risk scores, follow up, transition, as well as the management of anticoagulant associated bleeding, and lastly the ideal moment to restart anticoagulation. Here we present a comprehensive review about management of bleeding in anticoagulated patients.

KEYWORDS: Anticoagulant therapy; Vitamin K antagonists; Direct acting oral anticoagulants; Heparin; Hemorrhage.

¹ Residente de Hematología.

² Médico adscrito al servicio de Hematología.

³ Médico adscrito al servicio de Hematología y profesor titular de la especialidad en Hematología.

Departamento de Hematología, Unidad Médica de Alta Especialidad Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional de Occidente, Guadalajara, Jalisco, México.

⁴ Estudiante de licenciatura en Médico Cirujano. Instituto de Ciencias Biológicas, Universidad Autónoma de Guadalajara, Guadalajara, Jalisco, México.

Recibido: julio 2023

Aceptado: septiembre 2023

Correspondencia

Jesús Manuel Ramírez Acuña

jesusm.ra94@gmail.com

César Borjas Gutiérrez

medinhemato@hotmail.com

Este artículo debe citarse como:

Ramírez-Acuña JM, Alonso-Gálvez D, Coronado-Rosales AA, Norzagaray-Orduño F, Sánchez-Soltero A, Martínez-Vivanco MI, Anaya-Casillas J, Arguelles-Espinosa MF, García-Magaña G, Ramírez-Acuña DP, Sosa-Quintero LS, Osuna-Díaz JA, Borjas-Gutiérrez C. Manejo del sangrado en pacientes con terapia anticoagulante. Hematol Mex 2023; 24 (2): 89-100.

ANTECEDENTES

La terapia anticoagulante es imprescindible en distintos escenarios clínicos por su efecto benéfico antitrombótico arterial y venoso; sin embargo, éste siempre lleva implícito un aumento en el riesgo hemorrágico. Se ha informado que hasta el 2% de la población general en Estados Unidos y Europa recibe terapia anticoagulante, la cual muestra una tasa anual de hemorragia mayor asociada con anticoagulación entre el 1.5 y el 3.5%.¹ La **Figura 1** describe los distintos sitios de acción de los agentes anticoagulantes disponibles. Además, el sangrado no se atribuye únicamente a la terapia *per se*, misma que varía de acuerdo con la indicación médica (fibrilación auricular, enfermedad tromboembólica venosa, prótesis valvular cardiaca), sino también con otros factores, como las características del paciente (edad, sexo, comórbidos), las

interacciones con otros medicamentos (glucocorticoides, AINES, antiplaquetarios), así como el apego al tratamiento.¹

El riesgo más temido de la terapia anticoagulante es la hemorragia, de manera que el sangrado en sitios críticos y que pone en peligro la vida es la principal indicación para la suspensión de la terapia y reversión de ésta. La *International Society on Thrombosis and Haemostasis* (ISTH) define a la hemorragia mayor como una hemorragia fatal o sintomática en un órgano o área crítica (intracraneal, intraespinal, intraocular, retroperitoneal, intraarticular, pericardio o intramuscular con síndrome compartimental) o hemorragia que causa un descenso en la concentración de hemoglobina de 2 g/dL o más, lo que conduce a la necesidad de transfusión de dos o más unidades de sangre total o concentrados eritrocitarios.^{2,3}

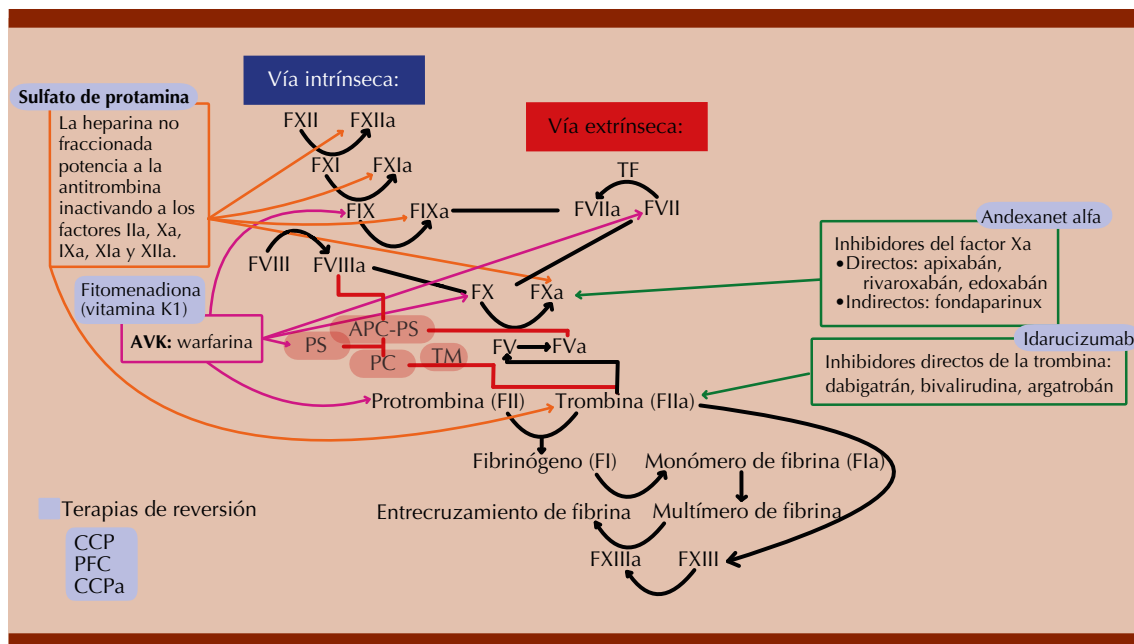


Figura 1. Modelo de la hemostasia en el que se muestra el mecanismo de acción de la terapia anticoagulante, así como sus agentes de reversión específicos. Antagonistas de vitamina K y su reducción de factores dependientes de vitamina K no activados en ambas vías extrínseca e intrínseca, así como descenso en proteínas anticoagulantes proteína C y S. Antagonistas directos del factor X activado y el inhibidor directo de trombina dabigatrán.

IDENTIFICACIÓN DE PACIENTES ANTICOAGULADOS CON ALTO RIESGO DE SANGRADO

Antes de iniciar con la anticoagulación y durante la misma es importante determinar el riesgo trombótico y hemorrágico de cada paciente, de manera que pueda identificarse el grupo de pacientes con mayor riesgo de sangrado. Para tal fin se han desarrollado distintas escalas de medición que determinan el riesgo de hemorragia y trombosis; sin embargo, en dichas escalas existe sobreposición de algunas variables analizadas entre las escalas de riesgo trombótico y hemorrágico. **Cuadro 1**

Con base en lo anterior, se han desarrollado escalas de puntuación para determinar el riesgo de hemorragia, como: HAS-BLED, HEMORR2HAGES, ATRIA, ORBIT y ABC-bleeding, mismas que fueron derivadas y validadas en población de pacientes con fibrilación auricular. Las variables analizadas en estas escalas incluyen variables clínicas, mismas que por su disponibilidad sean fácilmente evaluables. Otros sistemas de puntuación están sustentados en biomarcadores cuya disposición y determinación resultan complejas y, por tanto, su aplicabilidad es poco viable en muchos centros hospitalarios.

La escala HAS-BLED ha mostrado mayor utilidad clínica, esto se ha demostrado por su

C-estadística que es mayor a la de otras escalas de riesgo hemorrágico.⁴ La escala HAS-BLED se validó en población de pacientes con fibrilación auricular, con o sin terapia antitrombótica, con la finalidad de predecir la hemorragia intracraneal (ICH). Se obtuvo a partir de una cohorte de 5533 pacientes en 35 países miembros de la *European Society of Cardiology* (ESC).⁵ Estima el riesgo de hemorragia mayor en un año; de esta forma, dependiendo de la puntuación obtenida se ha definido como riesgo bajo una puntuación de 0, lo que proporciona un riesgo del 0.8% anual de hemorragia; como riesgo intermedio más de un punto, que representa un 1.6% anual y riesgo alto con más de 3 puntos que implica un riesgo del 6.5% anual. Ante tres o más puntos se requiere un seguimiento estrecho y no es razón para evitar la anticoagulación, se sugiere considerar un agente con menor riesgo de sangrado.⁵

La escala HAS-BLED se recomienda durante el tratamiento con antagonistas de la vitamina K (AVK) y en la prevención de enfermedad trombótica en distintas guías.^{5,6,7}

FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS CON EL TIPO DE ANTICOAGULANTE

El riesgo de hemorragia secundaria a la anticoagulación varía de acuerdo con el tipo de anticoagulante administrado, lo que puede estar en relación con el apego al tratamiento,

Cuadro 1. Sobreposición de elementos en escalas para riesgo trombótico y hemorrágico. La edad, hipertensión y el antecedente de eventos isquémicos/trombóticos implica mayor riesgo hemorrágico y trombótico

CHA2DS2-VASc	HAS-BLED
<ul style="list-style-type: none"> • Disfunción del ventrículo izquierdo o insuficiencia cardiaca congestiva • Hipertensión arterial sistémica • Edad mayor de 75 • Diabetes mellitus tipo 2 • Accidente cerebrovascular, accidente isquémico transitorio, tromboembolismo venoso • Edad 65-74 años • Femenino 	<ul style="list-style-type: none"> • Hipertensión arterial sistémica (PAS > 160 mmHg) • Función renal o hepática alterada • Accidente cerebrovascular • Antecedente o predisposición a sangrado • INR lábil (antagonistas de la vitamina K) • Edad mayor a 65 años y frágil • Fármacos antiplaquetarios • Alcoholismo

Tomado de la referencia 3.

interacciones propias del fármaco con otros medicamentos y alimentos, con la variabilidad en la farmacocinética individual y, de manera importante, con la falta de control por parte del médico tratante para mantener la anticoagulación en rango terapéutico; esta situación vuelve prioritaria la creación de clínicas de hemostasia en los centros hospitalarios que atienden pacientes con consumo crónico de dichos fármacos. Históricamente los antagonistas de vitamina K son los que más se han asociado con eventos hemorrágicos debido a la labilidad del INR, vigilancia inadecuada, interacción con fármacos y alimentos, etc. Los anticoagulantes inhibidores directos del factor Xa (DOAC) se han reportado más seguros con tasas menores de sangrado respecto a los AVK, con la ventaja de no requerir vigilancia del INR y con mayor apego terapéutico, aun así, se ha informado mayor frecuencia de hemorragia gastrointestinal vs antagonistas de la vitamina K: 0.8-3.2 vs 1-2.2%.⁸ En cuanto a la heparina, se ha informado que hay factores de riesgo que favorecen el sangrado, como es la edad mayor de 60 años, el sexo femenino, vigilancia inadecuada con TTPa y errores en su administración. Otros factores de riesgo que en general se asocian con la aparición de sangrado con la administración de anticoagulantes incluyen la edad, hemofilia, hepatopatía, úlceras gastrointestinales, aneurismas y cirugía mayor, entre otros.⁸

Medidas para reducción del riesgo de hemorragia

Durante la terapia anticoagulante deben identificarse factores de riesgo modificables y no modificables de sangrado, lo más importante es el control de los factores modificables en cada consulta médica. Entre los factores de riesgo modificables está el control y manejo de la hipertensión arterial sistémica, la identificación y manejo de citopenias, como la anemia y la trombocitopenia. En este último caso es recomendable, de manera general, mantener una cifra de plaquetas mayor de 50,000 mm³ para

proporcionar la anticoagulación a dosis plenas y, en caso de trombosis asociada con cáncer y trombocitopenia mayor de 25,000 mm³, se proporcionará a dosis intermedias. De igual manera, es importante la vigilancia del INR de manera periódica y su mantenimiento en rango terapéutico de acuerdo con la indicación clínica, suspender el consumo de alcohol y la administración juiciosa de medicamentos que aumenten el riesgo de sangrado, como AINEs, agentes antiplaquetarios o glucocorticoides y, por último el tratamiento de la predisposición orgánica al riesgo de hemorragia (úlceras gástricas, optimización de la función renal y hepática).⁵ Los factores de riesgo no modificables incluyen la edad mayor de 65 años, coexistencia de cáncer, enfermedad vascular cerebral previa, diabetes y el antecedente de sangrado.⁵

MANEJO DE LA HEMORRAGIA EN EL PACIENTE CON ANTICOAGULACIÓN

Una vez que sobreviene una hemorragia clasificada como mayor de acuerdo con los criterios de la ISTH, ésta debe manejarse como una emergencia médica, por lo que se ha propuesto seguir una serie de pasos de manera protocolizada a fin de revertir la hemorragia y la terapia anticoagulante, esto incluye un paquete de 7 elementos que a continuación se mencionan:¹

1. Suspensión del agente anticoagulante (AVK, DOAC, heparinas).
2. Reemplazo de fluidos con fin de dar soporte cardiovascular y renal.
3. Estudios de laboratorio: biometría hemática, creatinina, TP, TTPa, concentraciones de DOAC en el caso que se cuente con este recurso.
4. Terapia de soporte transfusional de acuerdo con requerimiento: concentrado eritrocitario, concentrados plaquetarios, plasma fresco congelado.

5. Hemostasia local: endoscopia terapéutica, radiointervención, cirugía.
6. Manejo de los factores de riesgo modificables de sangrado: control de la hipertensión arterial sistémica, suspensión del etilismo, manejo de la lesión renal aguda, corrección de la trombocitopenia, suspensión de otros medicamentos asociados con sangrado.
7. En caso de hemorragia asociada con DOAC: idealmente será importante determinar las concentraciones en suero del medicamento administrado y aplicar el agente de reversión (idarucizumab, andexanet alfa o 4F-PCC) en caso de que el centro hospitalario cuente con el recurso. Si la hemorragia es asociada con la administración de AVK: realizar medición de INR, administración de vitamina K, administración de concentrado de complejo protrombínico o, en caso de no disponer de él, plasma fresco congelado.

Manejo de la hemorragia asociada con antagonistas de la vitamina K

La hemorragia mayor asociada con la anticoagulación se ha visto con mayor frecuencia en pacientes que reciben antagonistas de la vitamina K (AVK), debido a la variabilidad individual de cada paciente (sexo, edad, hepatopatía, factores dietéticos, vigilancia inadecuada), por lo que existe mayor riesgo de sobreanticoagulación en este grupo de pacientes.⁹ El mecanismo de acción de los antagonistas de vitamina K incluye la inhibición de la vitamina K epóxido reductasa y la consecuente gamma carboxilación de los factores vitamina K dependientes no activados II, VII, IX, X, proteína C y proteína S.⁹ Los AVK son la terapia estándar en pacientes con válvulas cardíacas protésicas, insuficiencia renal y con base en las recomendaciones de las guías, aun en el tratamiento del síndrome de anticuerpos anti-

fosfolipídicos.⁹ La inhibición del factor VII, por su vida media corta, ocasiona la prolongación TP y con ello el INR, por tal motivo se utiliza este último como medida estandarizada para evaluar la anticoagulación en pacientes que se encuentran en terapia con AVK. Las indicaciones para iniciar con la terapia reversión son la hemorragia mayor, hemorragia que pone en riesgo la vida, cirugía urgente o procedimiento con alto riesgo de sangrado, como la punción lumbar.¹⁰

La terapia de reversión de elección incluye el concentrado de complejo protrombínico inactivado ya sea de 3 factores (II, IX, X, proteína C y S), o de 4 factores (II, VII, IX, X, proteína C y S). En caso de no contar con este último, está indicada la administración de plasma fresco congelado como primera línea ante la no disponibilidad de crioprecipitados.¹¹ La dosis de crioprecipitados y plasma fresco congelado se calcula con base en el INR inicial.¹¹ **Cuadro 2**

Además de la suspensión del AVK y de la administración de crioprecipitados o plasma fresco congelado, está indicada la administración de vitamina K como antídoto tradicional (fitonadiona vitamina K1), su acción es lenta y su efecto varía entre 4 y 36 horas; la administración intravenosa tiene un efecto más rápido; sin embargo, puede haber anafilaxia como efecto secundario (3/10,000) y está asociada con la infusión.¹² En el marco de hemorragia mayor asociada con

Cuadro 2. Dosis de concentrado complejo protrombínico o plasma fresco congelado en pacientes con hemorragia mayor

INR de entrada	Dosis 4F-PCC (U/kg)	Dosis plasma fresco congelado (mL/kg)
2-4	25	10
4-6	35	12
> 6	50	15
Dosis máxima < 5000 UI de 4F-PCC o < 15,000 mL PFC		

Tomado de la referencia 1.

AVK se prefiere la administración intravenosa que la oral, subcutánea o intramuscular a dosis de 10 mg vía IV en infusión no mayor a 1 mg/minuto.¹²

Un estudio de fase IIIb, multicéntrico, abierto, de no inferioridad, comparó los crioprecipitados vs plasma fresco congelado en hemorragia que pone en riesgo la vida durante terapia con AVK en pacientes no quirúrgicos distribuidos al azar para recibir 4F-PCC o plasma. El desenlace primario incluyó la eficacia hemostática a 24 horas desde el inicio de la infusión y la corrección de INR < 1.3 a los 30 minutos del término de infusión. Se encontró una corrección más rápida de INR en los pacientes que recibieron crioprecipitados en los que además fue evidente el menor volumen infundido, así como de menos tiempo para administración del crioprecipitado, ya que no requiere un proceso de descongelación previo. No se encontraron diferencias en el requerimiento transfusional y los eventos adversos trombóticos similares no mostraron diferencias significativas: 4 (3.9) vs 3 (2.8).¹³

Manejo de la hemorragia asociada con inhibidores directos del factor Xa

El advenimiento de los nuevos anticoagulantes orales dirigidos contra el factor Xa y la inhibición directa de la trombina ha traído consigo la aprobación de agentes que revierten específicamente a cada uno de ellos. En el caso de los inhibidores directos de la trombina, como el dabigatrán, está el idarucizumab, agente de reversión aprobado en 2015.¹⁴ El idarucizumab es un fragmento de anticuerpo monoclonal humanizado que genera una unión irreversible con la trombina libre y la unida a dabigatrán en pocos minutos, la dosis que se recomienda es fija y se administra por vía intravenosa en 2 bolos de 2.5 gramos cada uno con un intervalo no mayor a 15 minutos. A diferencia de otros anticoagulantes, el dabigatrán puede ser removido por diálisis.¹⁴

El idarucizumab como agente de reversión de dabigatrán se evaluó en el estudio RE-VERSE AD (estudio multicéntrico, prospectivo, abierto), que incluyó 503 pacientes con 2 grupos de estudio: 301 con hemorragia incontrolable (grupo A) y 202 con procedimiento urgente (grupo B). El desenlace primario fue el porcentaje de reversión a las 4 horas de administración basado en el tiempo de trombina diluido o tiempo de coagulación de *ecarina*, y el desenlace secundario fue la restauración de la hemostasia.¹⁴ Entre los resultados, se encontró que la reversión de dabigatrán fue del 100% (IC95%: 100-100) en ambos grupos; durante el seguimiento a 90 días ocurrió trombosis en el 6.3% del grupo A y en el 7.4% del grupo B. Cabe mencionar que la eficacia hemostática en el grupo A fue solo en 137 (45.5%) con hemorragia gastrointestinal y 98 pacientes (32.6%) con hemorragia intracraneal, con mediana de tiempo para alcanzar la hemostasia de 2.5 horas. En cuanto a la reversión para la realización de procedimiento urgente se informó una mediana de tiempo para la realización del procedimiento de 1.6 horas y la hemostasia periprocedimiento se alcanzó en un 93.4% de los pacientes.¹⁴

Los inhibidores directos del factor X activado (Xa) también han necesitado contar con un agente de reversión específico. El andexanet alfa es una proteína humana modificada recombinante del FXa con ausencia de actividad catalítica, se une con alta afinidad al sitio activo de los inhibidores Xa, HBPM y fondaparinux con una ratio 1:1 estequiométrico, y de esta forma revierte su efecto anticoagulante.¹⁵ La vida media es de una hora y la administración recomendada es un bolo de 400 u 800 mg, de acuerdo con el tipo de inhibidor Xa y tiempo desde la última dosis, seguido de una infusión para 1-2 horas. Los estudios que evaluaron la administración de andexanet alfa en el contexto de reversión de antagonistas directos del factor Xa de manera inicial fue el ANNEXA-A y ANNEXA-R, siendo posteriormente evaluado en

el contexto de reversión en hemorragia mayor secundaria a inhibidores directos del factor Xa con el estudio ANNEXA-4.¹⁵

ANNEXA-A y ANNEXA-R fue un estudio con distribución al azar, multicéntrico, doble ciego, controlado con placebo para la evaluación de andexanet para revertir anticoagulación con rivaroxabán (ANNEXA-R) o apixabán (ANNEXA-A).¹⁶

Se incluyeron voluntarios sanos entre 50 y 75 años a quienes se les administraron 5 mg de apixabán cada 12 horas o 20 mg de rivaroxabán al día durante 4 días consecutivos y luego de 5 días recibieron andexanet como bolo único o un bolo seguido de infusión para 2 horas. Como desenlace primario se evaluó el promedio de cambio en actividad anti-Xa. No se reportaron eventos tromboticos o adversos graves. Asimismo, en ese estudio se reportó que hubo un efecto sostenido con la administración de bolo seguido de infusión.¹⁶

ANNEXA-4 fue un estudio multicéntrico, prospectivo, abierto, único, grupo fase 3b y 4 que evaluó la eficacia y seguridad de andexanet en 352 pacientes tratados con inhibidor del factor Xa con hemorragia mayor en las primeras 18 horas de administración.¹⁷ Como desenlace primario se evaluó el cambio del porcentaje de actividad anti-factor Xa con andexanet y el porcentaje de eficacia hemostática a las 12 horas del término de la infusión. En el grupo de apixabán se observó un 92% de reducción anti-Xa (IC95%: 91-93) y con rivaroxabán una reducción del 92% en la actividad anti-Xa (IC95%: 88-94), con hemostasia a las 12 horas del 82% en contexto de hemorragia mayor.¹⁷ En un seguimiento a 30 días se informó la muerte en un 14% y trombosis en el 10%, destacando que en dichos casos reportados se retrasó el reinicio de la anticoagulación oral.¹⁷ En el **Cuadro 3** se anexa la dosis de andexanet alfa de acuerdo con los distintos inhibidores de factor Xa.

Terapia de reversión no específica en inhibidores directos del factor Xa: CCP o CCPa

En caso de no contar con los agentes de reversión (idarucizumab o andexanet alfa), una opción es administrar el concentrado de complejo protrombínico como siguiente línea terapéutica con una dosis de 4F-CCP de 50 µg/kg IV (sin exceder las 5000 unidades).¹ La eficacia no se ha investigado en estudios con distribución al azar y los estudios observacionales con hemorragia mayor asociada con inhibidores directos del factor Xa (DOAC) sugieren que los concentrados de complejo protrombínico pueden ser eficaces para lograr hemostasia adecuada.¹ Un estudio observacional retrospectivo unicéntrico de 29 pacientes tratados con CCP logró hemostasia en pacientes tratados con rivaroxabán o apixabán en un 72.4%.¹

El **Cuadro 4** resume la información de los agentes de reversión que se sustentan en los ensayos clínicos, así como el manejo de reversión no específico con la administración de concentrados de complejo protrombínico no activado.

Cuadro 3. Dosis de andexanet alfa acorde con los distintos inhibidores del factor Xa en ANNEXA-4

Fármaco	Bolo IV (mg)	Infusión en 2 horas (mg)
Apixabán	400	480
Rivaroxabán, última dosis > 7 horas	400	480
Rivaroxabán, última dosis < 7 horas	800	960
Edoxabán	800	960
Enoxaparina	800	960
Fondaparinux	NA	NA

NA: no aplica.

Tomado de la referencia 15.

Cuadro 4. Agentes de reversión específicos y dosis para tratar hemorragia mayor

Inhibidores directos de trombina	Inhibidores del factor Xa
Terapia de reversión específica	Terapia de reversión específica
Iدارucizumab 5 g vía IV divididos en 2 bolos de 2.5 g, no más de 15 minutos entre dosis	Andexanet alfa bolo IV en 15-30 minutos, seguido de infusión para 2 horas <ul style="list-style-type: none"> • Última toma > 7 horas: bolo 400 mg, infusión 480 mg en 4 horas. • Última toma < 7 horas: bolo 800 mg, seguido de infusión de 960 mg en 4 horas (8 mg/min)
Terapia de reversión inespecífica	
<ul style="list-style-type: none"> • Concentrado de complejo protrombínico (PCC) 50 U/kg • 4F-PCC: 50 UI/kg • FEIBA (concentrado complejo protrombínico activado): 50 UI/kg; sin evidencia de beneficio adicional sobre crioprecipitados 	

Tomado de la referencia 1.

Hemorragia asociada con heparinas

Otra causa frecuente de hemorragia asociada con anticoagulación es la relacionada con heparina. La heparina, sobre todo en su forma no fraccionada que le confiere mayor peso molecular condicionado por la cadena de sacáridos más prolongada, interactúa con la antitrombina, así como con otros factores de la hemostasia (X, IX, VIII) de manera que aumenta el riesgo de sangrado. En la mayoría de los casos la suspensión de infusión es adecuada.¹⁸

El agente de reversión específico incluye el sulfato de protamina, la cual está reservada para casos de hemorragia mayor o que pone en riesgo la vida, su dosis es no mayor de 50 mg vía IV de administración lenta en 15 minutos. La dosis varía de acuerdo con el tiempo transcurrido entre la última administración de heparina, así como de la dosis administrada de ésta. En cuanto a la hemorragia asociada con heparina de bajo peso molecular, igualmente puede administrarse el sulfato de protamina con dosis ajustadas de acuerdo con el tiempo transcurrido desde la última administración y la dosis de enoxaparina administrada.¹⁸ A continuación se resume un esquema recomendado

para la reversión de la anticoagulación con las heparinas:

Enoxaparina

< 8 horas: 1 mg de protamina por cada mg de enoxaparina

8-12 horas: 0.5 mg de protamina por cada mg de enoxaparina

> 12 horas: la protamina no es benéfica

Heparina

< 30 min → 1 mg de protamina por cada 100 UI de heparina

30-60 min → 0.5-0.7 mg de protamina por cada 100 UI de heparina

60-120 min → 0.375-0.5 mg de protamina por cada 100 UI de heparina

2-6 horas → 0.25-0.375 mg de protamina por cada 100 UI de heparina con base en la cantidad de unidades administradas en las últimas 2 horas

REINICIO DE ANTICOAGULACIÓN TRAS HEMORRAGIA GASTROINTESTINAL

De acuerdo con la recomendación de las guías de manejo de pacientes con anticoagulación que han padecido hemorragia gastrointestinal asociada con la terapia anticoagulante, se mencionan a continuación las recomendaciones de la guía ACC (*American College of Cardiology*) 2017: en alto riesgo trombótico, la anticoagulación debe reiniciarse tan pronto como se logre la hemostasia a menos que haya hemorragia en sitio crítico, alto riesgo de sangrado o de muerte/discapacidad por sangrado, cirugía planeada o decisión del paciente;¹¹ ASGE (*American Society for Gastrointestinal Endoscopy*) 2016: debe reiniciar la terapia con antagonista de vitamina K, de 4 a 7 días después de la suspensión para minimizar el riesgo de embolismo;¹¹ ESGE (*European Society of Gastrointestinal Endoscopy*) 2015: reinicio de la anticoagulación 7 a 15 días luego del evento hemorrágico o más temprano si hay alto riesgo trombótico.¹¹

Un análisis sobre eventos tromboembólicos, hemorragia recurrente y mortalidad luego del reinicio de la anticoagulación debido a hemorragia gastrointestinal mostró reducción en la frecuencia de eventos tromboembólicos (OR 0.68, IC95% 0.52-0.88, $p < 0.004$, I₂ = 82%) con el reinicio de la anticoagulación y con aumento mínimo en la recurrencia de sangrado (OR 1.20, IC95% 0.97-1.48), $p = 0.10$, I₂ = 0), y una notoria reducción en la mortalidad general (OR 0.76, IC95% 0.66-0.88), $p = 0.0002$, I₂ = 87%), concluyendo en la recomendación de reiniciar tempranamente la anticoagulación en los pacientes que tuvieron hemorragia gastrointestinal ante alto riesgo de evento trombótico y reducción en la mortalidad general.¹⁹

REINICIO DE ANTICOAGULACIÓN TRAS HEMORRAGIA INTRACRANEAL

Una vez que se realiza el manejo de una hemorragia mayor asociada con la anticoagulación, un aspecto no tomado en cuenta frecuentemente y que debe decidirse con base en la evidencia y de manera individual es el momento ideal para reiniciar la anticoagulación, ya que no hacerlo implica mayor riesgo de mortalidad atribuida a eventos trombóticos. En el caso de la hemorragia intracraneal se estima que un 20% de los casos se relacionan con la anticoagulación, siendo éste el efecto adverso más temido en pacientes anticoagulados indistintamente del anticoagulante.³

La decisión del reinicio de la anticoagulación en pacientes con hemorragia intracraneal debe incluir el riesgo de isquemia cerebral *versus* el sangrado recurrente. La mayor parte de los estudios retrospectivos se han realizado en población con fibrilación auricular de origen no valvular, válvulas mecánicas o TEV.³ A manera de conclusión los distintos estudios retrospectivos sugieren una mediana de tiempo para el reinicio de la anticoagulación de 31 días.³ El riesgo de hemorragia intracraneal recurrente es mayor en pacientes que ya tienen una causa anatómica de base, como la angiopatía amiloide o una causa no corregida.³

Algunas guías como ESO (Guía de la *European Stroke Organisation*) de 2014 se postulan sin una recomendación firme de cómo y cuándo reiniciar la anticoagulación tras la hemorragia intracraneal, sugieren no iniciarla antes de 14 días y hasta 30 semanas; sin embargo, es necesario mencionar que son estudios observacionales y requieren mayor evidencia. La guía AHA/ASA de 2015 sugiere que el tiempo para reiniciar la anticoagulación después del evento hemorrágico en el sistema nervioso central es incierto y recomienda evitar la anticoagulación oral durante 4

semanas. Si está indicado, puede administrarse el ácido acetilsalicílico como monoterapia luego de algunos días de la hemorragia intracraneal, así como en pacientes que rechazan la anticoagulación a largo plazo. La guía ACC de 2012 para la terapia antitrombótica y trombolítica de evento vascular cerebral isquémico, en caso de antecedente de hemorragia intracraneal sintomática, se posiciona contra la anticoagulación oral a largo plazo como prevención.

Como conclusión, el beneficio de la terapia antitrombótica es mayor en pacientes con bajo riesgo de hemorragia intracraneal recurrente y alto riesgo (> 7% anual) de evento cardiaco tromboembólico (válvula mecánica o CHADS2 > 4 puntos).³

ELECCIÓN DE LA TERAPIA ANTICOAGULANTE PARA REINICIO

Cuando se requiere hacer una transición, la decisión sobre la elección del agente anticoagulante es una interrogante frecuente, sobre todo para decidir el cambio de anticoagulante oral. Se recomienda en pacientes con fibrilación auricular, alto riesgo trombotico y un evento de hemorragia intracraneal previo, la transición hacia un inhibidor directo del factor Xa de acuerdo con las recomendaciones de guías CHEST. De igual manera, en caso de hemorragia previa o asociada con antagonista de vitamina K, se sugiere la transición hacia un inhibidor directo del factor Xa. Una ventaja del reinicio con inhibidores directos del factor Xa es el tiempo de inicio más rápido del efecto anticoagulante con este grupo de fármacos que con el antagonista de vitamina K.³ En pacientes con válvula protésica mecánica, la evidencia aún sugiere que deben continuar la anticoagulación con antagonista de vitamina K.³

MANEJO DE TROMBOSIS CONCOMITANTE

Los pacientes con neoplasias hematológicas y no hematológicas tienen mayor riesgo de

trombosis; de hecho, se ha informado que este riesgo es incluso 7 veces mayor que en pacientes sin cáncer, con riesgo de tromboembolismo venoso hasta del 7% durante el primer año del diagnóstico, asimismo, las complicaciones hemorrágicas son comunes en pacientes con cáncer y trombosis que están en tratamiento con agentes anticoagulantes.²⁰ En el caso de neoplasias gastrointestinales se ha reportado mayor riesgo de sangrado con la administración de anticoagulantes, con mayores eventos reportados de hemorragia mayor con la administración de los nuevos anticoagulantes orales que con heparina de bajo peso molecular.²⁰ En el caso de pacientes con contraindicación para anticoagulación por haber cursado con evento hemorrágico activo, así como alto riesgo de hemorragia y que se encuentren con trombosis venosa profunda aguda proximal o embolia pulmonar, está indicada la colocación de filtro de la vena cava inferior.

En el contexto de prevención secundaria de tromboembolismo venoso en pacientes que tuvieron antecedente de trombosis venosa profunda o embolismo pulmonar y hayan tenido hemorragia asociada con anticoagulación, y por decisión propia decidan no continuar con anticoagulación, puede considerarse la administración de ácido acetilsalicílico.²⁰

SEGUIMIENTO

El seguimiento de los pacientes con anticoagulación crónica debe ser estrecho y dinámico en cada consulta médica, así como en eventos adversos asociados con anticoagulación o eventos tromboticos pese a la administración de anticoagulantes. Las escalas mencionadas de riesgo hemorrágico (HAS-BLED) o trombotico (Wells, Geneva, CHADS2-VASC) deben valorarse de manera frecuente para determinar dichos riesgos, así como para ajustar el tratamiento farmacológico de manera que se encuentre el mayor tiempo posible la terapia anticoagulante en rango tera-

péutico (INR o en caso de disponibilidad, anti-Xa o concentraciones séricas de DOAC).³

CONCLUSIONES

La terapia anticoagulante lleva implícito el riesgo de hemorragia, por lo que ante el número de pacientes que están anticoagulados cada vez mayor, es importante conocer el manejo de hemorragia secundaria a anticoagulación. No todo evento hemorrágico tiene indicación de reversión, por lo que debe categorizarse si la hemorragia cumple los criterios de hemorragia mayor de acuerdo con la ISTH, en dicho contexto se indicará la terapia de reversión revisada en este artículo. Previa a la prescripción inicial, así como durante el seguimiento, deben usarse escalas de riesgo de hemorragia y trombosis, así como modificar los factores de riesgo de sangrado asociados con el paciente y realizar vigilancia estrecha de acuerdo con el anticoagulante prescrito. El tratamiento del sangrado asociado con terapia anticoagulante se dará acorde con el paquete de 7 elementos, con la terapia específica de reversión difiriendo el anticoagulante administrado (antagonistas de vitamina K, inhibidores directos del factor Xa o heparina), administrando los agentes de reversión específicos, como la vitamina K, concentrado de complejo protrombínico, plasma fresco congelado o terapias reversibles específicas, como andexanet o idarucizumab. Una vez aliviado el cuadro hemorrágico debe reiniciarse la terapia anticoagulante en el momento ideal para disminuir el riesgo trombótico y la mortalidad general; en el caso de hemorragia gastrointestinal se recomienda reiniciar la anticoagulación 4-7 días después de alcanzada la hemostasia y, en caso de hemorragia intracranial con bajo riesgo de hemorragia recurrente, con alto riesgo de evento cardiovascular mayor (CHADS2 > 4 puntos o válvula mecánica), a los 30 días del evento.

Agradecimientos

El autor JMRA quiere agradecer al Dr. César Borjas Gutiérrez, profesor titular de la especialidad en hematología, por el soporte para la escritura y revisión del artículo, así como a la Asociación Mexicana para el Estudio de Hematología (AMEHAC) por otorgar el espacio para exponer y difundir temas de interés en el área de hematología.

REFERENCIAS

1. Moia M, Squizzato A. Reversal agents for oral anticoagulant-associated major or life-threatening bleeding. *Intern Emerg Med* 2019; 14 (8): 1233-1239. doi: 10.1007/s11739-019-02177-2.
2. Schulman S, Kearon C; Subcommittee on Control of Anticoagulation of the Scientific and Standardization Committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. Definition of major bleeding in clinical investigations of antihemostatic medicinal products in non-surgical patients. *J Thromb Haemost* 2005; 3 (4): 692-4. doi: 10.1111/j.1538-7836.2005.01204.x.
3. Milling T, Spyropoulos AC. Re-initiation of dabigatran and direct factor Xa antagonists after a major bleed. *Am J Med* 2016; 129: S54-S63. doi: 10.1016/j.amjmed.2016.06.006.
4. Zhu W, He W, Guo L, Wang X, Hong K. The HAS-BLED score for predicting major bleeding risk in anticoagulated patients with atrial fibrillation: A systematic review and meta-analysis. *Clin Cardiol* 2015; 38 (9): 555-61. doi: 10.1002/clc.22435.
5. Lip GYH, Banerjee A, Boriani G, Chiang CE, Fargo R, Freedman B, Lane DA, Ruff CT, Turakhia M, Werring D, Patel S, Moores L. Antithrombotic therapy for atrial fibrillation: CHEST guideline and expert panel report. *Chest* 2018; 154 (5): 1121-1201. doi: 10.1016/j.chest.2018.07.040.
6. Lip GY, Frison L, Halperin JL, Lane DA. Comparative validation of a novel risk score for predicting bleeding risk in anticoagulated patients with atrial fibrillation: the HAS-BLED (Hypertension, Abnormal Renal/Liver Function, Stroke, Bleeding History or Predisposition, Labile INR, Elderly, Drugs/Alcohol Concomitantly) score. *J Am Coll Cardiol* 2011; 57 (2): 173-80. doi: 10.1016/j.jacc.2010.09.024.
7. January CT, Wann LS, Calkins H, Chen LY, Cigarroa JE, Cleveland JC Jr, Ellinor PT, Ezekowitz MD, Field ME, Furie KL, Heidenreich PA, Murray KT, Shea JB, Tracy CM, Yancy CW. 2019 AHA/ACC/HRS Focused Update of the 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the Management of Patients With Atrial Fibrillation: A Report of the American College

- of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *J Am Coll Cardiol* 2019; 74 (1): 104-132. doi: 10.1016/j.jacc.2019.01.011.
8. Wigle P, Hein B, Bernheisel CR. Anticoagulation: Updated guidelines for outpatient management. *Am Fam Physician* 2019; 100 (7): 426-434.
 9. Milling TJ Jr, Ziebell CM. A review of oral anticoagulants, old and new, in major bleeding and the need for urgent surgery. *Trends Cardiovasc Med* 2020; 30 (2): 86-90. doi: 10.1016/j.tcm.2019.03.004.
 10. Schulman S, Angerås U, Bergqvist D, Eriksson B, Lassen MR, Fisher W; Subcommittee on Control of Anticoagulation of the Scientific and Standardization Committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. Definition of major bleeding in clinical investigations of antihemostatic medicinal products in surgical patients. *J Thromb Haemost* 2010; 8 (1): 202-4. doi: 10.1111/j.1538-7836.2009.03678.x.
 11. Milling TJ, Refaai MA, Sengupta N. Anticoagulant reversal in gastrointestinal bleeding: review of treatment guidelines. *Dig Dis Sci*. 2021; 66 (11): 3698-3714. doi: 10.1007/s10620-020-06728-y.
 12. Rivosecchi RM, Garavaglia J, Kane-Gill SL. An evaluation of intravenous vitamin k for warfarin reversal: are guideline recommendations being followed? *Hosp Pharm* 2015; 50 (1): 18-24. doi: 10.1310/hpj5001-018.
 13. Sarode R, Milling TJ Jr, Refaai MA, Mangione A, Schneider A, Durn BL, Goldstein JN. Efficacy and safety of a 4-factor prothrombin complex concentrate in patients on vitamin K antagonists presenting with major bleeding: a randomized, plasma-controlled, phase IIIb study. *Circulation* 2013; 128 (11): 1234-43. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.002283.
 14. Pollack CV Jr, Reilly PA, van Ryn J, Eikelboom JW, Glund S, Bernstein RA, Dubiel R, Huisman MV, Hylek EM, Kam CW, Kamphuisen PW, Kreuzer J, Levy JH, Royle G, Sellke FW, Stangier J, Steiner T, Verhamme P, Wang B, Young L, Weitz JI. Idarucizumab for dabigatran reversal - full cohort analysis. *N Engl J Med* 2017; 377 (5): 431-441. doi: 10.1056/NEJMoa1707278.
 15. Sartori M, Cosmi B. Andexanet alfa to reverse the anticoagulant activity of factor Xa inhibitors: a review of design, development and potential place in therapy. *J Thromb Thrombolysis* 2018; 45 (3): 345-352. doi: 10.1007/s11239-018-1617-2.
 16. Siegal DM, Curnutte JT, Connolly SJ, Lu G, Conley PB, Wiens BL, Mathur VS, Castillo J, Bronson MD, Leeds JM, Mar FA, Gold A, Crowther MA. Andexanet alfa for the reversal of factor Xa inhibitor activity. *N Engl J Med* 2015; 373 (25): 2413-24. doi: 10.1056/NEJMoa1510991.
 17. Connolly SJ, Crowther M, Eikelboom JW, Gibson CM, Curnutte JT, Lawrence JH, Yue P, Bronson MD, Lu G, Conley PB, Verhamme P, Schmidt J, Middeldorp S, Cohen AT, Beyer-Westendorf J, Albaladejo P, Lopez-Sendon J, Demchuk AM, Pallin DJ, Concha M, Goodman S, Leeds J, Souza S, Siegal DM, Zotova E, Meeks B, Ahmad S, Nakamya J, Milling TJ Jr; ANNEXA-4 Investigators. Full Study Report of Andexanet Alfa for Bleeding Associated with Factor Xa Inhibitors. *N Engl J Med* 2019; 380 (14): 1326-1335. doi: 10.1056/NEJMoa1814051.
 18. <https://reference.medscape.com/drug/protamine-343746#0>.
 19. Chai-Adisaksopha C, Hillis C, Monreal M, Witt DM, Crowther M. Thromboembolic events, recurrent bleeding and mortality after resuming anticoagulant following gastrointestinal bleeding. A meta-analysis. *Thromb Haemost* 2015; 114 (4): 819-25. doi: 10.1160/TH15-01-0063.
 20. Duffett L, Castellucci LA, Forgie MA. Pulmonary embolism: update on management and controversies. *BMJ* 2020; 370: m2177. doi: 10.1136/bmj.m2177.

https://doi.org/10.24245/rev_hematol.v24i2.4522

Manifestaciones otorrinolaringológicas de una enfermedad hematológica poco común: neoplasia blástica de células dendríticas plasmocitoides

Otorhinolaryngological manifestations of a rare hematological disease: Blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm.

Luis Miguel Méndez Saucedo,¹ Natalia Montemayor Peña,² Ana Lilia Ramírez Maldonado,² Abraham Hernández Mundo,² Francisco Javier Mancilla Mejía,² Laura Serrano Salinas²

Resumen

ANTECEDENTES: La neoplasia blástica plasmocitoide es poco frecuente, predomina en hombres. En términos clínicos, se manifiesta como lesiones en la piel, sin daño en la mucosa de la vía respiratoria.

CASOS CLÍNICOS: Se comunican dos casos clínicos documentados con afección de la mucosa de la vía aérea, CD123 positivos en los que se confirmó el diagnóstico de neoplasia blástica de células dendríticas plasmocitoides.

CONCLUSIONES: La neoplasia blástica de células dendríticas plasmocitoides es una enfermedad subdiagnosticada debido a que la manifestación clínica puede confundirse con la de otras enfermedades hematológicas o dermatológicas. En pacientes en los que se encuentren las lesiones en la mucosa de la vía respiratoria es necesario considerar esta enfermedad hematológica.

PALABRAS CLAVE: Neoplasia; enfermedad hematológica; célula dendrítica; CD123.

Abstract

BACKGROUND: Plasmacytoid blast neoplasm is rare, predominates in men. Clinically, skin lesions are manifested, with no report of compromised airway mucosa.

CLINICAL CASES: This paper reports two documented clinical cases with affection of airway mucosa, CD123 positive, in which the diagnosis of blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasia was confirmed.

CONCLUSIONS: Blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasia is an underdiagnosed disease because the clinical presentation can be confused with other hematological or dermatological diseases. In patients with lesions in the airway mucosa, it is necessary to consider this hematological disease.

KEYWORDS: Neoplasm; Hematological disease; Dendritic cell; CD123.

¹ Residente de Otorrinolaringología y Cirugía de Cabeza y Cuello.

² Médico adscrito al Servicio de Otorrinolaringología y Cirugía de Cabeza y Cuello. Centro Médico Naval, SEMAR, Ciudad de México, México.

Recibido: marzo 2023

Aceptado: mayo 2023

Correspondencia

Luis Miguel Méndez Saucedo
luismikey9204@gmail.com

Este artículo debe citarse como: Méndez-Saucedo LM, Montemayor-Peña N, Ramírez-Maldonado AL, Hernández-Mundo A, Mancilla-Mejía FJ, Serrano-Salinas L. Manifestaciones otorrinolaringológicas de una enfermedad hematológica poco común: neoplasia blástica de células dendríticas plasmocitoides. Hematol Mex 2023; 24 (2): 101-105.

ANTECEDENTES

La neoplasia blástica plasmocitoide de células dendríticas es una afección hematológica agresiva, rara y de mal pronóstico, representa el 0.7% de los linfomas cutáneos y el 0.5% de las neoplasias hematológicas,¹⁻⁵ predomina en hombres (3:1).² La máxima manifestación ocurre entre 60 y 70 años y existen escasos reportes pediátricos.³ La OMS la categoriza entre las leucemias agudas y neoplasias derivadas de precursores hematopoyéticos mieloides.¹

Fisiopatología

Las células dendríticas participan en la regulación de la respuesta inmunitaria y principalmente en la presentación de antígenos. Se subdivide en células dendríticas mieloides, dendríticas plasmocitoides y las células de Langerhans.²

Las dendríticas plasmocitoides derivan de precursores linfoides y hematopoyéticos que expresan en su superficie marcadores CD123¹ y son las responsables de esta neoplasia.⁵ Se encuentran distribuidas en la médula ósea, la dermis y los órganos linfoides y su principal función es instaurar un mecanismo de regulación entre la respuesta inmunitaria específica e innata.^{1,2}

Su origen se relaciona con antecedente de quimioterapia, con virus de Epstein-Barr, de inmunodeficiencia humana (VIH) y ocasionalmente con enfermedad mieloide asociada.⁶ Se han identificado en estos pacientes alteraciones genéticas (genes 4, 9 y 13) responsables de malignidad.^{1,6}

Se caracteriza por infiltrar la dermis, extendiéndose al tejido celular subcutáneo sin afectar la epidermis, con marcadores positivos de superficie CD4, CD56, CD123, TCL-1 Y CD303.¹

La manifestación clínica es cutánea (90%) formando placas, nódulos únicos o múltiples de

aproximadamente 10 cm, lesiones eritematosas violáceas que pueden descamarse y ulcerarse en el tórax y las extremidades,⁵ con rápida extensión extracutánea como linfadenopatías, hepato y esplenomegalia, con daño a la médula ósea, sangre periférica o ambas.^{2,6}

El diagnóstico es clínico, confirmado con estudio histopatológico, inmunohistoquímica y citogenética, el marcador CD123 es el más específico.³ Muestra expresión positiva para marcadores CD4, CD43, CD45RA y CD56, considerados en los diferenciales con leucemia linfoblástica de células T, linfoma de células T/NK nasal extradrenal, linfoma periférico de células T y sarcoma mieloide.

No hay consenso sobre un tratamiento estándar, se considera una enfermedad altamente agresiva. Las opciones terapéuticas son dosis altas de HyperCVAD (ciclofosfamida, sulfato de vincristina, clorhidrato de doxorubicina, dexametasona, metotrexato y citarabina) y esquema CHOP (ciclofosfamida-doxorubicina-vincristina-prednisona) con supervivencia máxima de 14 meses.^{1,2} El trasplante alogénico de células progenitoras hematopoyéticas (TAlloCPH) aumenta la supervivencia; sin embargo, se reportan recaídas en un 90%.⁴

Se comunican las manifestaciones clínicas otorrinolaringológicas de una afección hematológica poco frecuente que pone en riesgo la vía aérea.

CASOS CLÍNICOS

Caso 1

Paciente femenina de 66 años, con antecedente de reacción liquenoide en el tórax.

Inició su padecimiento hacía dos meses con hiporinolia, disnea a pequeños esfuerzos, globo faríngeo, estridor inspiratorio, disfagia a sólidos, ronquido nocturno, respiración oral progresiva,

sin síntomas B, lesiones nodulares en la cara, el tórax y las extremidades.

Se observaron lesiones cutáneas nodulares de 2 cm y placas de aspecto infiltrativo eritemato-violáceas mal delimitadas, induradas en la región malar, el mentón, el tronco anterior y posterior (**Figura 1**). La cavidad oral tenía lesiones violáceas en el paladar duro y blando, amígdalas grado IV, violáceas. A la nasolarinofibroscopia se observó: mucosa nasal congestiva, eritematosa, con lesiones en parches violáceos, nasofaringe con lesiones nodulares violáceas con halo hiperémico, descarga verdosa de meatos, Müller positivo, epiglotis violácea, lesión nodu-



Figura 1. **A.** Cara: placas de aspecto infiltrativo eritemato-violáceas mal definidas. **B.** Cara: remisión de las lesiones posterior al tratamiento. **C.** Orofaringe: amígdalas palatinas y paladar blando con parches violáceos. **D.** Orofaringe: amígdalas palatinas y paladar blando sin lesiones.

lar en el pliegue ariepiglótico izquierdo, pliegues vocales móviles sin lesiones. Subglotis anterior con lesión violácea parcialmente obstructiva (**Figura 2**). Adenopatías retroauriculares múltiples, en nivel IIA derecho de 1.5 cm.

La biopsia incisional de lesiones cutáneas y mucosa reportó neoplasia que infiltraba la dermis superficial y profunda, sin afectar la epidermis

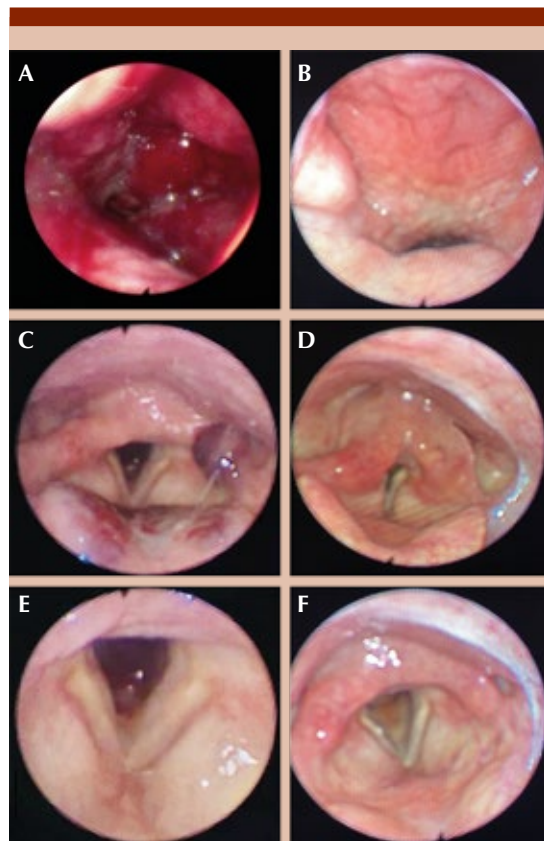


Figura 2. **A.** Rinofaringe: mucosa con edema concéntrico y parches violáceos. **B.** Rinofaringe: mucosa normal posterior al tratamiento. **C.** Laringe: lesión nodular violácea en el pliegue ariepiglótico izquierdo y lesiones en parches violáceos en la epiglotis. **D.** Laringe: mucosa laríngea sin lesiones posterior al tratamiento. **E.** Subglotis: lesión nodular violácea que obstruye parcialmente el lumen. **F.** Subglotis: sin lesiones posterior al tratamiento.

con células de aspecto blástico y núcleo indentado. Inmunohistoquímica con índice de proliferación elevado (ki67) y positividad para CD123 dendrítico que confirmó el diagnóstico de neoplasia blástica de células dendríticas plasmocitoides. En el servicio de Hematología inició tratamiento con esquema HyperCVAD logrando supervivencia de 19 meses.

Caso 2

Paciente femenina de 72 años, hipertensa, con osteoporosis y leucopenia idiopática. Inició 6 semanas antes con lesiones en la piel, tipo placas nodulares en la cara, el cuello, el tronco y los miembros superiores e inferiores; cefalea intermitente moderada, congestión nasal derecha, hiposmia y rinorrea hialina. Negó síntomas B.

A la exploración física se encontraron placas nodulares eritemato-violáceas que abarcaban el 50% de la superficie corporal en la cara (región frontal), el cuello, el tórax anterior y posterior. A la nasolaringofibroscoopia flexible se observó la mucosa edematosa, hiperémica, abundante moco hialino, rinofaringe con mucosa edematosa y violácea, friable; aumento de volumen de la pared lateral derecha que obstruía la totalidad del torus tubaris ipsilateral que se extendía hacia la fosa nasal. Amígdalas palatinas y linguales hipertroficadas, lesiones en parches eritemato-violáceos en toda la superficie laríngea, de predominio en la epiglotis y los senos piriformes; luz glótica conservada, subglotis con lesión nodular de 3 mm de características ya descritas (**Figura 3**). Cuello con adenomegalias en todos los niveles.

En la tomografía contrastada se descartó enfermedad tumoral primaria en la cabeza y el cuello. La biopsia tuvo resultado CD123 positivo, lo que confirmó el diagnóstico de neoplasia blástica plasmocitoide de células dendríticas.

Se inició tratamiento por parte del servicio de Hematología con esquema HyperCVAD, actual-

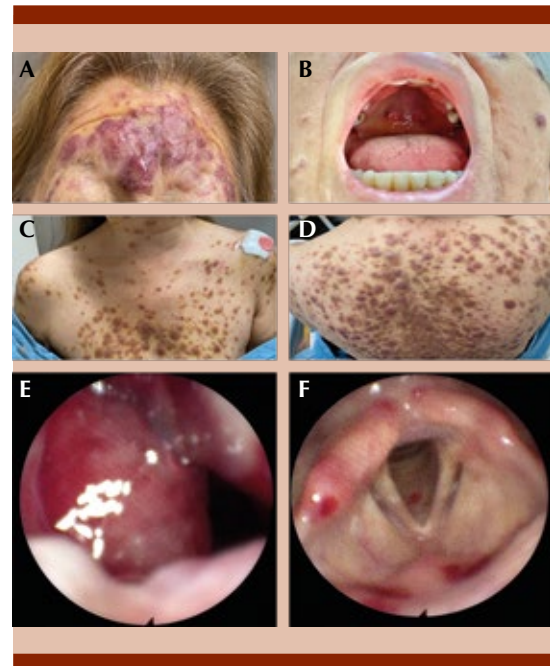


Figura 3. A. Cara: placas nodulares eritemato-violáceas en la región frontal. B. Paladar duro: nódulos eritematoso-violáceos. C. Tórax anterior: múltiples lesiones nodulares. D. Tórax posterior: múltiples lesiones nodulares. E. Rinofaringe: torus tubario obstruido por nódulo. F. Laringe: múltiples parches violáceos.

mente con 6 meses de supervivencia y buena respuesta, sin lesiones en la mucosa nasal ni laríngea.

DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

Esta afección linfoproliferativa tiene manifestación cutánea de manera habitual, caracterizada con nódulos, placas o ambos.^{1,2} No hay descripción en la bibliografía de lesiones en las vías respiratorias, las cuales pueden generar daño ventilatorio. En pacientes en los que se encuentren las lesiones descritas en la nasofibrolaringoscopia es necesario considerar esta enfermedad hematológica.

De igual forma, en pacientes con manifestaciones cutáneas sugerentes de neoplasia blástica

plasmocitoide de células dendríticas, debe buscarse intencionadamente afección en el campo otorrinolaringológico, con la finalidad de evitar una complicación fatal.

La especificidad del CD123 es el marcador confirmatorio, mismo que fue positivo en ambas pacientes.

Se considera una enfermedad subdiagnosticada debido a que la manifestación clínica puede dar lugar a confusión con otras enfermedades hematológicas o dermatológicas.⁶

Los casos comunicados son mujeres, a diferencia de lo reportado en otras series. Al término del estudio, una de las pacientes había fallecido, superando la supervivencia conocida. La otra paciente continúa en tratamiento y con excelente respuesta. Ambas tuvieron involución de las lesiones en la vía aérea después de la aplicación de la quimioterapia.

No se considera el manejo quirúrgico inicial por parte del servicio de Otorrinolaringología más que en el diagnóstico. Sin embargo, debe darse seguimiento por las posibles comorbilidades

que pueden ocurrir, como obstrucción de la vía aérea, epistaxis, rinosinusitis y enfermedad del oído medio.

REFERENCIAS

1. Avilés-Salas A, Candelaria M, Ponce M, Cañavera-Constantino A, Burgos S. Neoplasia blástica de células dendríticas plasmocitoides. Casos clínicos. *Revista Médica Chile* 2017; 145 (9): 1208-1212. <http://dx.doi.org/10.4067/s0034-98872017000901208>.
2. Vilcahuamán V, Quinto N, Pacheco M, Paredes A, Moises C, Sánchez G, Carbajal T. Neoplasia blástica plasmocitoide de células dendríticas. *Folia Dermatol Peru* 2010; 21 (3): 151-156.
3. Bekkenk MW, Jansen PM, Meijer CJ, Willemze R. CD56+ hematological neoplasms presenting in the skin: a retrospective analysis of 23 new cases and 130 cases from the literature. *Ann Oncol* 2004; 15 (7): 1097-1108. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdh268>.
4. Tapia OE, Kam SC, Rifo PL, Villaseca MH. Blastic plasmocytoid dendritic cell neoplasm: Report of one case. *Revista Médica Chile* 2012; 140 (10): 1321-1324. DOI: 10.4067/s0034-98872012001000013.
5. Petrella T, Wechsler J, Courville P, de Muret A, Bosq J, Déchelotte P, et al. Les hématodermies CD4/CD56. *Ann Pathologie* 2014; 24 (3): 241-255. [https://doi.org/10.1016/S0242-6498\(04\)93959-4](https://doi.org/10.1016/S0242-6498(04)93959-4).
6. Jacob MC, Chaperot L, Mossuz P, Feuillard J, Valensi F, Leroux D, et al. CD4+ CD56+ lineage negative malignancies: a new entity developed from malignant early plasmacytoid dendritic cells. *Haematologica* 2003; 88 (8): 941-955.

https://doi.org/10.24245/rev_hematol.v24i2.8371

Leucemia linfoblástica secundaria a linfoma linfoblástico con aparición de aplasia medular posinducción de Hyper-CVAD

Lymphoblastic leukemia secondary to lymphoblastic lymphoma with development of bone marrow aplasia post-induction of Hyper-CVAD.

Jonathan de Jesús Ulloa Peregrina, Lourdes Esthela Juan Lien Chang

Resumen

ANTECEDENTES: Las leucemias secundarias se definen ampliamente como un grupo de cánceres que surgen posterior a la existencia de una neoplasia maligna previa o en pacientes tratados previamente con terapia citotóxica, es decir, quimioterapia o radioterapia.

CASO CLÍNICO: Paciente masculino de 32 años de edad con linfoma linfoblástico que recibió 8 ciclos de quimioterapia con posterior aparición de leucemia linfoblástica aguda secundaria que ameritó inicio de esquema quimioterápico de inducción a la remisión a base de Hyper-CVAD, con lo que mostró aplasia medular secundaria.

CONCLUSIONES: Las leucemias linfoblásticas secundarias son una afección poco caracterizada debido a la escasa bibliografía y ausencia de protocolos terapéuticos.

PALABRAS CLAVE: Linfoma linfoblástico; leucemia linfoblástica aguda; quimioterapia de inducción.

Abstract

BACKGROUND: Secondary leukemias are broadly defined as a group of cancers that arise after the existence of a previous malignant neoplasm or in patients previously treated with cytotoxic therapy, that is, chemotherapy or radiotherapy.

CLINICAL CASE: A 32-year-old male patient with lymphoblastic lymphoma who received 8 cycles of chemotherapy with subsequent development of secondary acute lymphoblastic leukemia, requiring initiation of a remission induction chemotherapy scheme based on Hyper-CVAD, developing secondary bone marrow aplasia.

CONCLUSIONS: Secondary lymphoblastic leukemias are a poorly characterized condition due to limited literature and the absence of therapeutic protocols.

KEYWORDS: Lymphoblastic lymphoma; Acute lymphoblastic leukemia; Induction chemotherapy.

Hospital General Eduardo Vázquez N,
Puebla, Puebla, México.

Recibido: marzo 2023

Aceptado: mayo 2023

Correspondencia

Jonathan de Jesús Ulloa Peregrina
jona_1328@hotmail.com

Este artículo debe citarse como:
Ulloa-Peregrina JJ, Juan-Lien Chang LE. Leucemia linfoblástica secundaria a linfoma linfoblástico con aparición de aplasia medular posinducción de Hyper-CVAD. Hematol Mex 2023; 24 (2): 106-111.

ANTECEDENTES

Las leucemias secundarias se definen ampliamente como un grupo de cánceres que surgen posterior a la existencia de una neoplasia maligna previa o en pacientes tratados previamente con terapia citotóxica, es decir, quimioterapia o radioterapia.^{1,2}

El grupo más importante de leucemias relacionadas con la terapia es el asociado con agentes alquilantes o inhibidores de la topoisomerasa II, como etopósido, doxorubicina y mitoxantrona, que se han asociado con anomalías citogenéticas específicas en los cromosomas 5 o 7 y en el gen MLL (11q23).^{2,3,4}

El curso y el pronóstico dependen de las características clínicas citogenéticas y moleculares al momento del diagnóstico.

Si bien la leucemia mieloide aguda secundaria (LMA-s) se ha descrito ampliamente, se sabe muy poco acerca de la leucemia linfoblástica aguda secundaria (LLA-s).

Las series de casos aislados informan una tasa de leucemia linfoblástica aguda secundaria menor del 1% de todas las leucemias agudas;⁵ su patogenia se atribuye principalmente al efecto de las terapias citotóxicas en las células progenitoras hematopoyéticas.²

Normalmente, la topoisomerasa II desempeña múltiples funciones para la supervivencia celular, así como replicación, transcripción, condensación y segregación cromosómica, permitiendo que un segmento de ADN de doble hebra pase a través de otro logrando así alterar su topología.

Los inhibidores de la topoisomerasa II generan ruptura de la doble cadena del ADN ocasionando muerte celular, por ello sus efectos secundarios generan alteraciones genéticas, principalmente MLL, PML, RARA y AML1 (RUNX1), y traslocaciones cromosómicas, como 11q23, siendo el tipo más frecuente de translocación en t-AML y las leucemias agudas.⁶

Se ha descrito que la latencia desde el primer diagnóstico de neoplasia maligna hasta el diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda secundaria es de 60 a 77 meses; los pacientes con antecedentes de neoplasias hematológicas, así como portadores del reordenamiento del gen MLL en comparación con otros subgrupos citogenéticos, muestran un periodo de latencia más corto.^{1,5,7}

El cáncer de mama ha sido el diagnóstico previo mayormente reportado, seguido de neoplasias linfoproliferativas (linfoma no Hodgkin, leucemia linfocítica crónica, linfoma de Hodgkin, mieloma múltiple) y de tiroides, pulmón, cerebro, ovario y próstata;^{2,8,9,10} asimismo, los antecedentes familiares de linfomas parecen aumentar cinco veces el riesgo de leucemia aguda secundaria.⁷

Es escasa la bibliografía del tratamiento de las leucemias secundarias por la ausencia de estudios prospectivos que comparen directamente los resultados, además de una preocupación respecto a una mayor morbilidad y mortalidad relacionadas con el tratamiento dada la exposición previa a terapias citotóxicas.

Puede esperarse que los pacientes con leucemia secundaria tengan una tasa de respuesta completa inicial de poco más del 50%, la mayoría de ellos recaen y los estudios sugieren que pese a continuar con quimioterapia intensiva posterior a la remisión, solo alrededor del 10% pueden ser supervivientes a largo plazo.

El esquema de quimioterapia de Hyper-CVAD con o sin inhibidores de tirosina cinasa, ha sido uno de los regímenes mayormente prescritos para inducir a la remisión a estos pacientes aun sin lograr definirse como esquema de primera

línea, y particularmente cuando un paciente con leucemia linfoblástica aguda secundaria se está considerando para trasplante alogénico de células progenitoras hematopoyéticas (TaCPH).

En los adultos más jóvenes, si se dispone de un hermano donante HLA compatible, el TaCPH puede ser la opción preferida y, probablemente, represente la única posibilidad de curación, aunque no existen datos de estudios prospectivos que lo establezcan de manera absoluta.

Los adultos mayores, que no toleren los efectos secundarios de quimioterapia intensiva, podrían ser incluidos en ensayos clínicos de terapias dirigidas. Esta área de terapéutica continúa siendo insatisfactoria y se necesitan mayores estudios que demuestren efectividad en los esquemas de tratamiento.^{2,3}

CASO CLÍNICO

Paciente masculino de 32 años de edad que inició su padecimiento actual en diciembre de 2018 con inflamación y crecimiento de la glándula parótida izquierda, de rápida evolución; acudió con un médico particular quien decidió tratarla como parotiditis, con medicamentos no especificados, sin alivio de los síntomas. En marzo de 2019 tuvo nuevo aumento de tamaño de la tumoración del cuello, acudiendo a hospital particular, donde le solicitaron tomografía que evidenció una tumoración en el lado izquierdo del cuello de 10 cm en su diámetro mayor (no se cuenta con estudio, ni reporte), por lo que fue programado para biopsia de parótida izquierda y de tejido periparotideo, que se realizó el 7 de junio de 2019, reportando linfoma linfoblástico con inmunohistoquímica positiva para Bcl2, CD3 y TdT (**Figuras 1, 2 y 3**). El paciente fue valorado por un hematólogo externo, quien inició quimioterapia de primera línea CHOP-like (sin prednisona ni antraciclina por aparente cardiotoxicidad temprana) por ocho ciclos, inició el 15 de junio de 2019 y finalizó el 29 de noviembre de 2019, disminuyendo la

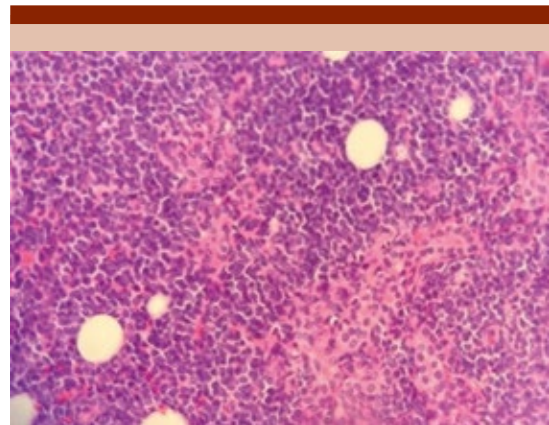


Figura 1. Hematoxilina y eosina (ganglio linfático).

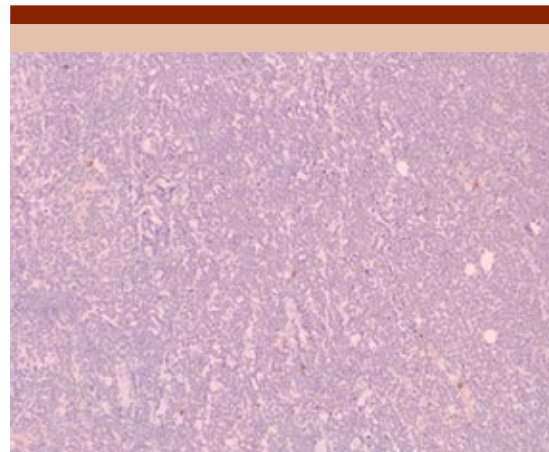


Figura 2. Mieloperoxidasa (ganglio linfático).

lesión tumoral a 18 mm en su diámetro mayor y ganglios aislados de 14 y 15 mm en el cuello, con reducción del 53% respecto al basal, lo que se catalogó como respuesta parcial de acuerdo con RECIST 1.1. Fue valorado por el servicio de Radiooncología, donde se decidió aplicar radioterapia 3600 cGy en 18 sesiones finalizando el 31 de julio de 2020. Se documentó remisión completa con nuevo estudio tomográfico. Fue valorado por primera vez en nuestro servicio el

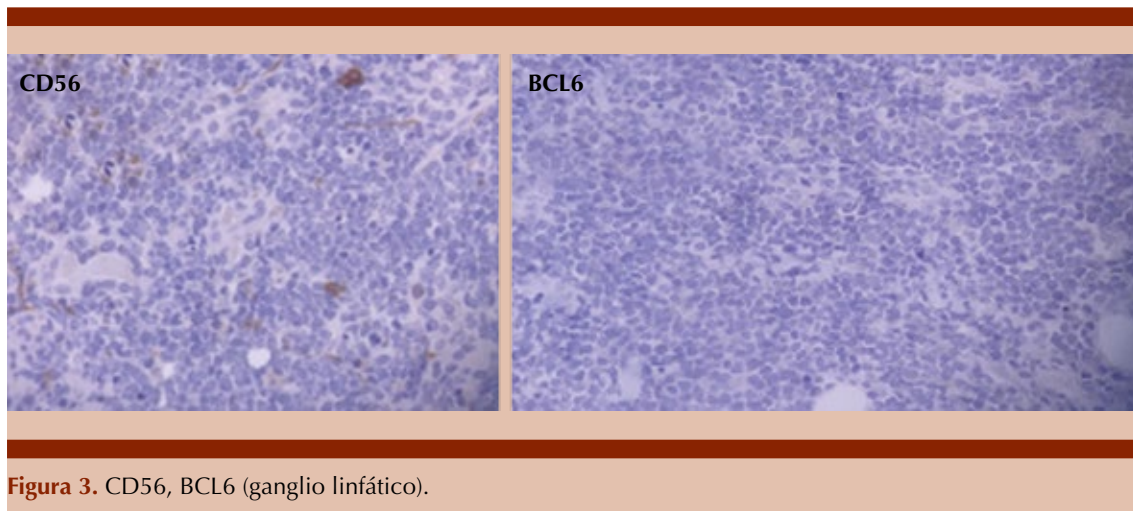


Figura 3. CD56, BCL6 (ganglio linfático).

5 de octubre de 2020 con una nueva tomografía simple y contrastada de cuello, tórax, abdomen y pelvis con fase venosa tardía negativa a lesiones medibles y no medibles. En noviembre de 2020 acudió a consulta de Hematología de nuestra unidad con mal estado general, palidez tegumentaria y diaforesis profusa con el siguiente resultado de citometría hemática: leucocitos 3.7/ μL , neutrófilos 0.9/ μL , linfocitos 2.4/ μL , hemoglobina 11.9 g/dL, plaquetas 30,000/ μL , química sanguínea DHL 884 U/L, realizándose aspirado de médula ósea con reporte del 100% de blastos, los cuales medían 12 a 16 micras de diámetro, con citoplasma escaso y vacuolas en su interior, núcleos abigarrados la mayor parte cerebriformes, con 0 a 1 nucleolo evidente en su interior. Inmunofenotipo con detección del 74% de blastos, CD45+, HLA-DR+, CD34-, TdT+, CD10+, CD19+, CD79+, CD33+, concluyendo leucemia aguda linfoblástica B común con aberrante CD33 secundaria a linfoma linfoblástico de células T, decidiéndose inicio de quimioterapia de inducción a la remisión con esquema Hyper-CVAD invertido fase B el día 11 de noviembre de 2020 aplicando cada fase con intervalos de 28 días; recibió última fase el 23 de junio de 2021, completándose los cuatro ciclos y documentando no detección de la clona maligna por citometría

de flujo (enfermedad mínima residual de médula ósea negativa).

El 18 de agosto de 2021 ingresó el paciente al servicio de Urgencias con síndrome hemorrágico por gingivorragia, documentando citometría hemática con leucocitos 320/ μL , neutrófilos 144/ μL , hemoglobina 4.8 g/dL, plaquetas 27,000/ μL . Ante la sospecha de recaída medular se realizó biopsia de médula ósea con reporte de celularidad 30% (**Figura 4**), presencia de las 3 series celulares, TdT negativo, CD3 negativo, descartando infiltración leucémica o linfomatosa. Se concluyó aplasia medular secundaria y continuó con quimioterapia de mantenimiento con esquema POMP ajustada (mercaptopurina 50% y metotrexato 44%), sin reinducciones para mantener cifras celulares aceptables en sangre periférica. El 7 de junio de 2022 el paciente mostró citometría hemática con leucocitos 2.6/ μL , neutrófilos 0.9/ μL , hemoglobina 14 g/dL, plaquetas 58,000/ μL , por lo que se realizó aspirado de médula ósea con enfermedad mínima residual negativa a fenotipo neoplásico; nuevamente se ajustó la dosis de quimioterapia de mantenimiento POMP (metotrexato 20% y mertaptopurina 50%). En el seguimiento el 18 de agosto de 2022 el paciente continuaba con

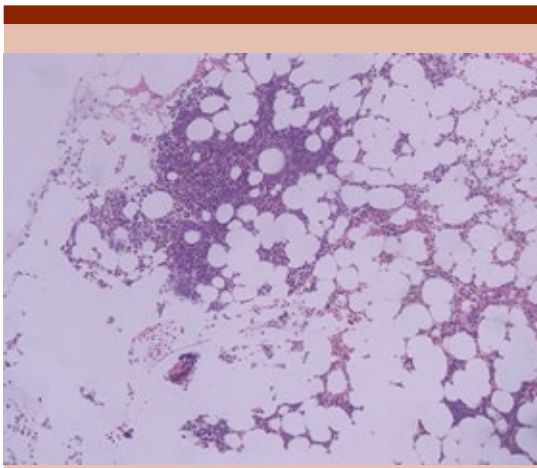


Figura 4. Médula ósea 10 x.

esquema de quimioterapia POMP ajustada a dichas dosis; la citometría hemática de control mostró leucocitos 2.8/ μL , neutrófilos 1.6/ μL , plaquetas 113,000/ μL , hemoglobina 13.6 g/dL.

DISCUSIÓN

Las leucemias linfoblásticas secundarias son una afección poco caracterizada debido a la escasa bibliografía y ausencia de protocolos terapéuticos, no siendo posible estimar la supervivencia ni elegir entre un esquema quimioterápico u otro. Probablemente sea una afección infradiagnosticada debido a la alta mortalidad a corto y mediano plazo, enmascarando síntomas con la neoplasia maligna de base. Se asocia principalmente con agentes quimioterápicos, como los inhibidores de la topoisomerasa II y los agentes alquilantes, que son prescritos frecuentemente en la mayor parte de regímenes quimioterápicos para tratar distintos tipos de cáncer, principalmente de mama y linfomas. Nuestro paciente tenía el antecedente de haber recibido ciclofosfamida desconociéndose la dosis, que pudo ser el desencadenante de la leucemia.

Se decidió iniciar quimioterapia con esquema Hyper-CVAD, que ha sido el mayormente prescrito, con lo que manifestó múltiples cuadros de neutropenia febril con alivio de la misma al mostrar recuperación de la serie granulocítica, con adecuada respuesta en cada ciclo, con enfermedad mínima residual negativa a células neoplásicas al finalizar el primero y cuarto ciclo de quimioterapia documentando líquido cefalorraquídeo negativo a infiltración leucémica, lo que mejora el pronóstico. Al evidenciarse aplasia medular secundaria, lo que podría estar asociado con las altas dosis de quimioterápicos, decidió ajustarse la dosis de quimioterapia de POMP para mantener cifras aceptables en líneas celulares periféricas. Actualmente, el paciente está terminando mantenimiento vía oral y se ha reintegrado completamente a las actividades de la vida diaria.

REFERENCIAS

1. Ferraro F, Gao F, Stockerl-Goldstein K, Westervelt P, DiPersio JF, Ghobadi A. Secondary acute lymphoblastic leukemia, a retrospective analysis from Washington University and meta-analysis of published data. *Leuk Res* 2018 ; 72: 86-91. doi: 10.1016/j.leukres.2018.07.024.
2. Aldoss I, Stiller T, Tsai NC, Song JY, Cao T, Bandara NA, Salhotra A, Khaled S, Aribi A, Al Malki MM, Mei M, Ali H, Spielberger R, O'Donnell M, Snyder D, Slavin T, Nakamura R, Stein AS, Forman SJ, Marcucci G, Pullarkat V. Therapy-related acute lymphoblastic leukemia has distinct clinical and cytogenetic features compared to *de novo* acute lymphoblastic leukemia, but outcomes are comparable in transplanted patients. *Haematologica* 2018; 103 (10): 1662-1668. doi: 10.3324/haematol.2018.193599.
3. Rowe JM. Therapy of secondary leukemia. *Leukemia* 2002; 16 (4): 748-750. doi: 10.1038/sj.leu.2402456.
4. Piszcz J, Bolkun L, Cichočka E, Kloczko J. Secondary acute lymphoblastic leukaemia in a multiple myeloma patient. *Contemporary oncology (Poznan, Poland)* 2012; 16 (6): 593-595. doi: 10.5114/wo.2012.32497.
5. Ganzel C, Devlin S, Douer D, Rowe JM, Stein EM, Tallman MS. Secondary acute lymphoblastic leukaemia is constitutional and probably not related to prior therapy. *Br J Haematology* 2015; 170 (1): 50-55. doi: 10.1111/bjh.13386.
6. Cowell IG, Austin CA. Mechanism of generation of therapy related leukemia in response to anti-topoisomerase II agents. *Int J Environ Res Public Health* 2012; 9 (6): 2075-2091. doi: 10.3390/ijerph9062075.

7. Pagano L, Pulsoni A, Tosti ME, Annino L, et al. Acute lymphoblastic leukaemia occurring as second malignancy: report of the GIMEMA Archive of Adult Acute Leukaemia. Gruppo Italiano Malattie Ematologiche Maligne dell'Adulto. Br J Haematol 2001; 106 (4): 1037-1040. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2141.1999.01636.x>
8. Swaika A, Frank RD, Yang D, Finn L, et al. Second primary acute lymphoblastic leukemia in adults: a SEER analysis of incidence and outcomes. Cancer Med 2018; 7 (2): 499-507. doi: 10.1002/cam4.1266.
9. Rosenberg AS, Brunson A, Paulus JK, Tuscano J, et al. Secondary acute lymphoblastic leukemia is a distinct clinical entity with prognostic significance. Blood Cancer J 2017; 7 (9): e605. doi: 10.1038/bcj.2017.81.
10. Shivakumar R, Tan W, Wilding GE, Wang ES, et al. Biologic features and treatment outcome of secondary acute lymphoblastic leukemia--a review of 101 cases. Ann Oncol 2008; 19 (9): 1634-1638. doi: 10.1093/annonc/mdn182.

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

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

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

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

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

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

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
	_____	_____
	_____	_____
	_____	_____
	_____	_____
	_____	_____

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

NOMBRE	FIRMA
_____	_____
_____	_____
_____	_____

LUGAR: _____ FECHA: _____