

EDITORIAL

- 153 **Acerca de las dosis del carfilzomib**
Rubén Niesvizky

ARTÍCULOS ORIGINALES

- 157 **Determinación por micrometría del tamaño de los blastos leucémicos más frecuentes**
José Carlos Jaime-Pérez, Alejandra Celina Esparza-Sandoval, Alberto Vázquez-Mellado-De Larra-coechea, Norberto López-Serna, Ruth Álvarez-Cantú, Eduardo Vázquez-Garza, David Gómez-Almaguer
- 164 **Tratamiento de la leucemia mieloide crónica: 20 años de experiencia en una sola institución**
Manuel Antonio López-Hernández, Luisa Banda-García, Martha Alvarado-Ibarra
- 174 **Evaluación de la transfusión de hemoderivados en el Hospital Regional Presidente Juárez del ISSSTE, Oaxaca, de acuerdo con la Guía para el uso clínico de la sangre**
Euler Chargoy-Vivaldo, Sonia Quezada-Bolaños, Consuelo Cacique-Sánchez

ARTÍCULO DE REVISIÓN

- 184 **Macroglobulinemia de Waldenström: una visión general**
Alicia Morales-González, Alejandro Santos-Lozano

CASOS CLÍNICOS

- 190 **Linfoma anaplásico extranodal de columna dorsal ALK positivo**
María de los Ángeles Corona-Hernández, Sonia Hernández-Rodríguez, Alicia Rivera-Trujillo
- 196 **Necrosis de gran extremidad secundaria a síndrome antifosfolipídico catastrófico**
Rosario Ruiz-Domínguez, Guillermo Cuentas-Yáñez, Sabrina Da Re-Gutiérrez

VOCES DE MÉDICOS Y PACIENTES

- 202 **Curado**
José Ramón Remolina-Vettoretti

ARTÍCULO ESPECIAL

- 205 **Congreso Mundial de la Sociedad Internacional de Hematología (ISH) 2014: Informe del Presidente del Consejo**
Emin Kansu

La vía adecuada en el momento oportuno

Asoleudox® Fludarabina IV

Menor incidencia de efectos adversos gastrointestinales como náusea y vómito.¹

Dosis recomendada de
Asoleudox®
Fludarabina IV

Ciclo de tratamiento:
25 mg/m² de superficie corporal IV 1 vez al día durante 5 días consecutivos.

Los ciclos de tratamiento se repiten cada 28 días:

- En LLC - Hasta la respuesta (remisión parcial o completa) o por 6 ciclos
- En LNH de bajo grado - hasta la respuesta (remisión parcial o completa) más 2 ciclos de consolidación

1. Dearden et al. A Comparison of the Efficacy and Safety of Oral and Intravenous Fludarabine in Chronic Lymphocytic Leukemia in the LRF CLL4 Trial. Cancer 2011;117:2452-60.



Dosis

Fludarabina Oral	Asoleudox®
Vía Oral	Intravenoso
40 mg/m ² de superficie corporal por 5 días cada 28 días	25 mg / m ² de superficie corporal por 5 días cada 28 días



ASOFARMA

Leunase®

Solución Inyectable

L-asparaginasa

Eficacia en esquemas
de tratamiento para
Leucemia Linfocítica Aguda (LLA)
y Linfomas no Hodgkin



sanfer®

Leunase®

INFORMACION PARA PRESCRIPCION AMPLIA (I.P.P-A)

LEUNASE®

(L-asparaginasa)

Solución Inyectable.

FORMA FARMACÉUTICA Y FORMULACIÓN: El frasco con polvo contiene: L-asparaginasa 5,000 UI ó 10,000 UI. **DESCRIPCIÓN:** LEUNASE® es un producto de la investigación de Kyowa Hakkō Kirin Co., Ltd., Laboratorio Japonés de primer nivel que desarrolló la tecnología moderna para la extracción masiva de cristales de L-asparaginasa. LEUNASE® es el nombre comercial que se ha dado a los cristales de L-asparaginasa extraídos del filtrado purificado del cultivo de E. coli, de cepa HAP mejorada. Diversas pruebas han puesto en claro que estos cristales son columnares o espiculares, monocíclicos y simples y químicamente están constituidos por una proteína compuesta por 90 aminoácidos. LEUNASE® solución inyectable es un preparado enzimático secado por congelación, para el tratamiento de la leucemia aguda linfoblástica y el linfoma no Hodgkin, que actúa mediante la inactivación de la asparagina, un nutriente esencial para determinados tipos de células tumorales y que induce en dichas células trastornos de la nutrición, que llevan a la inhibición del crecimiento del tumor. Se ha confirmado que LEUNASE® induce a menudo la remisión, incluso en procesos muy avanzados. LEUNASE® es particularmente eficaz, en cuanto a inducir la remisión en niños con leucemia linfocítica aguda. Debido a su singular modo de acción, LEUNASE® solución inyectable puede combinarse con otros medicamentos antileucémicos contemplados en los esquemas de tratamiento antineoplásico más frecuentemente utilizados en nuestro medio. **INDICACIONES TERAPÉUTICAS:** • Leucemia aguda linfoblástica. • Linfoma no Hodgkin. **FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA EN HUMANOS:** Las células tumorales en la leucemia aguda y el linfoma maligno, requiere asparaginasa exógena como un nutriente esencial para su crecimiento. LEUNASE® ha demostrado su eficacia para inactivar a la L-asparaginasa en el plasma. La eficacia aparece relativamente cercana a la administración. La L-asparaginasa obtenida a partir de cultivos de E.coli, tiene 2-10% de actividad de glutaminasa intrínseca, lo cual puede causar depleción parcial de L-glutamina exógena. Después de la administración de 200 UI/kg. De LEUNASE®, la L-asparaginasa desaparece muy lento del suero. En caso de una administración consecutiva por cuatro días, los niveles sanguíneos aumentan gradualmente. Los estudios de distribución de la L-asparaginasa revelan que el nivel tisular es alto, y una pequeña cantidad es detectada en pulmón, riñón, hígado y corazón. No es excretado por la orina. La droga parece actuar principalmente en la sangre, linfa o fluidos tisulares.

CONTRAINDICACIONES: En los pacientes con pancreatitis o con antecedentes de pancreatitis, pudiera presentarse pancreatitis hemorrágica aguda después de la administración de L-asparaginasa. **PRECAUCIONES O RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA:** La experimentación animal ha demostrado que LEUNASE® es teratogénico. No debe usarse en pacientes embarazadas o con probabilidad de embarazo, durante el periodo de lactancia. **REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS:** Durante la administración de LEUNASE®, pueden presentarse las siguientes reacciones adversas: 1. Hepáticas: perturbaciones de las funciones hepáticas (hiperamoniemia, disminución del nivel del colesterol, hígado graso, aumento de la fosfatasa alcalina, aumento de la TGO y TGP, fluctuación de la DHL, etc.). 2. Pancreatitis: perturbación de las funciones pancreáticas (necrosis de los islotes de Langerhans). 3. Shock: ocasionalmente puede aparecer shock, confusión, convulsiones, etc. Cuando se presentan estos síntomas debe suspenderse la administración del medicamento. 4. Renales: perturbaciones de las funciones renales, (proteinuria, aumento del BNU, edema, etc.) 5. Sanguíneas: disminución del nivel de fibrinógeno, de la relación A/G y de plaquetas, diátesis hemorrágicas. En estos casos de acuerdo con los síntomas han de tomarse medidas adecuadas, como suspensión del medicamento, etc. 6. Hipersensibilidad: exantema, urticaria y otros síntomas de hipersensibilidad. Cuando aparecen estos síntomas debe suspenderse la medicación. 7. En el sistema nervioso: ocasionalmente pueden aparecer perturbaciones del sistema nervioso central, como inestabilidad psicológica, somnolencia, etc. En estos casos deberá suspenderse la administración del medicamento. 8. Digestivo: pueden aparecer náuseas, eructos, vómito y anorexia. 9. Cerebrales: se ha informado que el uso de LEUNASE® puede producir perturbaciones orgánicas del cerebro, que abarcan una gran extensión del mismo y son potencialmente mortales. 10. Otros: se puede presentar cefalea, dolor de vasos sanguíneos y malestar general. Además de 2 a 5 horas después de la inyección puede presentarse fiebre, que desaparece espontáneamente. **INTERACCIONES**

MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO: LEUNASE® puede ser administrado conjuntamente con otros antineoplásicos frecuentemente utilizados en los esquemas de tratamiento farmacológico habituales en casos de leucemia aguda linfoblástica y linfoma no Hodgkin. No deberá administrarse LEUNASE® en pacientes con tendencia al abuso del alcohol. LEUNASE® no interactúa con los alimentos. **ALTERACIONES DE PRUEBAS DE LABORATORIO:** Durante la administración de LEUNASE® y dependiendo de la aparición o no de reacciones adversas, pueden presentarse las anomalías señaladas en el aparato de reacciones secundarias y adversas. **PRECAUCIÓN EN LA ADMINISTRACIÓN:** 1. Antes de la administración, se recomienda realizar una prueba cutánea de sensibilidad, inyectándose subcutáneamente 1 ml de agua destilada que contenga de 1 a 10 UI de L-asparaginasa y observar al paciente alrededor de 30 minutos, para confirmar que no ocurra ninguna anomalía. Si aparecen signos anormales, deberá suspenderse la aplicación. 2. LEUNASE® debe usarse inmediatamente después de haber sido reconstituido. **ADVERTENCIAS:** Este medicamento deberá ser administrado únicamente por médicos especialistas en oncología y/o hematología, con experiencia en quimioterapia antineoplásica. **DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN:** Adulto: 50 a 200 UI/kg de peso corporal al día. Pediatría: (niños y neonatos) 50 a 200 UI/kg de peso corporal al día. Geriátría: 50 a 100 UI/kg de peso corporal al día. En todos los casos, la administración de LEUNASE® podrá realizarse por vía intramuscular o por goteo intravenoso (venoclisis). La dosis deberá ajustarse a la edad y estado general del paciente. **PREPARACION DE LA SOLUCION, METODO DE ADMINISTRACIÓN:** LEUNASE® solución inyectable puede disolverse en solución fisiológica o en agua destilada inyectable. Disuélvase el contenido del frasco ampula en 2 a 5 ml. de solución fisiológica o agua destilada inyectable, agítese hasta obtener una solución transparente y aplíquese por vía intramuscular o intravenosa, bajo estricta vigilancia. Hecha la mezcla adminístrese de inmediato. En caso de que no utilice el total de la mezcla así preparada, deberá desecharse el sobrante.

SOBREDOSIFICACION O INGESTA ACCIDENTAL MANIFESTACIONES Y MANEJO (Antídoto): En caso de sobredosis, se deben aplicar las medidas terapéuticas de soporte correspondiente y mantener al paciente bajo observación. **PRESENTACION:** Caja con 1 ó 5 frascos. Contenido: 5,000 UI ó 10, 000 UI de L-asparaginasa. **RECOMENDACIONES PARA EL ALMACENAMIENTO:** Consérvese en refrigeración (2°C-8°C). No se congele. **LEYENDA DE PROTECCIÓN:** No se administre este medicamento sin leer instructivo anexo. No se use en el embarazo. No se deje al alcance de los niños.

Hecho en Japón por: Kyowa Hakkō Kirin Co., Ltd. 1-6-1 Ohtemachi, Chiyoda-ku, Tokio, Japón.

Acondicionado en México por: Dinafarma, S.A. de C.V., Circuito Nemesio Diez Riega No. 10, Parque Industrial El Cerrillo II, Lerma, México 52000.

Distribuido por: Laboratorios Sanfer, S.A. de C.V., Hormona No. 2-A, San Andrés Atoto, C.P. 53500, Naucalpan de Juárez, México.

® Marca registrada, Reg. No. 159M88 SSA IV.

No. de entrada: 303591

sanfer®

www.sanfer.com.mx

Revista de **HEMATOLOGÍA**

Rev Hematol Mex 2014;15:octubre-diciembre

EDITOR

Guillermo J. RUIZ-ARGÜELLES. Puebla, México

COMITÉ EDITORIAL

Álvaro AGUAYO. Ciudad de México, México

Javier BOLAÑOS-MEADE. Baltimore, EUA

Jorge CORTÉS. Houston, EUA

Aurora DE-LA-PEÑA. Ciudad de México, México

Sergio GIRALT. Nueva York, EUA

David GÓMEZ-ALMAGUER. Monterrey, México

Renán A. GÓNGORA-BIACHI. Mérida, México

Bertha IBARRA. Guadalajara, México

José Carlos JAIME-PÉREZ. Monterrey, México

Francesco Lo COCO. Roma, Italia

Xavier LÓPEZ-KARPOVITCH. Ciudad de México, México

Alejandro MADRIGAL. Londres, Inglaterra

Carlos MARTÍNEZ-MURILLO. Ciudad de México, México

Héctor MAYANI. Ciudad de México, México

Rubén A. MESA. Scottsdale, EUA

José María MORALEDA. Murcia, España

Rubén NIESVIZKY. Nueva York, EUA

Guillermo J. RUIZ-DELGADO. Puebla, México

Arlette RUIZ-de-SAEZ, Caracas, Venezuela

Jesús F. SAN-MIGUEL. Salamanca, España

Luz del Carmen TARIN-ARZAGA. Monterrey, México

Enrique TORRE-LÓPEZ. San Luis Potosí, México

José Francisco TOMAS. Madrid, España

Jorge VELA-OJEDA. Ciudad de México, México

Luis A. VILLELA. Monterrey, México

PRESIDENTE

Dr. Xavier LÓPEZ-KARPOVITCH

VICEPRESIDENTE

Dr. Ramón RIVAS LLAMAS

SECRETARIA

Dra. Herminia BENÍTEZ ARANDA

TESORERO

Dr. Salvador SILVA LÓPEZ

VOCAL DE ACTIVIDADES CIENTÍFICAS

Dr. Erick CRESPO SOLÍS

VOCAL DE MEMBRESÍA

Dr. Ignacio J. AGUIRRE-AGUIRRE

COORDINADORA ACADÉMICA

Q.F.B. Josefa PIEDRAS ROSS

COORDINADORA ADMINISTRATIVA

Mayra OVIEDO PELL

Revista de Hematología, año 15, núm. 4. octubre-diciembre 2014, es una publicación trimestral editada por Edición y Farmacia SA de CV. Calle José Martí 55, colonia Escandón, Delegación Miguel Hidalgo, CP 11800, tel.: 5678-2811, www.nietoeditores.com.mx, articulos@nietoeditores.com.mx.

Editor responsable: Guillermo J Ruiz-Argüelles. Reserva de Derechos al Uso Exclusivo, ISSN: 0001-2001, Certificado de Licitud de Título en trámite. Certificado de Licitud de Contenido en trámite, otorgados por la Comisión Calificadora de Publicaciones y Revistas Ilustradas de la Secretaría de Gobernación. Autorización como Publicación Periódica por Sepomex en trámite.

Impresa en Roma Color SA de CV. Pascual Orozco 70, colonia San Miguel Iztacalco, CP 08650, México, DF. Este número se terminó de imprimir el 10 de octubre de 2014 con un tiraje de 500 ejemplares. 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 del Instituto Nacional del Derecho de Autor.

CONTENIDO

CONTENTS

EDITORIAL

- 153 **Acerca de las dosis del carfilzomib**
Rubén Niesvizky

ARTÍCULOS ORIGINALES

- 157 **Determinación por micrometría del tamaño de los blastos leucémicos más frecuentes**
José Carlos Jaime-Pérez, Alejandra Celina Esparza-Sandoval, Alberto Vázquez-Mellado-De Larracochea, Norberto López-Serna, Ruth Álvarez-Cantú, Eduardo Vázquez-Garza, David Gómez-Almaguer
- 164 **Tratamiento de la leucemia mieloide crónica: 20 años de experiencia en una sola institución**
Manuel Antonio López-Hernández, Luisa Banda-García, Martha Alvarado-Ibarra
- 174 **Evaluación de la transfusión de hemoderivados en el Hospital Regional Presidente Juárez del ISSSTE, Oaxaca, de acuerdo con la Guía para el uso clínico de la sangre**
Euler Chargoy-Vivaldo, Sonia Quezada-Bolaños, Consuelo Cacicque-Sánchez

ARTÍCULO DE REVISIÓN

- 184 **Macroglobulinemia de Waldenström: una visión general**
Alicia Morales-González, Alejandro Santos-Lozano

CASOS CLÍNICOS

- 190 **Linfoma anaplásico extranodal de columna dorsal ALK positivo**
María de los Ángeles Corona-Hernández, Sonia Hernández-Rodríguez, Alicia Rivera-Trujillo
- 196 **Necrosis de gran extremidad secundaria a síndrome antifosfolípido catastrófico**
Rosario Ruiz-Domínguez, Guillermo Cuentas-Yáñez, Sabrina Da Re-Gutiérrez

VOCES DE MÉDICOS Y PACIENTES

- 202 **Curado**
José Ramón Remolina-Vettoretti

ARTÍCULO ESPECIAL

- 205 **Congreso Mundial de la Sociedad Internacional de Hematología (ISH) 2014: Informe del Presidente del Consejo**
Emin Kansu

EDITORIAL

- 153 **On carfilzomib dosage**
Rubén Niesvizky

ORIGINAL ARTICLES

- 157 **Micrometric determination of the most frequent leukemic blasts' size**
José Carlos Jaime-Pérez, Alejandra Celina Esparza-Sandoval, Alberto Vázquez-Mellado-De Larracochea, Norberto López-Serna, Ruth Álvarez-Cantú, Eduardo Vázquez-Garza, David Gómez-Almaguer
- 164 **The treatment of chronic myeloid leukemia: A single-center, 20-year experience**
Manuel Antonio López-Hernández, Luisa Banda-García, Martha Alvarado-Ibarra
- 174 **Assessment of the blood products transfusion at Regional Hospital Presidente Juarez, ISSSTE, Oaxaca, according to the Guide for the clinical use of blood**
Euler Chargoy-Vivaldo, Sonia Quezada-Bolaños, Consuelo Cacicque-Sánchez

REVIEW ARTICLE

- 184 **Waldenstrom's macroglobulinemia: An overview**
Alicia Morales-González, Alejandro Santos-Lozano

CLINICAL CASES

- 190 **ALK positive spine extranodal anaplastic lymphoma**
María de los Ángeles Corona-Hernández, Sonia Hernández-Rodríguez, Alicia Rivera-Trujillo
- 196 **Large lower extremity necrosis due to catastrophic antiphospholipid syndrome**
Rosario Ruiz-Domínguez, Guillermo Cuentas-Yáñez, Sabrina Da Re-Gutiérrez

VOICES OF PHYSICIANS AND PATIENTS

- 202 **Cured**
José Ramón Remolina-Vettoretti

SPECIAL ARTICLE

- 205 **International Society of Hematology (ISH) 2014 World Congress: Report of the Chair-of-Council**
Emin Kansu

Acerca de las dosis del carfilzomib

On carfilzomib dosage

Rubén Niesvizky

Director clínico del Servicio de Mieloma. División de Hematología y Oncología Médica, Departamento de Medicina, Weill Cornell Medical College, Nueva York, Estados Unidos.

El carfilzomib (Kymprolis, Onyx) es un inhibidor de proteosoma de segunda generación, derivado de la epoximicina, de la clase de las epoxicetonas;¹ está aprobado por la Dirección de Alimentos y Fármacos para su administración en el tratamiento del mieloma múltiple resistente o en recaída. Este fármaco se une covalente e irreversiblemente a las subunidades tipo quimiotripsina del proteosoma eucariótico.^{2,3} El desarrollo preclínico del fármaco se realizó en ratones y simios, administrando dos dosis consecutivas semanales durante tres semanas o cinco días consecutivos cada dos semanas, se administra como bolo intravenoso. Con estos esquemas se demostró la inhibición acumulativa de la actividad proteosómica.² Los estudios en xenoinjertos demostraron actividad antitumoral efectiva sólo en esquemas de posología consecutiva (días 1, 2 o días 1-5) y con mucho menor actividad en esquemas de dosis semanales o dos veces por semana (días 1 y 8 o días 1 y 4), no consecutivas, que permitía la recuperación de la actividad proteosómica.²

Los primeros trabajos en humanos se iniciaron con una serie de estudios fase I en neoplasias malignas. El ensayo clínico que dio lugar a la dosis recomendada actual permitió escalar la dosis incluso de 20 mg/m² en los dos primeros días para luego escalar a 27 mg/m² en dosis subsecuentes. Se administró dexametasona a 20 mg por vía oral como coadyuvante en pacientes que no tenían respuestas adecuadas. En este estudio no se demostró neurotoxicidad ni dosis limitante.⁴ La administración durante estos ensayos clínicos se complicó en algunos pacientes debido a la aparición del síndrome de lisis tumoral y las correlaciones farmacodinámicas mostraron una inhibición proteosómica de 70-80% con este esquema.^{4,5} Otro estudio paralelo que pretendía dosificar en cinco días consecutivos encontró toxicidades no hematológicas aceptando una dosis máxima de 15 mg/m².⁶ El estudio fase II en mieloma múltiple que finalmente llevó a la aprobación del fármaco inició con dosis de 20 mg/m² y luego se

Correspondencia: Dr. Rubén Niesvizky
run9001@med.cornell.edu

Este artículo debe citarse como
Niesvizky R. Acerca de las dosis del carfilzomib. Rev Hematol Mex 2014;15:153-155.

modificó para imitar el estudio fase I (001) con dosis escalada a 20/27 mg/m². Este programa incluía prehidratación como medida profiláctica contra lisis tumoral, así como dosis de esteroides antes de cada administración de carfilzomib. En estos programas se administraba el fármaco en infusiones cortas de 10 minutos, aproximadamente. Con este esquema de tratamiento los pacientes que participaban en este estudio con enfermedad en recaída o resistente, que hubieran recibido un inmunomodulador y bortezomib como tratamiento, se beneficiaron con una respuesta global al tratamiento de 23.7%.⁷ La falta de toxicidad dosis limitante propició que en nuevos estudios clínicos la dosis se escalara a esquemas de 20/36 mg/m² en tratamientos de primera línea y de 20/56 mg/m² en enfermedad resistente y en recaída. Todos estos programas incluyen infusiones más prolongadas de 30 minutos, lo que reduce aún más otros eventos adversos observados en el pasado, como reacciones inflamatorias sistémicas. Los resultados demostraron el incremento en la eficacia sin aumento significativo de la toxicidad.⁸⁻¹⁰ Uno de los retos en la administración cotidiana del fármaco es la necesidad de repetir las dosis en días consecutivos para inhibir 80% de la función proteosómica total y, por ende, alcanzar eficacia. Lo que queda por aclarar es cuánta inhibición proteosómica se necesita para obtener una respuesta clínica significativa. Tradicionalmente, la inhibición proteosómica se determina *in vitro* en sangre total o en células mononucleares. En la clínica estos estudios de actividad proteosómica ayudaron a definir la farmacodinamia del fármaco en cuestión. En el congreso de la Asociación Europea de Hematología de 2012, Lee y colaboradores informaron que existe una correlación entre los efectos inhibidores del proteosoma obtenidos con carfilzomib y la respuesta. Por ejemplo, a dosis de 56 mg/m² en dosis pareadas tradicionales se alcanzan cifras de inhibición de aproximadamente 90% con respuestas globales de 60%, mientras que la dosis de 15 mg/m², también en esquemas tradicionales, otorga respuestas más limitadas.¹¹

En contraste, varios grupos demostraron que la administración semanal de bortezomib reduce su toxicidad y, en consecuencia, permite una intensidad de dosis más adecuada con actividad antitumoral comparable o mayor, especialmente en pacientes de edad avanzada con mieloma múltiple.^{12,13} En consecuencia, la inhibición proteosómica parece correlacionar con la actividad antitumoral, pero existen otros factores a aclarar, como el efecto del fármaco en combinación con agentes alquilantes o inmunomoduladores. Hasta ahora no existe un estudio prospectivo, con distribución al azar que determine a ciencia cierta las diferencias en seguridad, toxicología y eficacia entre la administración tradicional *versus* semanal del fármaco. No obstante, la administración semanal del bortezomib es aceptada universalmente como una alternativa efectiva en el tratamiento del mieloma múltiple.

Algunos grupos de investigación reconocen lo mismo respecto del carfilzomib y se han iniciado programas de experimentación que cambian el esquema original del carfilzomib en días consecutivos a la posología menos intensa de administración semanal, con lo que además se aprovecha que la dosis puede incrementarse gracias a la administración de infusiones más prolongadas de 30 minutos y las medidas de hidratación y profilaxis esteroidea. El estudio Champion-I, dirigido por Berenson y colaboradores, está explorando escalar de 20/45, 20/56, 20/70 y 20/88 mg/m² con dosis administradas una vez por semana. En este estudio se alcanzó sin toxicidad limitante la dosis de 20/70, con respuestas globales de 60% en pacientes con mieloma resistente o en recaída.¹⁴

En el informe de Ruiz-Delgado y su grupo, recientemente publicado,¹⁵ se hace evidente la actividad del fármaco a la dosis inicial, pero administrada semanalmente en vez de dos veces a la semana. La paciente del caso comunicado parece ser resistente a los inmunomoduladores en combinación con esteroides y bortezomib se-

manal. Los autores sugieren que la dosis semanal de 27 mg/m² puede ser efectiva en estos casos. Si bien la interrogante es pertinente, cabe destacar que es difícil generalizar esta observación:

1. Se genera la hipótesis que la dosificación semanal puede ser efectiva y estos esquemas de tratamiento requieren la interrogación con estudios prospectivos fases 2 y 3.
2. Debemos encontrar otros biomarcadores que sean más relevantes a la clínica en relación con la inhibición proteosómica y correlacionarlos con la respuesta y la supervivencia.
3. La administración de dosis semanales tiene ventajas de comodidad y costo.
4. La combinación de carfilzomib con otros agentes requiere escrutinio clínico.
5. A pesar de la importancia del caso informado, esta descripción no debe cambiar nuestra práctica diaria y, por ahora, es necesario continuar con la dosis y posología indicadas, particularmente en pacientes doblemente resistentes.
6. Desde luego, como en cualquier ámbito médico, hacer cambios y ajustes individuales en cada paciente es fundamental, tomando siempre en cuenta los factores biológicos, psicológicos, económicos y sociales que afectan a cada paciente.

REFERENCIAS

1. Meng L, Mohan R, Kwok HB, et al. Epoxomicin, a potent and selective proteasome inhibitor, exhibits *in vivo* anti-inflammatory activity. *PNAS* 1999;96:10403-10408.
2. Demo SD, Kirk CJ, Aujay MA, et al. Antitumor activity of PR-171, a novel irreversible inhibitor of the proteasome. *Cancer Res* 2007;67:6383-6391.
3. Eloffson M, Splittgerber U, Myung J, et al. Towards subunit-specific proteasome inhibitors: synthesis and evaluation of peptide alpha',beta'-epoxyketones. *Chem Biol* 1999;6:811-822.
4. O'Connor OA, Stewart AK, Vallone M, et al. A phase 1 dose escalation study of the safety and pharmacokinetics of the novel proteasome inhibitor carfilzomib (PR-171) in patients with hematologic malignancies. *Clin Cancer Res* 2009;15:7085.
5. Alsina M1, Trudel S, Furman RR, et al. A phase I single-agent study of twice-weekly consecutive-day dosing of the proteasome inhibitor carfilzomib in patients with relapsed or refractory multiple myeloma or lymphoma. *Clin Cancer Res* 2012;18:4830-4840.
6. Jakubowiak AJ. Evolution of carfilzomib dose and schedule in patients with multiple myeloma: a historical overview. *Cancer Treat Rev* 2014;40:781-790.
7. Siegel DS1, Martin T, Wang M, et al. A phase 2 study of single-agent carfilzomib (PX-171-003-A1) in patients with relapsed and refractory multiple myeloma. *Blood* 2012;120:2817-2825.
8. Niesvizky R, Martin TG 3rd, Bensinger WI, et al. Phase Ib dose-escalation study (PX-171-006) of carfilzomib, lenalidomide, and low-dose dexamethasone in relapsed or progressive multiple myeloma. *Clin Cancer Res* 2013;19:2248-2256.
9. Wang M, Martin T, Bensinger W, et al. Phase 2 dose-expansion study (PX-171-006) of carfilzomib, lenalidomide, and low-dose dexamethasone in relapsed or progressive multiple myeloma. *Blood* 2013;122:3122-3128.
10. Siegel D1, Martin T, Niesvizky R, et al. Integrated safety profile of single-agent carfilzomib: experience from 526 patients enrolled in 4 phase II clinical studies. *Haematologica* 2013;98:1753-1761.
11. Lee SJ, Arastu-Kapur S, Kellerman L, et al. Potent inhibition of select proteasome subunits by carfilzomib in multiple myeloma and solid tumor patients is associated with patient response. *Haematologica* 2012;97:344.
12. Palumbo A1, Bringhen S, Larocca A, et al. Bortezomib-melphalan-prednisone-thalidomide followed by maintenance with bortezomib-thalidomide compared with bortezomib-melphalan-prednisone for initial treatment of multiple myeloma: updated follow-up and improved survival. *J Clin Oncol* 2014;32:634-640.
13. Reeder CB, Reece DE, Kukreti V, et al. Once-versus twice-weekly bortezomib induction therapy with CyBorD in newly diagnosed multiple myeloma. *Blood* 2010;115:3416-3417.
14. Berenson JR, Klein L, Rifkin RM, et al. A phase 1, dose-escalation study (CHAMPION-1) investigating weekly carfilzomib in combination with dexamethasone for patients with relapsed or refractory multiple myeloma. *ASH* 2013;1934.
15. Ruiz-Delgado GJ, Vallejo-Villalobos MF, Galindo Becerra S, Ruiz-Argüelles GJ. Low-dose carfilzomib induced a dramatic response of the symptoms and paraproteinemia in a heavily pre-treated multiple myeloma patient refractory to lenalidomidebortezomib-dexametasone. *Rev Hematol Mex* 2014;15:137-141.

Determinación por micrometría del tamaño de los blastos leucémicos más frecuentes

RESUMEN

Antecedentes: existe escasa información respecto del tamaño de las células malignas en las diferentes leucemias agudas, lo que puede ser de relevancia para explicar algunas características clínicas, como el síndrome de hiperviscosidad y los fenómenos trombóticos.

Objetivo: determinar el tamaño de los blastos en los tipos más frecuentes de las leucemias.

Material y método: estudio ambispectivo, observacional, en el que se examinaron frotis de médula ósea teñidos con la técnica de Wright de pacientes con diagnóstico, confirmado por citometría de flujo, de leucemia linfoblástica aguda, leucemia mieloblástica aguda y leucemia granulocítica crónica en fase blástica. Se incluyeron muestras de pacientes en etapa de diagnóstico, inducción a la remisión o en recaída. Se seleccionaron los casos con las características morfológicas más representativas de cada tipo de leucemia aguda. Se midió el tamaño de las células por medio de un microscopio equipado con programa de micrometría. Se analizó la muestra con estadística descriptiva, se obtuvo la mediana y sus rangos y se compararon los tamaños obtenidos con los reportados en la bibliografía.

Resultados: se determinó el tamaño de los blastos de 186 pacientes; 111 con leucemia linfoblástica aguda, 55 con leucemia mieloblástica aguda y 20 con leucemia granulocítica crónica en crisis blástica. Las medianas y límites del tamaño de las células malignas fueron: 11.3 μ (4.5-17.2), 11.2 μ (8.3-15.7) y 11.7 μ (6.6-15.0), respectivamente.

Conclusión: a pesar de su distinto origen celular y de las diferentes fases de la leucemia aguda, la mediana del tamaño de los blastos en los pacientes estudiados fue notablemente similar.

Palabras clave: blastos, micrometría, linfoblastos, mieloblastos, crisis blástica.

Micrometric determination of the most frequent leukemic blasts' size

ABSTRACT

Background: The morphology of malignant cells that proliferate in the different leukemias, including their size, is very heterogeneous; there is scarce specific information regarding the size of these cells, which can be of relevance to explain some clinical characteristics, like development of hyperviscosity syndrome and thrombotic events.

José Carlos Jaime-Pérez¹
Alejandra Celina Esparza-Sandoval¹
Alberto Vázquez-Mellado-De Larracochea¹
Norberto López-Serna²
Ruth Álvarez-Cantú²
Eduardo Vázquez-Garza¹
David Gómez-Almaguer¹

¹ Servicio de Hematología.

² Departamento de Medicina Interna, Departamento de Embriología.

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

Recibido: 20 de junio 2014

Aceptado: 19 de septiembre 2014

Correspondencia: Dr. José Carlos Jaime Pérez
Hospital Universitario Dr. José E González
Edificio Dr. Rodrigo Barragán, 2° piso
Av. Madero y Gonzalitos s/n
64460 Monterrey, Nuevo León, México
carjaime@hotmail.com

Este artículo debe citarse como

Jaime-Pérez JC, Esparza-Sandoval AC, Vázquez-Mellado-De Larracochea A, López-Serna N y col. Determinación por micrometría del tamaño de los blastos leucémicos más frecuentes. Rev Hematol Mex 2014;15:157-163.

Objective: To determine the size of leukemic blasts in the most frequent acute leukemias.

Material and method: An ambispective, observational study was done in which were stained with Wright's stain marrow smears of patients treated at the Hematology Service of the University Hospital Dr. Jose Eleuterio Gonzalez, Autonomous University of Nuevo Leon, Mexico, diagnosed with acute lymphoblastic leukemia, acute myeloblastic leukemia and chronic myelogenous leukemia in blastic phase. Lineage was established by flow cytometry. Clinical stages included diagnosis, induction therapy and relapse. Those with the most representative morphologic characteristics of each acute leukemia subtype were selected for micrometry measurement. Data were analyzed with descriptive statistics, obtaining median and range; size was compared with those found in the literature.

Results: Leukemic blasts of 186 patients were studied; 111 with acute lymphoblastic leukemia, 55 with acute myeloblastic leukemia and 20 with chronic myelogenous leukemia in blastic phase. The medians and ranges of the cells size were: 11.3 μ (4.5-17.2), 11.2 μ (8.3-15.7) and 11.7 μ (6.6-15.0), respectively.

Conclusion: Despite the different cell origin and clinical stage of the acute leukemias, the median size and its range was remarkably similar among the studied patients.

Key words: blasts, micrometry, lymphoblasts, myeloblasts, blastic crisis.

ANTECEDENTES

Los blastos son células inmaduras de la médula ósea que provienen de las células madre hematopoyéticas, son morfológicamente indistinguibles de éstas y conservan su actividad pluripotente, por lo que tienen la capacidad de dividirse en las estirpes linfoide y mieloide. En la médula ósea normal su porcentaje es igual o menor a 3%.¹ Normalmente, en sangre periférica se encuentran solamente células maduras, aunque en determinadas circunstancias fisiológicas y patológicas se pueden observar algunas células inmaduras, como eritroblastos en las anemias hemolíticas severas, o mielocitos y metamielocitos en las infecciones bacterianas graves; en ausencia de un proceso leucémico, linfoide o mieloide, en la sangre periférica no se encuentran blastos.

En el mundo se diagnostican alrededor de 240,000 casos nuevos de leucemia aguda en la infancia cada año, de los que 75% ocurre en países en desarrollo; la leucemia linfoblástica aguda es la más común en pacientes pediátricos y representa 76% de las leucemias en pacientes menores de 15 años y 30% de todos los cánceres en este grupo de edad.² La leucemia mieloblástica aguda es la leucemia aguda más frecuente en neonatos y explica 35% de todos los casos nuevos de leucemia de cualquier tipo, también es la más frecuente en los adultos, con 85% de los casos.³ La incidencia de la leucemia granulocítica crónica aumenta a medida que avanza la edad; alcanza un máximo a la edad de 53 años, los hombres se ven afectados más que las mujeres con proporción de 3:2 y en ocasiones también afecta a niños.⁴

Es probable que la existencia de blastos malignos de gran tamaño tenga un efecto considerable en las características del reologismo celular intravascular y, en teoría, pueden ser adicionales a los derivados del número de estas mismas células. Se ha documentado la formación de complejos heterotípicos potencialmente trombogénicos entre células mononucleares y plaquetas, lo que hace posible la formación de éstos entre plaquetas y células leucémicas.⁵ El tamaño de los blastos puede relacionarse con eventos trombóticos, aunque esto no está documentado. La mortalidad por cualquier evento trombótico asociado con cáncer es de 2 a 4% y el riesgo de recurrir es de 7 a 10% según el tipo de malignidad.⁶

Además de la conocida asociación entre los blastos de algunas malignidades hematológicas, notoriamente los de la leucemia promielocítica aguda, y la aparición de coagulación intravascular diseminada,⁷ si el número de blastos es suficientemente grande puede dar lugar a la aparición de leucostasia con datos del síndrome de hiperviscosidad;⁸ por tanto, es necesario considerar, además de su número, la relevancia que el tamaño de los blastos leucémicos puede tener porque, en teoría, si las células fueran de mayor tamaño, se requeriría menor número de ellas para provocar los datos clínicos de este síndrome, incluido el sangrado de mucosas y alteraciones visuales, neurológicas, cardiovasculares y renales, que aparecen cuando los valores normales de viscosidad sérica de 1.4-1.8 cp (centipoise, pascal-segundo) aumentan a 4-5 cp.⁹ Debido a la falta de información del tamaño de los blastos decidimos medir las células existentes en los diferentes tipos de leucemias agudas y en la leucemia granulocítica crónica en crisis blástica.

MATERIAL Y MÉTODO

Estudio ambispectivo, observacional, efectuado de enero de 2007 a diciembre de 2013, en el que se reclutaron para su posterior estudio 186 casos

de pacientes con diagnóstico de leucemia aguda que acudieron al Servicio de Hematología del Departamento de Medicina Interna del Hospital Universitario Dr. José Eleuterio González de la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Nuevo León. Se seleccionaron los casos con la morfología más característica de cada estirpe, cuyo linaje se comprobó por citometría de flujo, para ejemplificar, por medio de imágenes representativas, las diferencias morfológicas celulares, a excepción de las leucemias mieloides eritroblástica y megacariocítica, debido a que no se reportaron casos de éstas durante el periodo del estudio. Se prepararon extensiones sanguíneas de la sangre periférica de voluntarios sanos para establecer la morfología y tamaño de los leucocitos normales.

Se seleccionaron frotis de la médula ósea de entre 186 pacientes con diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda, leucemia mieloblástica aguda y leucemia granulocítica crónica, teñidos con Wright y con datos de micrometría; en todos los casos el linaje se estableció por citometría de flujo con el equipo FACSCalibur, (Becton Dickinson, San José, California). Se revisó cada frotis de médula ósea seleccionado por un mismo observador experto en morfología y se registró el diagnóstico. En cada caso se observó una cantidad de al menos 200 células y entre éstas se seleccionaron cinco blastos para su medición, incluidos los tamaños observados mínimos y máximos. Se midió el diámetro en micras con un microscopio de luz AxioStar plus (Karl Zeiss, Alemania) con el programa AxioVision Rel. 8 en la función de "measure" calibrada en micras. El objetivo utilizado fue de 100X.

Se integró una base de datos en el programa SPSS versión 20, se realizó estadística descriptiva que incluyó la mediana y los límites de los blastos de cada grupo de leucemia y su tamaño se comparó con los datos referidos en la bibliografía.

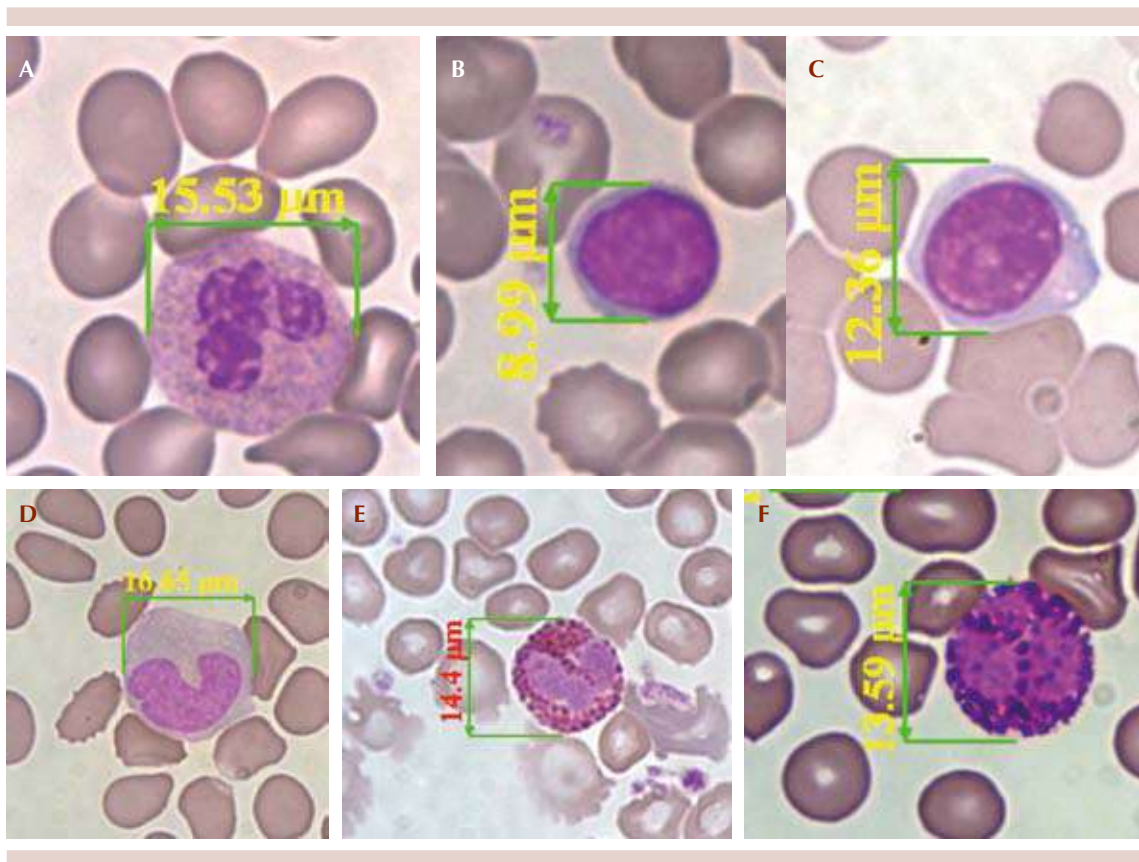


Figura 1. Tamaño de los leucocitos normales. **A.** Neutrófilo, núcleo multilobulado, citoplasma granular. **B.** Linfocito, se describen dos variedades de tamaño, el pequeño se distingue por tener muy poco citoplasma, casi toda la célula es ocupada por el núcleo de consistencia homogénea; en cambio, el de mayor tamaño (B) tiene más citoplasma que el primero y es también de apariencia homogénea. **C.** Monocito, célula grande y citoplasma con aspecto de vidrio despolido. **D.** Neutrófilo en banda, con núcleo en forma de riñón. **E.** Eosinófilo, núcleo bilobulado, citoplasma con gránulos azurófilos. **F.** Basófilo, núcleo bilobulado, citoplasma con gránulos basófilos hiperteñidos de gran tamaño.

RESULTADOS

Se estudiaron los reportes de morfología, citometría de flujo y micrometría de los blastos de la médula ósea de 186 pacientes; de ellos, 111 tenían leucemia linfoblástica aguda, 55 leucemia mieloblástica aguda y 20 leucemia granulocítica crónica en crisis blástica. El tamaño de las células inmaduras en los casos seleccionados como representativos fue de 11.3 μ (límites: 4.5-17.2), 11.2 μ (límites: 8.3-15.7) y 11.7 μ (límites: 6.6-15.0), respectivamente (Cuadro 1).

Durante el periodo del estudio no se encontraron casos de eritroleucemia (M6) ni de leucemia aguda megacarioblástica (M7), por lo que no se incluyeron en este reporte.

DISCUSIÓN

Existe muy escasa información acerca del tamaño de los blastos en las leucemias agudas, éste podría ser de importancia para explicar fenómenos como el síndrome de hiperviscosidad por leucostasia,⁸ que puede manifestarse más

Cuadro 1. Tamaño de los diferentes blastos leucémicos, en micras, en casos representativos seleccionados de entre 187 pacientes con leucemia linfoblástica aguda, leucemia mieloblástica aguda y leucemia granulocítica crónica en crisis blástica

Tipo de leucemia (número de casos)	Mediana en micras	Límites en micras
Leucemia linfoblástica aguda (111)	11.3	6.7-41.3*
Leucemia mieloblástica aguda (55)	11.2	8.3-17.9
Leucemia granulocítica crónica (20)	11.7	6.6-15

*Este valor máximo correspondió al único caso de leucemia linfoblástica aguda que se estudió.

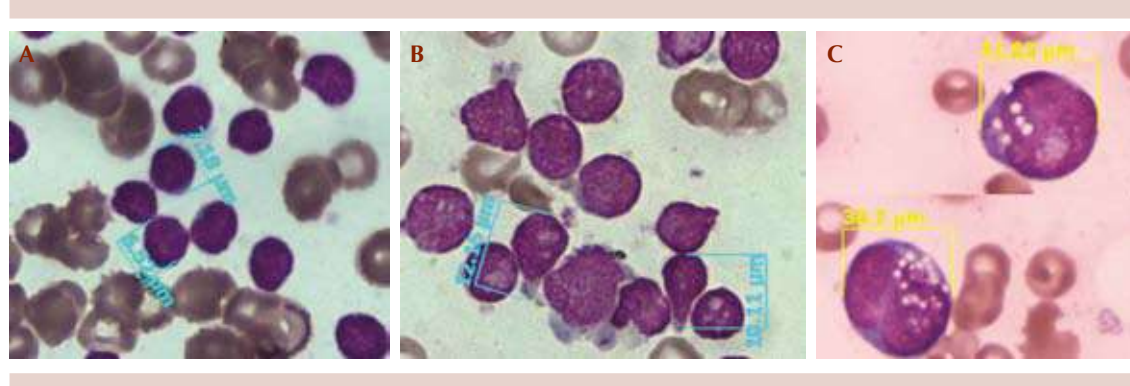


Figura 2. Variantes morfológicas de leucemia linfoblástica aguda y su tamaño determinado por micrometría. **A.** L1, más de 70% son blastos pequeños, de tamaño homogéneo, con cromatina densa, nucléolos ausentes y escaso citoplasma. **B.** L2, más de 30% de mayor tamaño que las L1, heterogéneas en su tamaño, con nucléolos presentes y mayor cantidad de citoplasma, en este caso se observan algunas células en espejo de mano. **C.** L3, células grandes con vacuolas en el núcleo y el citoplasma con nucléolos prominentes.

fácilmente en presencia de números elevados de células, sobre todo si son de gran tamaño, así como el sangrado que puede agravarse en presencia de trombocitopenia y un reologismo alterado dependiente de las dimensiones y características funcionales de las células leucémicas. Además, el tamaño de estas células puede relacionarse con eventos trombóticos ocasionalmente observados en la leucemia aguda.¹⁰

Después de una búsqueda exhaustiva en diferentes bases de datos, no encontramos información respecto del tamaño de los blastos en las leucemias agudas, con excepción de un texto de morfología hematológica en el que se describe la morfometría de algunos blastos para comparar entre leucemias mieloblásticas

y linfoblásticas; de las primeras únicamente se incluyeron leucemia mieloblástica aguda (M1 y M2) y de las segundas se incluyó la leucemia linfoblástica aguda (L1).¹¹ De manera interesante, encontramos que en estudios efectuados durante el decenio de 1970 se intentó establecer una relación entre el tamaño de los blastos y la duración de la primera remisión, particularmente en el caso de leucemia linfoblástica aguda, sin demostrar esa correlación.¹² En este trabajo no intentamos estudiar una correlación clínica. No se encontró una diferencia significativa de tamaño entre los blastos en la médula ósea de pacientes con leucemias agudas o con leucemia granulocítica crónica en crisis blástica. El tamaño de los linfoblastos no leucémicos fue de 8 a 12 μ ,¹³ lo que resultó muy similar al de los linfoblastos en pacientes con leucemia

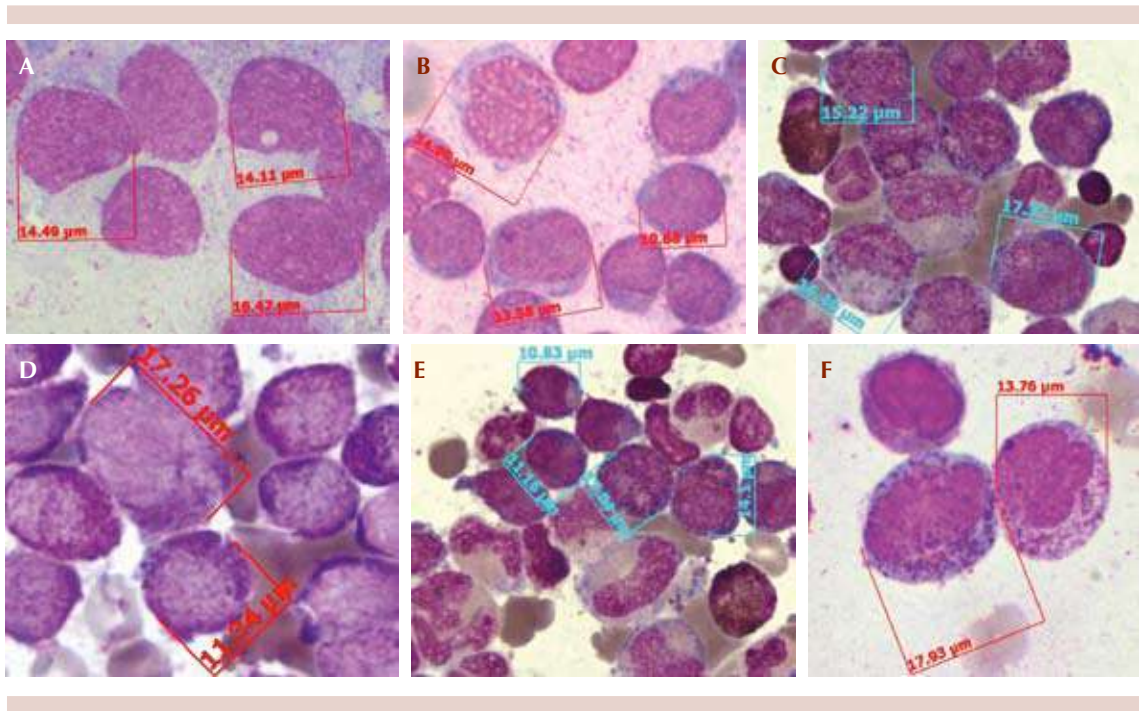


Figura 3. Variantes morfológicas de leucemia mieloblástica aguda y su tamaño determinado por micrometría. **A.** M0, $\geq 20\%$ mieloblastos, sin diferenciación. **B.** M1, $\geq 90\%$ de las células son mieloblastos. **C.** M2, 20-89% de las células no eritroides son mieloblastos, pueden observarse cuerpos de Auer ocasionales, maduración a promielocitos en más de 10%. **D.** M3, promieloblastos con gránulos azurófilos, se observan múltiples cuerpos de Auer. **E.** M4, blastos con maduración, más de 20% son monoblastos. **F.** M5, $\geq 80\%$ son monoblastos.

linfoblástica aguda, que tuvieron una mediana de 11.3 μ ; asimismo, los mieloblastos normales varían considerablemente de tamaño debido a su proceso de crecimiento y división entre 10 y 20 μ ;¹⁴ en los pacientes con leucemia mieloblástica aguda la mediana fue de 11.2 μ . Los pacientes con leucemia granulocítica crónica en fase blástica exhibieron una progenie mieloide en todos los casos y se documentó un tamaño de 11.7 μ .

CONCLUSIONES

La mediana del tamaño de los blastos en las diferentes leucemias fue muy similar a la de los leucocitos en sangre periférica, aunque hubo una variación considerable, reflejada en la amplitud del intervalo observado. Aunque el efecto del nú-

mero de blastos circulantes y sus repercusiones clínicas están claramente documentados,¹⁵ no se ha analizado el papel de su tamaño en la producción de eventos trombóticos y hemorrágicos, así como la influencia del mismo en la aparición de datos clínicos del síndrome de hiperviscosidad en las leucemias agudas.

REFERENCIAS

1. Ryan DH. Examination of the marrow. In: Williams Hematology. Kipps TJ, Lichtman MA, Beutler E, Seligsohn U, Prchal JT, editors. McGraw Hill, 2006;25.
2. Whitlock A. Acute lymphoblastic leukemia in children. In: Wintrobe's clinical hematology. Greer JP, Glader B, List FA, Means RI, et al, editors. Nueva York: Lippincott Williams and Wilkins, 2013;2143-2168.
3. Liesveld JL. Acute myelogenous leukemia. In: Williams Hematology. Kaushansky K, Beutler E, Kipps TJ, Seligshon U, Prchal JT, editors. Nueva York: McGraw-Hill, 2010;1277-1330.

4. Reichard KK, Larson RS, Rabinowitz I. Chronic myeloid leukemia. In: Wintrobe's clinical hematology. Greer JP, Means Jr RT, editors. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2009;12:2006-2030.
5. Jaime-Perez JC, Gomez-Almaguer D. The complex nature of the prothrombotic state in acute lymphoblastic leukemia of childhood. *Haematologica* 2003;88:25.
6. Zia AN, Chitlur M. Management of thrombotic complications in acute lymphoblastic leukemia. *Indian J Pediatr* 2013;80:853-862.
7. Tallman MS, Kwaan HC. Intravascular clotting activation and bleeding in patients with hematologic malignancies. *Rev Clin Exp Hematol* 2004;8:1.
8. Algharras AA, et al. Leukostasis in an adult with AML presenting as multiple high attenuation brain masses on CT. *J Clin Diagn Res* 2013;7:3020-3022.
9. Stone MJ, Bogen SA. Evidence-based focused review of management of hyperviscosity syndrome. *Blood* 2012;119:2205-2208.
10. Colombo R, Gallipoli P, Castelli R. Thrombosis and hemostatic abnormalities in hematological malignancies. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2014;2152-2650.
11. Rajesh L, et al. Image morphometry of acute leukemias. Comparison between lymphoid and myeloid subtypes. *Anal Quant Cytol Histol* 2004;26:57-60.
12. Wagner VM, Baehner RL. Lack of correlation between blast cell size and length of first remission in acute lymphocytic leukemia in childhood. *Med Pediatr Oncol* 1977;3:373-377.
13. Greer JP, Forester J, Means Jr RT. Lymphocytes and lymphatic organs. In: Wintrobe's clinical hematology. Pine JW, editor. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2009;301.
14. Greer JP, Forester J, Means Jr RT. Neutrophilic Leukocytes. In: Wintrobe's clinical hematology. JWP Jr, editor. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins 2009;175.
15. Jain R, Bansal D, Marwaha RK. Hyperleukocytosis: emergency management. *Indian J Pediatr* 2013;80:144-148.

The treatment of chronic myeloid leukemia: A single-center, 20-year experience

Manuel Antonio López-Hernández
Luisa Banda-García
Martha Alvarado-Ibarra

Servicio de Hematología, Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, ISSSTE, México, DF.

ABSTRACT

Background: Treatment of chronic myeloid leukemia (CML) Ph + has changed rapidly from chemotherapy to the use of inhibitors of tyrosine kinase, with progressively better results in terms of overall survival.

Objective: To analyze the results obtained with different types of treatment in patients with CML in the Hematology Department of Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, Mexico City.

Material and method: An observational, longitudinal, retrospective, descriptive and comparative study was done with patients treated from 1990 to 2010, CML *of novo*, older than 15 years, both sexes. The clinical records were reviewed. Treatments were grouped into chemotherapy, busulfan or hydrea (CT), interferon (IFN), haematopoietic stem cell transplantation (HSCT), and inhibitors of tyrosine kinase (TKI).

Results: 206 patients were included and were submitted to: CT = 66, IFN = 42, HSCT = 35 (of them 8 were non-myeloablative), ITQ = 63. The greater likelihood of overall survival was achieved with ITQs and HSCT: 0.92 to 200 months and 0.52 to 250 months, respectively ($p = 0.0001$). Progression to phase accelerated or blastic were 4 and 2 ($p = NS$). Mortality was 9.5% and 48% ($p = 0.001$). The probability of overall survival with IFN or CT was less than 100 months.

Conclusion: TKIs are the best therapeutic option for Ph + CML. Without being curative, they allow long survivals with a commonly acceptable toxicity. The second option is HSCT which, although not universally applicable, is curative, with the inconvenience of a high morbidity-mortality. These findings are similar to the reported in other centers.

Key words: chronic myeloid leukemia, treatment, survival.

Tratamiento de la leucemia mieloide crónica: 20 años de experiencia en una sola institución

RESUMEN

Antecedentes: el tratamiento de la leucemia mieloide crónica Ph+ ha cambiado rápidamente de la quimioterapia, en el siglo pasado, a la actual administración de inhibidores de la tirosina cinasa. Los resultados han mejorado en términos de supervivencia global.

Objetivo: analizar los resultados obtenidos con diferentes tipos de tratamiento en pacientes con leucemia mieloide crónica Ph+, atendi-

Received: June 17, 2014

Accepted: August 27, 2014

Correspondence: Dr. Manuel Antonio López Hernández
San Sebastián 44
01070 México, DF
lopema@prodigy.net.mx

This article must be quoted

López-Hernández MA, Banda-García L, Alvarado-Ibarra M. The treatment of chronic myeloid leukemia: A single-center, 20-year experience. Rev Hematol Mex 2014;15:164-173.

dos en el Servicio de Hematología del Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, ISSSTE, en la Ciudad de México.

Material y método: estudio observacional, longitudinal, retrospectivo, descriptivo y comparativo de pacientes atendidos de 1990 hasta 2010, con leucemia mieloide crónica Ph+ *de novo*, mayores de 15 años, de cualquier sexo. Se revisaron los expedientes clínicos. Los tratamientos se agruparon en quimioterapia, busulfán o hidroxiurea, interferón (IFN); trasplante de células progenitoras hematopoyéticas e inhibidores de la tirosina cinasa: imatinib, nilotinib o dasatinib.

Resultados: se incluyeron 206 pacientes que recibieron los siguientes tratamientos: quimioterapia (n = 66), interferón (n = 42), trasplante de células progenitoras hematopoyéticas (n = 35, de ellos, ocho fueron no mieloablativos) e inhibidores de la tirosina cinasa (n = 63). La mayor probabilidad de supervivencia global se alcanzó con inhibidores de la tirosina cinasa y trasplante de células progenitoras hematopoyéticas, 0.92 a 200 meses y 0.52 a 250 meses (p = 0.0001). La progresión a fase acelerada o blástica fue 4 y 2 (p = NS). La mortalidad fue de 9.5 y 48% (p = 0.001). La probabilidad de supervivencia con interferón o quimioterapia fue menor de 100 meses.

Conclusión: los inhibidores de la tirosina cinasa son la mejor opción terapéutica contra la leucemia mieloide crónica Ph+. Sin ser curativos, permiten largas supervivencias con toxicidad comúnmente aceptable. La segunda opción es el trasplante de células progenitoras hematopoyéticas que, aunque no es universalmente aplicable, es curativo, con el inconveniente de causar morbilidad y mortalidad altas. Estos resultados son similares a los reportados en otros centros.

Palabras clave: leucemia mieloide crónica, tratamiento, supervivencia.

BACKGROUND

Ph+ chronic myeloid leukaemia (CML) is a myeloproliferative neoplasm that originates in multipotent abnormal cells in the bone marrow and consistently associated with the fusion gene BCR-ABL 1, located in the Ph chromosome. It is characterized by increased proliferation of myeloid cells at all stages of maturation. It generally presents with anemia, splenomegaly, leukocytosis, increased granulocytes at different stages of maturation, basophilia, and thrombocytosis.^{1,2}

It is a condition where reciprocal translocation t(9;22)(q34;q11.2) exists, commonly called Ph chromosome. Occasionally, in 5 to 10% of

events, the abnormality is not observed in the karyotype but, by means of FISH or real-time PCR techniques, the existence of the fusion gene BCR-ABL 1 is established. In its natural history, three phases are identified: chronic, accelerated, and blastic, which is usually is the terminal stage.

Since 1865 arsenic products, prescribed as Fowler's solution, followed by radiotherapy, in 1913, busulfan in 1953, and hydroxyurea were used as therapeutic agents.² In fact, they were more useful to improve life quality rather than to extend it. However, the last two were the routine therapeutic management up to the end of the past century.^{3,4} In randomized studies, hydroxyurea showed superiority in the duration of survival

compared to busulfan (58 vs 45 months).⁵ Lower toxicity was an additional advantage for hydroxyurea. Since not all patients responded in the same manner to treatment, searching factors which would predict the duration of survival became more used: the Sokal score has been one of the most commonly used⁶ and it is still useful even in the age of tyrosine kinase inhibitors (TKIs).

In 1987 the results⁷ showing that interferon alpha (IFN) obtained hematologic remissions with decreased or disappearing Ph¹ chromosome presence, were published. The relationship between the disappearance of this chromosome and the increase of progression-free survival to advanced stages explains that, in the following years, interferon, frequently combined with cytarabine,⁸ became the routine therapy when allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) was not possible. In patients who achieved complete cytogenetic remissions, survival could reach 10 years.⁹ This therapeutic strategy would not be abandoned again: to obtain prolonged survivals it is necessary to control cytogenetic abnormality. A serious inconvenience of IFN was toxicity, which frequently caused dose discontinuation or reduction. In 1993 a study reported that patients received only 60% of the ideal dose to reduce adverse effects and achieve adherence.¹⁰ Since 1990, IFN was frequently associated with low cytarabine doses. This was an alternative which leads to a survival of up to 70% at 5 years, but once again, toxicity limited its use.⁴

Hematopoietic stem cell transplant has been recognized as the only curative therapy for chronic myeloid leukaemia. Cells have been obtained from related, and unrelated donors, as well as from umbilical cord, and both myeloablative as well as non-myeloablative, also known as reduced-intensity, conditioning regimens have been used prior to the transplant. Excellent relapse-free survivals have been achieved, but with a low overall survival due to the increased mortality

associated with the procedure. In 2006 a panel of the European LeukemiaNet¹¹ concluded that, if transplant is performed during the chronic phase of CML, progression-free survival at 5 years was approximately 50%. Compatible donor availability, co-morbidities, and the patient's age are some limits which constantly affect the possibility of the use of HSCT.

Understanding the role of abnormal BCR/ABL tyrosine kinase activity in the pathogenesis of CML, allowed finding compounds that inhibit its activity and interrupt those signals which control leukemic cell proliferation; they are known as tyrosine kinase inhibitors (TKIs). Imatinib mesylate showed a highly specific and high biochemical activity, with acceptable pharmacokinetic characteristics and a tolerable toxicity profile.^{12,13} Several prospective, multicenter, and international studies^{14,15} have compared it to IFN plus cytarabine. Both initial hematologic remission (95.3% and 55%) and major cytogenetic remission have been higher with imatinib (85% and 22%). This advantage has been confirmed in many other studies. In addition, adverse effects have been lower. However, up to a third of patients discontinue treatment due to intolerance, lack or loss of response.¹⁶

Other TKIs usually referred to as "second line" are now available. Nilotinib with a better binding to hybrid BCR/ABL results 20 times more potent and effective¹⁷ and dasatinib is considered 320 times more potent than imatinib for binding to several sites of BCR/ABL, and has been suggested that it has activity against leukemic stem cells.^{18,19}

Currently, TKIs are considered routine therapy for CML, although it is common to start with imatinib and move patients to second line TKIs in cases of loss of response, progression, or intolerance.²⁰

Cytogenetic analysis is the backbone monitoring response to TKIs. Disappearance of Ph⁺ guarantees response and establishes the prognostic

patterns. A study with a higher precision and accuracy is real-time PCR measurement of the amount of transcripts of BCR/ABL.^{21,22}

The purpose of this study is to compare the overall survival (OS) of patients with Ph+ CML with the different therapies which have been used in the Hematology Department of Mexico City's Centro Medico Nacional 20 de Noviembre, during the last twenty years.

MATERIAL AND METHOD

An observational, longitudinal, retrospective, and comparative study was done including patients attended to Hematology Department of CMN 20 de Noviembre, Mexico City, between 1990 and 2011, diagnosed as *de novo* Ph+ chronic myeloid leukemia, older than 15 years of age, both sexes, and who were included in any CML therapeutic program.

Diagnostic criteria was persistent leukocytosis, above $20 \times 10^9/L$, predominantly with granulocytes in several stages of maturation, increased serum lactate dehydrogenase (LDH), hypercellular bone marrow with abundant granulocytes, and existence of Ph+.

Patients whose clinical histories were incomplete or not available were not included and patients who discontinued treatment were eliminated.

The list of patients was obtained from the database of the Hematology Department. Data concentration sheets of each patient and their clinical records were reviewed. Additional cytogenetic abnormalities were recorded. Baseline and final phase of the disease were classified for each subject. All the used anti-leukemic therapeutic resources were recorded, including HSCT.

For purposes of the analysis, groups were formed according to therapeutic programs: chemothera-

py (CT), IFN, HSCT, and TKIs. The final objective was to compare the overall survival reached with the various therapeutic programs. Numeric variables are expressed as media and real limits; nominals as percentage. Comparisons were performed with χ^2 test. For comparisons of numeric variables, ANOVA was used. Absolute risk and the odds ratio were estimated. Overall survival was measured with Kaplan Meier's method; log-rank was used for comparisons.

Therapeutic programs administered

Chemotherapy (CT): busulfan, 0.25 mg/kg, orally until obtaining a 50% decrease of leukocytes; then dose reduction up to 50% until hematologic remission. It was re-started for relapses. Hydroxyurea, 50 mg/kg, orally, until obtaining a 50% decrease of leukocytes; it was continued according to the previous criterion.

Alfa-interferon (IFN): 5,000,000 IU/day, subcutaneously. It was associated with hydroxyurea according to the above-mentioned dosage.

Hemopoietic stem cell transplant (HSCT): In all cases from a related donor. Myeloablative conditioning done with busulfan and cyclophosphamide, and non-myeloablative (NMA) regimen consisted of busulfan and fludarabine.

Tyrosine kinase inhibitors (TKI): imatinib mesylate, 400 mg to 600 mg daily, orally. Nilotinib, 600 mg daily, orally. Dasatinib, 140 mg daily, orally.

Definitions

Chronic phase. Presence of the disease, in absence of abnormalities observed at accelerated and blast phases.

Accelerated phase. Any of the following: 10% to 15% of blast cells in blood or bone marrow; basophilia 19%; platelets $< 100 \times 10^9/L$ or $> 1,000$

x 10⁹/L; splenomegaly or persistent leukocytosis refractory to treatment; cytogenetic evidence of clonal progression.

Blastic phase. Any of the following: blast cells >19% in blood or bone marrow; blast cells in extra-myeloid infiltrations; accumulation of blast cells in bone marrow.

Hematologic remission. Normal complete blood count, basophils < 5%; platelets < 450 x 10⁹/L; no palpable spleen.

Cytogenetic remission: major: 1% to 35% Ph+ metaphases. Complete cytogenetic remission (CCR): no Ph+ metaphases.

Molecular remission: major (MMR): with < 0.1% BCR-ABL1. Profound: < 0.01% BCR-ABL1.

RESULTS

We included 206 patients. Ages ranged from 15 to 86 years. The most common clinical data at diagnosis were splenomegaly, hepatomegaly and weight loss. The most frequent visceromegaly was splenomegaly up to 30 cm. The lowest value of hematocrit (Ht) was 11%; leukocytes ranged from 20 x 10⁹/L to 980 x 10⁹/L. Platelet count was from 12 x 10⁹/L to 3,324 x 10⁹/L. Ninety-eight patients (47.8%) had initial blast cells in blood, ranging from 1% to 90%. Demographical data are shown on Table 1.

Nine cytogenetic abnormalities different to Ph+ were recorded: one del(7q)(q15), one del(7)(q22), one double Ph+, one hypotriploidia, one inv(17), one t(11;19), two t(13;14) and one 48,XXYY.

Patients with del(7)(q15), double Ph+, XXYY and inv(19) were treated in the CT group; the first three died: two due to leukemic activity, and the remaining due to co-morbidity; another one

Table 1. Demographical data for complete population

Data	Number (%)	Mean	Limits
Sex (female)	101 (49)	-	-
Age (years)	-	43	15-86
Weight loss (kg)	75 (37)	7	2-22
Hepatomegaly (cm)	84 (41)	4	2-20
Splenomegaly (cm)	146 (71)	11	2-30
Hematocrit (%)	-	34	11-57
Leukocytes (x 10 ⁹ /L)	-	198	36-999
Neutrophils (%)	-	82	40-97
Intermediate (%)	-	6	0-55
Blasts (%)	98 (48)	3	0-90
Platelets (X 10 ⁹ /L)	-	544	10-3,324

withdrew from treatment in the chronic phase. Events occurred at 1, 13, 3, and 15 months. Patients with t(13;14), t(11;19), del(7)(q22), and hypotriploidia were managed with IFN; the first three died due to activity; the fourth one withdrew from treatment in the chronic phase; events occurred at 81, 12, 20 and 20 months. The patient with inv(17) received imatinib and died due to activity at 43 months. The second patient with t(13;14) received HSCT and cytogenetic remission which is maintained at +172 months. Patients with chromosomal abnormalities other than Ph+ had non-significant decrease in less overall survival (p= 0.80).

According to the Sokal prognostic score for our complete group, patients were almost equally distributed: low risk in 38%, intermediate in 32%, and high in 30%. In our group, Sokal prognostic score did not show a prognostic influence in any of the four cohorts (p> 0.31).

When the disease was diagnosed, 192 patients were in chronic phase and 14 were in blastic phase; there was no distribution difference among the four groups (p= 0.36).

The type of treatment was related with the time of management: Up to the year 2000, CT, IFN, and HSCT were used. Starting in 2001, TKI

were started. Distribution of patients among the four therapeutic groups was: CT 66, IFN 40, HSCT 35 (from which 8 were NMA), and TKI 64. Patients who entered into HSCT were all in chronic phase.

Twelve patients treated with CT were switched to TKI due to progression to accelerated phase after 7 to 84 months of starting treatment. From the IFN group, another 12 patients were transferred to TKI after 7 to 75 months.

In the TKI cohort 59 patients started with imatinib and 5 with nilotinib. At the date of this analysis 42 continued with imatinib, 13 with dasatinib and 9 with nilotinib. Switching was due to intolerance, lack of cytogenetic remission, or loss of response. Therapeutic results, including remission magnitude, can be found on Table 2.

The disease showed progression to accelerated or blast phase in most of patients who received CT or IFN. Less than 10% occurred in those who received HSCT or TKI (Table 2). Status of patients at this analysis is found in Table 3. Patients appearing as eliminated in the CT or IFN

Table 2. Therapeutic results according to the maximum remission achieved ($p = 0.0001$) and progression to an advanced phase ($p = 0.001$)

Result	CT (%)	IFN (%)	HSCT (%)	TKI (%)
Without remission	26	3	0	5
HR	74	98	51	92
CCR	0	2	49	59
MMR	0	0	17	33
Without progression	39*	43*	94	93
AP	17	14	3	2
BP	44	43	3	5

HR: hematologic remission; CCR: complete cytogenetic remission; MMR: major molecular remission; AP: progression to accelerated phase; BP: progression to blastic phase; CT: chemotherapy; IFN: interferon; HSCT: allogeneic hematopoietic stem cell transplant; TKI: tyrosine kinase inhibitors. * switched to HSCT or TKI.

Table 3. Results by therapeutic group ($p = 0.0001$)

Treatment	N	Alive (%)	Death (%)	Eliminated (%)
Chemotherapy	66	0	58	42
Interferon	42	14	57	29
HSCT	35	44	50	6
TKI	63	84	10	6

HSCT: hematopoietic stem cells transplant; TKI: tyrosine kinase inhibitors.

cohorts, correspond to withdrawals or switches to the TKI group.

In the group that received CT or IFN the most common cause of death was leukemic progression (41% and 55%, respectively). In patients receiving HSCT the most common cause of death was graft-versus-host disease (GVHD) with 32%. Those treated with TKI died due to activity or comorbidity (5% each). Table 4

The major toxicity in the CT group was grade 1 to 4 cytopenias in 68% of cases. In the IFN group only one patient did not show toxicity; in the remaining fatigue (80%), fever (85%), and myalgias (70%) were predominant toxicities. More than 50% of patients in this group had temporary dose reductions. All patients who received HSCT had one or more of the following toxicities: cytopenia-related infection and bleeding, secondary to the conditioning regimen, immunosuppression and GVHD. Those who received imatinib experienced diarrhea (30%), cytopenias (20%), edema (60%), and myalgias 20%; in 5 cases it

Table 4. Death causes, numbers ($p = 0.0001$)

Cause	CT	IFN	HSCT	TKI
Activity	27	22	1	4
Toxicity	8	0	3	0
GVHD	0	0	11	0
Comorbidity	3	1	2	3
Total	38	23	17	7

CT: chemotherapy; IFN: interferon; HSCT: hematopoietic stem cell transplant; TKI: tyrosine kinase inhibitors; GVHD: graft-versus-host disease.

was necessary to switch to another TKI due to toxicity. No toxicity has been found in those who received nilotinib or dasatinib.

Using the CT and IFN groups as control groups, the absolute risk reduction for patients who received a HSCT is 10% and for those who received TKI is 43.8%. The odds ratio is 0.75 and 0.07, respectively. Kaplan Meier curve is shown on Figure 1.

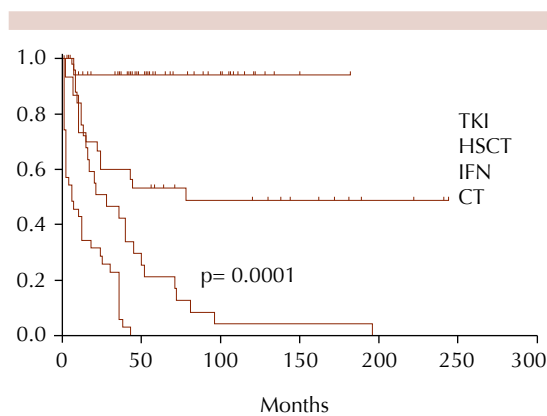


Figure 1. Overall survival per group. TKI: tyrosine kinase inhibitors; HSCT: hematopoietic stem cell transplant; IFN: interferon; CT: chemotherapy.

DISCUSSION

CML is one of the few neoplastic diseases where the discovery and understanding of its molecular abnormalities has allowed obtaining a very significant impact on the overall survival with a possibility of cure.

Up to the year 2000 the chances of achieving 8-year survival were very slim, except for patients who survived to an allogeneic transplant. Comparable findings are found in a 1997 publication from the MD Anderson.²³

In our experience, there was little difference in the efficacy between busulfan and/or hydroxyurea. These findings were well known years ago, and the use of hydroxyurea was preferred due to lower toxicity as well as easier dosing. In absence of other therapies, it was considered the standard drug for CML.²⁴

Although the first cytogenetic responses were found with the use of interferon, they were seldom complete. In 1996, our group published a comparative study of busulfan versus IFN in which the overall survival doubled for IFN patients compared to the busulfan arm, with almost no cases of cytogenetic remissions.²⁵ Although the magnitude and frequency of cytogenetic remissions with different treatments was a subject of controversies, in a 1999 systematic review²⁶ results ranged from 0% to 38% and although this was an enormous variability, IFN was clearly the first compound that allowed to clearly correlate the decrease or disappearance of Ph+ chromosome with the duration of survival.

Sokal's⁶ well-known prognostic score in the CT era and is still useful, even in the age of TKIs. In our patients, the score's discrimination capacity was not observed, probably due to our small numbers: in the referred study,⁶ 813 patients were analyzed.

Cytogenetic abnormalities additional to Ph+ were found in 5% of patients; finding comparable to a recent publication.²⁷ Although additional cytogenetic abnormalities are deemed of bad prognosis, their exact impact has not been fully determined. The European LeukemiaNet suggests considering them a poor prognosis indicator. In an analysis of 378 *de novo* patients with Ph+ CML, additional abnormalities were found in 5.6%; their OS was lower, although the difference was not significant.²⁷

In our patients the efficacy of HSCT was significantly superior when compared to that of CT

and IFN, this finding is similar to other reports.²⁸ Our patients treated with transplant in chronic phase have follow-up up to 17 years, and only 6 experienced relapse; all of them before six years of the procedure; the remaining maintain cytogenetic remission with 49% being alive after 8 years. Results are consistent with the opinion of a panel of the American Society of Hematology,²⁹ where it was concluded that, if transplant occurs in chronic phase, progression is approximately 50%. In a Mexican publication³⁰ an OS of 55% was reported at 3-year follow-up. Stabilization of survival curve after 8 years has been reported in other studies,³¹ evidence of the curative possibility of HSCT. Currently the indication of the transplant is relatively well defined: without access to TKI, intolerance or lack of efficacy of these drugs.³²

In a recent publication of the EBMT,³³ it was found that up to 30% of patients with transplant died as consequence of the procedure, in a series of more than 10,000 events from 592 hospital centers. These results confirm the high morbidity-mortality, particularly in the first one hundred days post-transplant. They represent the high cost of their efficacy. One alternative is to use conditioning regimens that do not eliminate all myeloid tissue cells. Chemotherapy or radiotherapy programs known as programs of reduced intensity (RIR)³⁴ NMA. These conditioning regimens offer a lower toxicity and morbidity-mortality, but their efficacy is lower to that of myeloablative transplant. In a multicenter report,³⁵ with 186 patients who received HSCT of reduced intensity an OS of 58% was found at 3 year follow-up; mortality was only 23% at two years. In a recent article, efficacy of RIR and NMA³⁶ is compared; only in patients older than 60, was an advantage found in receiving RIR. However, The Latin-American group, LACOHG, published results³⁷ on 25 patients on a low-intensity regimen; all patients were in a chronic phase. The probability of total survival at 830 days was 92% and mortality was 8%.

Our experience clearly shows that TKIs represent the best option for CML patients. Overall survival at 200 months almost doubles that achieved with HSCT. Although only a third of the patients who received TKIs achieved MMR, and nearly 60% reached CCR, less than 10% have progressed. These data are accompanied by a tolerable toxicity and a better life quality, when compared to those who received HSCT.

In our group, most TKI experience was with imatinib. As second-line inhibitors have been available, several patients have been switched to nilotinib or dasatinib.

In several papers results with TKIs are similar to our findings. Since the IRIS study,¹⁴ it has been known that imatinib produces CTG responses of 70% and MMR of 24%, with an OS of 85% at 8 years. Since these results, imatinib became the routine therapy for CML.

Shortly after nilotinib³⁸ and dasatinib³⁹ appeared; both with higher potency than imatinib. These so called “second generation TKIs” were initially used after resistance or intolerance to imatinib. In recent years, numerous reports showed the superiority of both to induce quicker and deeper cytogenetic and molecular responses compared with imatinib.⁴⁰ Although their use is now common in *de novo* patients, in our study, they were not used in this setting.

We believe that in the near future TKIs will still be considered the backbone of CML management. Their combination with other drugs, such as pegylated interferon and cytarabine, is an option that could offer higher efficacy without an unacceptable increase of toxicity. Surely, third-generation inhibitors may come and the chance that they could eliminate Ph+ stem cells is an event that would allow the cure of this type of leukemia. However, the high cost of the available TKIs is a limitation for use. According

to a recent opinion of 119 experts,⁴¹ the price of these drugs makes it impossible to use in all patients and generates great economic difficulties in governmental health systems.

CONCLUSION

Tyrosine kinase inhibitors are the best therapeutic option for Ph+ CML. Without being curative, they allow long survivals with a commonly tolerable toxicity. The second option is HSCT that, although not universally applicable, is curative, with the inconvenience of a high morbidity-mortality.

REFERENCES

- Rabinowitz I, Larson R. Chronic myeloid leukemia. In: Greer J, Foerster J, Lukens JN, editors. *Wintrobe's Clinical Hematology*. 11th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins Publishers, 2004;2235-2258.
- WHO classification of tumours of hematopoietic and lymphoid tissues. World Health Organization Classification of Tumours. 4th ed. 2008.
- Pavlovsky C, Kantarjian H, Cortes J. First-line therapy for chronic myeloid leukemia: past, present and future. *Am J Hematol* 2009;84:287-293.
- Silver R, Woolfe S, Kantarjian. An evidence based analysis of the effect of busulfan, hidroxyurea, interferon and allogeneic bone marrow transplantation in treating the chronic phase of chronic myeloid leukemia, developed for the ASH. *Blood* 1999;94:1517-1536.
- Chronic Myeloid Leukemia Trialist' Collaborative Group. Hydroxyurea *versus* busulfan for chronic myeloid leukemia: an individual patient data meta-analysis of three randomized trials. *Br J Hematol* 2000;110:573-576.
- Sokal JE, Cox EB, Baccarani M, Tura S, et al. Prognostic discrimination in "good risk" chronic granulocytic leukemia. *Blood* 1984;63:789-799.
- Talpaz M, Kantarjian HM, McCredie KB, Keating MJ, et al. Clinical investigation of human alpha interferon in chronic myelogenous leukemia. *Blood* 1987;69:1280-1288.
- Lindauer M, Fisher T. Interferon-alfa combined with cytarabine in chronic mielogenous leukemia-clinical benefits. *Leuk Lymph* 2001;41:523-533.
- Angstreich G, Smith B, Jones R. Treatment options for chronic myeloid leukemia: imatinib *versus* interferon *versus* allogenic transplant. *Curr Opin Oncology* 2004;16:95-99.
- Ozer H, George SL, Schiffer CA, Rao K, et al. Prolonged subcutaneous administration of recombinant alpha2b interferon in patients with previously untreated Philadelphia chromosome-positive chronic-phase chronic myelogenous leukemia: Effect on remission duration and survival. *Cancer and Leukemia Group B Study 8583*. *Blood* 1993;82:2975-2985.
- Baccarani M, Saglio G, Goldman J, Hochhaus A, et al. Evolving concepts in the management of chronic myeloid leukemia: recommendations from an expert panel on behalf of the European Leukemia Net. *Blood* 2006;108:1809-1820.
- Druker BJ, Tamura S, Buchdunger E, Ohno S, et al. Effects of a selective inhibitor of the Abl tyrosine kinase on the growth of Bcr-Abl positive cells. *Nat Med* 1996;2:561-566.
- Savage DG, Antman KH. Imatinib mesylate: a new oral targeted therapy. *N Engl J Med* 2002;346:683-693.
- O'Brien S, Guilhot F, Druker J. Imatinib compared with interferon and low-dose cytarabine for newly diagnosed chronic-phase, chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2003;348:994-1004.
- Palandri F, Iacobucci I, Baccarani M. Long-term outcome of complete cytogenetic responders after imatinib 400 mg in late chronic phase, Philadelphia-positive chronic myeloid leukemia: the GIMEMA Working Party on CML. *J Clin Oncol* 2008;26:106-111.
- Palandri F, Testoni N, Breccia M, Luatti S, et al. The long-term durability of cytogenetic responses in patients with accelerated phase chronic myeloid leukemia treated with imatinib 600 mg: the GIMEMA CML Working Party experience after a 7-year follow-up. *Haematologica* 2009;94:205-212.
- Saglio G, Kim DW, Issaragrisil S, le Coutre P, et al. Nilotinib *versus* imatinib for newly diagnosed chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2010;362:2251-2259.
- Kantarjian H, Shah NP, Hochhaus A, Cortes J, et al. Dasatinib *versus* imatinib in newly diagnosed chronic-phase chronic myeloide leukemia. *N Engl J Med* 2010;362:2260-2270.
- Apperley JF, Cortes JE, Kim DW, Roy L, et al. Dasatinib in the treatment of chronic myeloid leukemia in accelerated phase after imatinib failure. *J Clin Oncol* 2009;27:3472-3479.
- Shieh MP, Mitsuhashi M, Lilly M. Moving on up: Second-line agents as initial treatment for newly-diagnosed patients with chronic phase CML. *Oncology* 2011;5:185-199.
- Ou J, Vergilio J, Bagg A. Molecular diagnosis and monitoring in the clinical management of patients with chronic myelogenous leukemia treated with tyrosine kinase inhibitors. *Am J Hematol* 2008;83:296-302.
- Quintás-Cardama A, Cortes J. Molecular biology of Bcr-Abl1-positive chronic myeloid leukemia. *Blood* 2009;113:1619-1630.
- Kantarjian HM, Talpaz M, O'Brien S, Kurzrock R, et al. Chronic myelogenous leukemia--progress at the MD Anderson Cancer Center over the past two decades and future directions: first Emil J. Freireich Award Lecture 1997;3:2723-2733.
- Canellos GP. *Neoplastic disease of the blood*. 2th ed. New York: Churchill Livingstone INC, 1991.

25. López Hernández MA, Flores-Chapa JD, Trueba Christy E, Borbolla Escoboza JR, Carrillo Rosales T. Busulfan *versus* busulfan-interferon as maintenance therapy in chronic myeloid leukemia. *Rev Invest Clin* 1996;48:281-287.
26. Silver RT, Woolf SH, Hehlmann R, Appelbaum FR, et al. An evidence-based analysis of the effect of busulfan, hydroxyurea, interferon, and allogeneic bone marrow transplantation in treating the chronic phase of chronic myeloid leukemia: Developed for the American Society of Hematology. Presented in part at the Education Session of the American Society of Hematology, 1998, Miami Beach. *Blood* 1999;94:1517-1536.
27. Luatti S, Castagnetti F, Marzocchi G, Baldazzi C, et al. Additional chromosomal abnormalities in Philadelphia-positive clone: adverse prognostic influence on frontline imatinib therapy: a GIMEMA Working Party on CML analysis. *Blood* 2012;26:761-767.
28. Garcia-Manero G, Faderl S, O'Brien S, Cortes J, et al. Chronic myelogenous leukemia: A review and update of therapeutic strategies. *Cancer* 2003;98:437-457.
29. Baccarani M, Saglio G, Goldman J, Hochhaus A, et al. Evolving concepts in the management of chronic myeloid leukemia: recommendations from an expert panel on behalf of the European Leukemia Net 2009.
30. Vela-Ojeda J, Tripp-Villanueva F, Sanchez-Cortes E, Ayala-Sanchez M, et al. Allogeneic bone marrow transplantation for chronic myeloid leukemia: a single center experience. *Arc Med Res* 2000;31:206-209.
31. Robin M, Guardiola P, Devergie A, Yeshurun M, et al. A 10-year median follow-up study after allogeneic stem cell transplantation for chronic myeloid leukemia in chronic phase from HLA-identical sibling donors. *Leukemia* 2005;19:1613-1620.
32. Tanaka MF, Kantarjian H, Cortes J, Ohanian M, Jabbour E. Treatment options for chronic myeloid leukemia. *Expert Opin Pharmacother* 2012;13:815-828.
33. Gratwohl A, Brand R, Apperley J, Crawley C, et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for chronic myeloid leukemia in Europe 2006: transplant activity, long term data and current results: an analysis by the Chronic Leukemia Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). *Haematologica* 2006;91:513-521.
34. Giralt S, Ballen K, Rizzo D, Bacigalupo A, et al. Intensity conditioning regimen workshop defining the dose spectrum: Report of a workshop convened by the Center for International Blood and Marrow Transplant Research. *Biol Blood Marrow Transplant* 2009;15:367-369.
35. Crawley C, Szydlo R, Lalacette M, Bacigalupo A, et al. Outcomes of reduced-intensity transplantation for chronic myeloid leukemia: an analysis of prognostic factors from the Chronic Leukemia Working Party of the EBMT. *Blood* 2005;106:2969-2976.
36. Warlick E, Woo Ahn K, Pedersen TL, Artz A, et al. Intensity conditioning is superior to nonmyeloablative conditioning for older chronic myelogenous leukemia patients undergoing hematopoietic cell transplant during the tyrosine kinase inhibitor era. *Blood* 2012;119:4083-4090.
37. Ruiz-Arguelles G, Gomez-Almaguer D, Morales-Toquero A, Gutierrez-Aguirre CH, et al. The early referral for reduced-intensity stem cell transplantation in patients with Ph1 (+) chronic myelogenous leukemia in chronic phase in the imatinib era: results of the Latin American Cooperative Oncohematology Group (LACOHG) prospective, multicenter study. *Bone Marrow Transplantation* 2005;36:1043-1047.
38. Shieh MP, Mitsuhashi M, Lilly M. Moving on up: Second-line agents as initial treatment for newly-diagnosed patients with chronic phase CML. *Clinical Medicine Insights: Oncology* 2011;5:185-199.
39. Kantarjian H, Giles F, Gattermann N, Balla K, et al. Nilotinib (formerly AMN107), a highly selective BCR-ABL tyrosine kinase inhibitor, is effective in patients with Philadelphia chromosome-positive chronic myelogenous leukemia in chronic phase following imatinib resistance and intolerance. *Blood* 2007;110:3540-3546.
40. Talpaz M, Shah NP, Kantarjian H, Donato N, et al. Dasatinib in imatinib-resistant Philadelphia chromosome-positive leukemias. *N Engl J Med* 2006;354:2531-2541.
41. The price of drugs for chronic myeloid leukemia (CML) is a reflection of the unsustainable prices of cancer drugs: from the perspective of a large group of CML experts. *Blood* 2013;121:4439-4442.

Evaluación de la transfusión de hemoderivados en el Hospital Regional Presidente Juárez del ISSSTE, Oaxaca, de acuerdo con la Guía para el uso clínico de la sangre

Euler Chargoy-Vivaldo¹
Sonia Quezada-Bolaños²
Consuelo Cacique-Sánchez³

¹ Médico, especialista en Hematología pediátrica. Banco de Sangre.

² Médico. Maestría en Salud Pública.

³ Médico. Coordinación de Enseñanza e Investigación. Hospital Regional Presidente Juárez, ISSSTE, Oaxaca.

RESUMEN

Antecedentes: la transfusión sanguínea es la infusión de componentes sanguíneos obtenidos del fraccionamiento de la sangre total. Éstas siempre deben dirigirse al problema clínico, a fin de no infundir componentes innecesarios, porque pueden provocar sensibilizaciones, reacciones transfusionales o trasmisión de infecciones. Existe una Guía para el uso clínico de la sangre que satisface la necesidad de actualizar los conocimientos y homologa los criterios de intervención del personal de salud en el área transfusional para cumplir el compromiso establecido por México ante la Organización Mundial de la Salud.

Objetivo: determinar el apego de las indicaciones de las transfusiones sanguíneas en el Hospital Regional Presidente Juárez de Oaxaca a la Norma Oficial Mexicana y guías correspondientes.

Material y método: estudio retrospectivo, transversal y descriptivo efectuado en el Hospital Regional Presidente Juárez del ISSSTE en Oaxaca, del 1 de enero al 31 de diciembre de 2011. Incluyó 60 pacientes derechohabientes hospitalizados, transfundidos y con expediente completo. Para el análisis estadístico se utilizó el programa SPSS Statistics 20.0.

Resultados: la prevalencia de transfusión fue de 33%. La razón de transfusión por egreso hospitalario representó 64.9%. El 91.7% de las muestras mostró la indicación escrita en la solicitud de transfusión. En 84.6% la indicación fue adecuada.

Conclusiones: los resultados obtenidos en este trabajo muestran un apego importante a la Guía para el uso clínico de la sangre, lo que difiere con lo reportado en la bibliografía. Se propone seguir lo establecido por esta guía y evitar riesgos transfusionales.

Palabras clave: hemoderivados, apego, indicaciones, transfusión.

Assessment of the blood products transfusion at Regional Hospital Presidente Juarez, ISSSTE, Oaxaca, according to the Guide for the clinical use of blood

ABSTRACT

Background: Blood transfusion is the infusion of blood components obtained from fractionation of whole blood. These should always be

Recibido: 24 de junio 2014

Aceptado: 2 de septiembre 2014

Correspondencia: Dr. Euler Chargoy Vivaldo
eu.chargoy@issste.gob.mx

Este artículo debe citarse como

Chargoy-Vivaldo E, Quezada-Bolaños S, Cacique-Sánchez C. Evaluación de la transfusión de hemoderivados en el Hospital Regional Presidente Juárez del ISSSTE, Oaxaca, de acuerdo con la Guía para el uso clínico de la sangre. Rev Hematol Mex 2014;15:174-183.

directed to the clinical problem, so as not to instill unnecessary components, as they may cause sensitization, transfusion reactions and/or transmission of infection. The Guide to the Clinical Use of Blood satisfies the need to maintain current knowledge and standardizes the intervention criteria of health in the transfusion area to comply with the commitment made by Mexico to the WHO.

Objective: To determine the attachment of signs of blood transfusions in the Regional Hospital Presidente Juárez, Oaxaca, Mexico, to the official Mexican standards and guides.

Material and method: A retrospective, cross-sectional and descriptive study was done at Regional Hospital Presidente Juárez, ISSSTE, Oaxaca, from January 1st to December 31st, 2011. It included in title 60 hospitalized patients transfused with complete file. For statistical analysis the SPSS 20.0 software was used.

Results: Prevalence of transfusion was of 33%. The 91.7% of the samples showed the written request indication for transfusion. In 84.6% indication was adequate.

Conclusions: The results obtained in this study show a significant attachment to the Guidelines for the clinical use of blood, differing with what the literature reports. It is proposed to follow the provisions of this guide and avoid transfusion risks.

Key words: blood products, compliance, indications, transfusion.

ANTECEDENTES

La sangre transporta el sustrato elemental para la vida, el oxígeno, por lo que se le han atribuido cualidades mágicas y religiosas.¹ En grupos étnicos de Asia y Mesoamérica de hace 2,000 años es frecuente encontrar la descripción de la ingestión de sangre humana de los enemigos y también de algunos animales para adquirir fortaleza y, en su caso, las buenas cualidades de los animales.²

La concientización del uso de la sangre como transfusión tiene sus orígenes en el siglo XV con el Papa Inocencio VIII.³ Este hecho fue muy importante para impulsar las transfusiones, debido a que se concientizó la necesidad de donar sangre de un individuo a otro para preservar la vida.¹

Jean-Baptiste Denis fue el primero en realizar con éxito una transfusión humana.² Durante los siglos XVIII y XIX se demostró que las transfusiones de animales al hombre eran muy peligrosas, lo que dio como resultado que paulatinamente se iniciaran las transfusiones entre seres humanos.¹ Blundell, Ponfick, Landis, Arhur y Pager expusieron los efectos fisiológicos y químicos de las transfusiones, pero fueron los trabajos inmunológicos de Ehrlich, Bordet y Gengou, entre otros, los que permitieron a Karl Landsteiner clarificar la existencia de los grupos sanguíneos, lo que supuso la incorporación sin ningún riesgo de la transfusión sanguínea a la práctica médica.^{2,4}

La transfusión de hemoderivados forma parte integral de diversos tratamientos, por lo que los avances recientes en selección de donantes y análisis de enfermedades infecciosas permiten

considerar los productos actuales más seguros que los de antes.^{1,5-10}

La transfusión sanguínea es la infusión de sangre entera o de componentes sanguíneos (como el plasma, el concentrado de plaquetas o los hematíes) en la corriente sanguínea¹¹ para reemplazar la pérdida sanguínea producida por un traumatismo, intervención quirúrgica o enfermedad. La administración de hemoderivados se puede infundir en el receptor a partir de un donante con el grupo sanguíneo y subgrupo antigénicos ABO compatibles y concentraciones adecuadas de hemoglobina.^{6,12} La mayor parte de la sangre donada se separa en sus componentes: concentrado de eritrocitos, concentrado plaquetario y plasma fresco congelado.¹³

Los antígenos presentes en los eritrocitos pueden dar lugar a la producción de anticuerpos dirigidos contra ellos. Éstos pueden aparecer de manera espontánea o secundarios a una infección, también pueden surgir durante una transfusión o el embarazo, y generalmente son los que provocan hemólisis de los eritrocitos. La aloinmunización frente a leucocitos, plaquetas y proteínas plasmáticas también puede dar lugar a complicaciones por una transfusión, como fiebre y urticaria, sin causar hemólisis.¹³

Según los antígenos existentes en las membranas de los eritrocitos, se dividen diversos sistemas de grupos sanguíneos, de los que dos tienen mayor tendencia a causar reacciones por transfusión: sistemas ABO y Rh.^{4,10,13} Por ello, las pruebas pretransfusionales están enfocadas principalmente a su tipificación.¹⁴

La terapia transfusional puede ser de gran valor para mantener o salvar una vida y para permitir un tratamiento definitivo efectivo; sin embargo, su administración puede condicionar efectos adversos, por lo que su indicación debe considerarse muy cuidadosamente en función de

la relación riesgo-beneficio,¹⁵ debido a que la bibliografía demuestra que son innecesarias 18 a 57% de las transfusiones de concentrado de eritrocitos, incluso 96% de las de plasma fresco congelado y 26% de concentrado plaquetario.¹⁶

En la actualidad se recomienda valorar la transfusión en función de parámetros fisiológicos, sin considerar solamente el valor del laboratorio como criterio exclusivo o suficiente.^{14,17-19}

Ante la necesidad de actualizar los conocimientos y uniformar los criterios de intervención del personal de salud en el área transfusional, la Asociación Mexicana de Medicina Transfusional, A.C. y la Agrupación Mexicana para el Estudio de la Hematología, A.C. elaboraron la Guía para el uso clínico de la sangre, que se considera documento oficial en México.¹⁷ El objetivo de esta Guía y de la Norma Oficial Mexicana NOM-253-SSA1-2012, "Para la disposición de la sangre humana y sus componentes con fines terapéuticos", es establecer las actividades, criterios, estrategias y técnicas operativas del Sistema Nacional de Salud en relación con la disposición de sangre humana y sus componentes con fines terapéuticos,^{20,21} así como la formación de comités hospitalarios de transfusión con la finalidad de implantar programas para mejorar la utilización de los componentes sanguíneos,^{16,22} porque se ha observado que en la mayoría de los casos se indican de manera inadecuada.^{16,23-28} Esta última se actualizó en 2012 y quedó como NOM-253-SSA1-2012.

El conocimiento de las definiciones de los componentes sanguíneos, su uso y la participación en la revisión de los beneficios clínicos de la transfusión puede ser la clave para la mejor prescripción, fundamentada en los hallazgos de los riesgos actuales y beneficios de la transfusión sanguínea. La importancia de este estudio radica en dar a conocer las indicaciones de transfusión de los hemoderivados y proporcionar un panorama general de los hemoderivados transfundidos

en el Hospital Regional Presidente Juárez del ISSSTE, Oaxaca, de acuerdo con la Guía para el uso clínico de la sangre.^{17,24,29}

MATERIAL Y MÉTODO

Estudio retrospectivo, transversal y descriptivo, efectuado del 1 de enero al 31 de diciembre de 2011, con pacientes derechohabientes de uno y otro sexo, ingresados en cualquiera de los diversos servicios de hospitalización (Medicina Interna, Cirugía, Urgencias, Ginecología, Pediatría, Unidad de terapia intensiva y Unidad de cuidados intensivos neonatales) del Hospital Regional Presidente Juárez del ISSSTE de la ciudad de Oaxaca de Juárez, Oaxaca, que fueron transfundidos con hemoderivados proporcionados por el Banco de Sangre de la Institución.

El tamaño de la muestra se calculó a partir de las 4,639 solicitudes de hemoderivados atendidas con unidades para transfusión proporcionadas por el Banco de Sangre de la Institución, con el programa Epi Info; se consideró 30% de prevalencia de transfusión, 5% de error aceptable y nivel de confianza de 99.9%, con lo que se obtuvo un tamaño de muestra de 60 pacientes a incluir en este estudio.

Entre las muestras se incluyeron los pacientes derechohabientes hospitalizados en el Hospital Regional Presidente Juárez del ISSSTE transfundidos con hemoderivados solicitados y otorgados por el Banco de Sangre del hospital. Se excluyeron los pacientes hospitalizados no derechohabientes y aquellos cuyo expediente no contenía hoja de solicitud ni nota de transfusión. Por los criterios de inclusión, en este estudio el número de solicitudes de transfusión coincide con el número de actos transfusionales.

Para la selección de pacientes se utilizaron las bitácoras de registro de solicitudes de transfusión del Banco de Sangre presentadas por los diversos

servicios de hospitalización, donde se solicita el apoyo con hemoderivados (concentrado de eritrocitos, plasma fresco congelado, concentrado plaquetario, crioprecipitados o sangre total) para el tratamiento de los pacientes. Se extrajeron de las bitácoras los números de expedientes correspondientes a los 60 pacientes incluidos en el estudio y posteriormente se solicitaron al archivo de la Institución. En el caso de que alguno de los expedientes no cumpliera con los requisitos de inclusión se excluyó y se tomó la solicitud inmediata anterior que cumpliera con los criterios correspondientes.

Este trabajo revisó cada solicitud de transfusión, notas de transfusión y biometría hemática previa a la transfusión, contenidas en el expediente del paciente correspondiente al número de solicitud seleccionado en la bitácora del Banco de Sangre.

Del expediente se extrajeron datos como: fecha de solicitud, edad, sexo, servicio hospitalario, diagnóstico, motivo de transfusión, grupo ABO, Rh, hemoglobina, hematocrito, plaquetas, tiempos de protrombina, tiempos de tromboplastina, fibrinógeno, reacciones a la transfusión, componente solicitado, tipo de transfusión y días de estancia hospitalaria, entre otros, mismos que se vaciaron en el instrumento de medición para su análisis correspondiente. Para el análisis estadístico de los datos se utilizó el programa SPSS Statistics 20.0.

Se analizó individualmente la indicación de transfusión de cada solicitud tomando en cuenta los datos clínicos y de laboratorio del paciente; se consideró transfusión apegada o no apegada de acuerdo con las recomendaciones de la Guía para el uso clínico de la sangre y la Norma Oficial Mexicana NOM-253-SSA1-2012.^{17,20} En este trabajo, los términos "motivo" e "indicación" de transfusión significan lo mismo, debido a que ambos términos se manejan en la nota de transfusión y en el expediente.

Una vez otorgada la autorización de la Dirección del Hospital Regional Presidente Juárez del ISSSTE de la ciudad de Oaxaca de Juárez, Oaxaca, para la realización del proyecto de investigación y aprobado por el Comité de Ética correspondiente de la Institución, se inició este estudio.

RESULTADOS

Se analizaron 60 solicitudes de transfusión de los diversos servicios de hospitalización, se encontró que predominó el sexo femenino con 56.7%, en tanto que la edad promedio fue de 57.3 años (± 22.37); 20% de los pacientes tenía entre 61 y 70 años, seguido por el grupo de 81 a 90 años, con 18.3%. El promedio de los días de estancia hospitalaria fue de 14.91 (± 12.06). Todas las transfusiones fueron de tipo alogénico.

El 61.7% de los requerimientos de hemoderivados al Banco de Sangre por los diversos servicios de hospitalización correspondió a concentrados eritrocitarios, 28.3% a plasma fresco congelado, 6.7% a concentrado plaquetario y 3.3% a crioprecipitados, no se requirió sangre total reconstituida u otro componente.

Los diagnósticos se agruparon en siete categorías de acuerdo con la clasificación propuesta por el Centro Nacional de Transfusión Sanguínea (Cuadro 1).^{29,30}

Cuadro 1. Frecuencia de las categorías de los diagnósticos que solicitaron hemoderivados

Categorías	%
Hematooncológicos	33.3
Otros diagnósticos	23.3
Hemorragias	13.3
Traumatológicos	13.3
Quirúrgicos	8.3
Ginecoobstétricos	5.2
Pediátricos	3.3

Los diagnósticos hematooncológicos causantes del requerimiento de hemoderivados más frecuentes fueron: anemias (30%) y síndrome mielodisplásico (20%); en la categoría de hemorragias: sangrado del tubo digestivo alto (50%); ginecoobstétricos: puerperio quirúrgico (100%), pediátricos: prematuridad (100%); en cuanto a los traumatológicos, quirúrgicos y otros diagnósticos no predominó ninguno.

La frecuencia de solicitud y requerimiento de hemoderivados son mayores en los servicios de Medicina Interna y Cirugía: 31.7 y 26.7%, respectivamente. El servicio de Medicina interna utiliza predominantemente concentrados eritrocitarios, que representan 47.4% de los actos transfusionales realizados en un año; le siguen las transfusiones de plasma fresco congelado con 26.3%, de concentrado plaquetario con 15.8% y de crioprecipitados con 10.5%. En cambio, el servicio de Cirugía transfunde concentrados eritrocitarios en 62.5% y plasma fresco congelado en 37.5%. El servicio de Pediatría solicitó mayoritariamente transfusiones de plasma fresco congelado y la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales (UCIN), concentrados eritrocitarios.

En general, entre las causas del requerimiento de hemoderivados, los motivos hematooncológicos tuvieron la mayor frecuencia (50%), seguidos por los quirúrgicos (30%), otros diagnósticos (10%), hemorragias (6.7%) y pediátricos (3.3%). En particular, el motivo más frecuente fue la anemia (33.3%), seguido por cirugías (30%) y tiempos de coagulación prolongados (8.3%).

Los motivos por los que se transfundieron concentrados eritrocitarios con más frecuencia fueron: anemia con 51.4%, intervención quirúrgica con 32.4% y motivo no especificado con 5.4%. Respecto del plasma fresco congelado, fueron: cirugía con 29.4%, tiempos de coagulación prolongados con 23.5% y motivo no especificado, 17.6%. El concentrado pla-

quetario se requirió por trombocitopenia (75%) y sangrado activo (25%). Los crioprecipitados se indicaron por anemia (50%) y por motivo quirúrgico (50%).

En términos hospitalarios, la prevalencia de transfusión fue de 33%, fue mayor en el servicio de Medicina interna, donde casi 11 de cada 100 solicitudes se transfunden y en el de Cirugía se transfunden 9 de cada 100 solicitudes (Cuadro 2).

Cuadro 2. Prevalencia y razón de transfusión de hemoderivados por servicio hospitalario

	Prevalencia	Razón
Medicina interna	10.82	98.6
Cirugía	8.73	46
Urgencias	7.51	-
UTI	2.89	-
Ginecología	1.68	10.5
Pediatría y UCIN	1.47	28.4
Todo el hospital	33	65

UTI: Unidad de Terapia Intensiva; UCIN: Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales.

La mayor razón de transfusión por egreso hospitalario se observó en el servicio de Medicina Interna, donde se realizan 99 actos transfusionales por cada 100 pacientes hospitalizados. En todo el hospital la razón determinada fue de 65%.

No fue posible identificar las transfusiones de hemoderivados que tienen indicación para transfusión en el expediente, porque no existen notas de transfusión adecuadas. Por lo que con base en la solicitud de transfusión sólo 55 muestras tenían indicación escrita, lo que corresponde a 91.7%, y 8.3% no especificaba el motivo o indicación de transfusión en la solicitud correspondiente presentada al Banco de Sangre.

La NOM-253-SSA1-2012 "Para la disposición de la sangre humana y sus componentes con fines terapéuticos", en el apartado de los procedimientos normalizados de operación, guías,

instructivos, documentos y registros, establece una lista con la información mínima que deben contener la Solicitud de transfusión y la Nota de transfusión sanguínea para cumplir con la normatividad vigente.

El Hospital Regional Presidente Juárez del ISSSTE, para el requerimiento de hemoderivados al Banco de Sangre de la Institución, tiene ambos formatos, mismos que deben encontrarse en el expediente de todo paciente transfundido en cualquier servicio de hospitalización.

En la revisión de las 60 muestras se consideró criterio de exclusión que el expediente no tuviera la solicitud ni nota de transfusión dentro del mismo. Por tanto, todo el universo estudiado tenía la solicitud de transfusión; sin embargo, ésta en todos los casos estaba incompleta, es decir, con algunos rubros faltantes, por lo que no cumplían con la NOM-253-SSA1-2012.

De los rubros faltantes, los omitidos con más frecuencia por el médico fueron: reacción a transfusión previa, tipo de solicitud, grupo ABO y Rh solicitado, grupo ABO y Rh del paciente, transfusiones previas y motivo de transfusión. Los omitidos por el químico fueron: prueba de compatibilidad, número de la unidad proporcionada, nombre del donador, grupo ABO y Rh proporcionado, firma de recepción de solicitud y producto proporcionado. Todos son importantes porque se toman en cuenta para que el acto transfusional se realice sin errores ni complicaciones posteriores para el paciente.

El 65% (n = 39) de las muestras no tenía nota de transfusión y en el resto estaban incompletas. La mayor parte estaban carentes de rubros como: nombre, edad, grupo y Rh del paciente, servicio hospitalario, registro de signos vitales antes, durante y después de la transfusión, diagnóstico, indicación de transfusión, complicaciones y nombre y firma del médico y enfermera responsables.

Las complicaciones debidas a la transfusión de hemoderivados se expresan en la nota de transfusión integrada al expediente. De 21 notas (35%) presentes en las muestras analizadas, sólo una indicaba complicación, que fue urticaria, y dos indicaban que no hubo complicaciones, el resto no especificaba complicaciones en el acto transfusional, por lo que de las 60 muestras, en 57 (95%) se desconocía el dato de las complicaciones ocurridas, por lo que la información obtenida no es representativa (Figura 1).

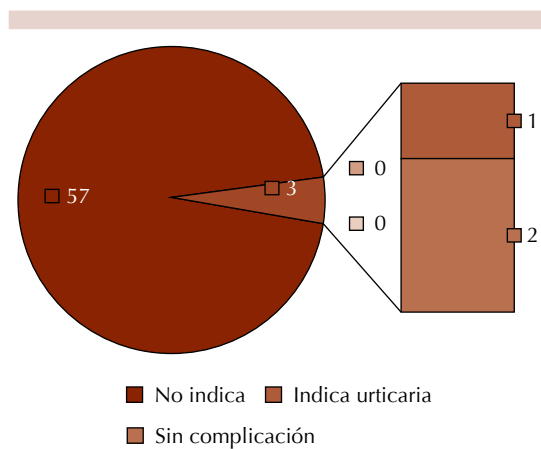


Figura 1. Complicaciones señaladas en la nota de transfusión.

La Guía para el uso clínico de la sangre establece que los valores de hemoglobina y hematocrito por sí solos no son indicativos para decidir la necesidad de transfusión, sino que los síntomas clínicos hacen tomar la decisión. Sin embargo, la Guía da recomendaciones para la administración adecuada de hemoderivados evaluando la relación riesgo-beneficio de la transfusión en el paciente.²⁹ Entre las recomendaciones para la transfusión de concentrados eritrocitarios en adultos destacan: anemia con signos y síntomas de hipoxia tisular, hemoglobina preoperatoria menor de 8 mg/dL, neonato menor de 24 horas con hematocrito menor de 40 y hemoglobina menor de 13, entre otras.

En el caso del concentrado plaquetario, la Guía para el uso clínico de la sangre establece las siguientes indicaciones en adultos: plaquetas 10,000/mcL, quimioterapia o mielosupresión, intervención quirúrgica con plaquetas 50,000/mcL, trombopatía, coagulopatía, neoplasia con sangrado, entre otras.

Para la administración de crioprecipitados, la Guía clínica indica hipofibrinogenemia (fibrinógeno < 100 g/L) y coagulopatía de consumo.

Por lo que, con base en la Guía para el uso clínico de la sangre, de los hemoderivados suministrados por el Banco de Sangre, el que muestra mayor apego para su transfusión es el concentrado plaquetario (100%) y los de menor apego son los crioprecipitados. En el Cuadro 3 se muestra el cumplimiento de la Guía para el uso de hemoderivados por servicio, el servicio de Medicina Interna tuvo mayor apego a la Guía, excepto de los crioprecipitados (50%). El servicio de Cirugía tuvo menor apego con la transfusión de concentrados eritrocitarios y plasma fresco congelado.

Con base en la indicación para la transfusión de hemoderivados, la de plasma fresco congelado tuvo menor apego respecto del motivo de transfusión.

El apego de las indicaciones de transfusión sanguínea en el Hospital Regional Presidente Juárez fue de 84.6% en toda la Institución y, por servicio, Urgencias, Pediatría, Unidad de cuidados intensivos neonatales y Medicina Interna tuvieron apego elevado, a diferencia del de Cirugía, que mostró un apego de 56.2% (Cuadro 4).

DISCUSIÓN

El programa de acción específico 2007-2012 del Centro Nacional de la Transfusión Sanguínea re-

Cuadro 3. Porcentaje de apego a la Guía para el uso clínico de la sangre

Hemoderivado	Por tipo de hemoderivado (%)	Por servicio de atención (%)		Por indicación	
Concentrados eritrocitarios	89.2	Medicina interna	100	Anemia	100
		Cirugía	60	Quirúrgica	75
		Urgencias	100	Inestabilidad hemodinámica	100
		UTI	100	Motivo no especificado	50
		UCIN	100	STDA	100
				Terapéutica	100
Plasma fresco congelado	64.7	Medicina Interna	80	Tiempos de coagulación prolongados	100
		Cirugía	50	Anemia	50
		Urgencias	100	Quirúrgica	20
		Pediatría	100	Coagulopatía	100
				Hipofibrinógeno	100
				Motivo no especificado	66.7
				Pb hemorrágico	100
Concentrado plaquetario	100	Medicina interna	100	Tiempos de coagulación prolongados	100
		UTI	100	Sangrado activo	100
Crioprecipitados	50	Medicina Interna	50	Trombocitopenia	100
				Anemia	100
				Quirúrgica	0

Cuadro 4. Porcentaje de apego por servicio hospitalario

	Apego	No apego	Excluidos
Urgencias	100	0	0
Pediatría	100	0	0
UCIN	100	0	0
Medicina Interna	89.5	5.3	5.3
UTI	80	0	20
Ginecología	66.7	0	33.3
Cirugía	56.3	37.5	6.3

UCIN: Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales; UTI: Unidad de Terapia Intensiva.

conoce que en México la legislación vigente no es congruente con las necesidades para la operación de los servicios de sangre. Dos trabajos, uno realizado en Morelia, Michoacán, y otro en la Ciudad de México, reportan que el porcentaje de transfusión injustificada varió de 50 a 90%.²⁴

En el trabajo realizado por Juárez-Rangel en el Centro Nacional de la Transfusión Sanguínea de México, con una muestra de 1,573 solicitudes, 55% de los casos tuvo una indicación adecuada y en el 45% restante fue inadecuada, lo que muestra una tendencia importante a la sobretransfusión.¹⁶

En este estudio se encontró un apego de 84.6%, mayor a lo reportado anteriormente, el porcentaje restante (15.4%) fue inadecuado, en comparación con 29% de pacientes en los que no se identificó la necesidad de transfusión encontrado por Corwin y su grupo, y 51.7% en la Fundación Hospital Universitario Metropolitano de Barranquilla.²¹ El hecho de que las transfusiones no apegadas a la Guía para el uso clínico de la sangre en este estudio no sobrepasan los

valores reportados por otros trabajos no es motivo para no cumplir adecuadamente las guías establecidas, porque de manera particular el servicio de Cirugía tuvo un apego inadecuado de 37.5%, muy por encima de los valores referidos.

Para indicar un componente sanguíneo debe valorarse la relación riesgo-beneficio, porque la bibliografía demuestra que de 18 a 57% de las transfusiones de concentrados eritrocitarios, incluso 96% de plasma fresco congelado y 26% de concentrado plaquetario son innecesarias.¹⁶ La indicación del concentrado eritrocitario en este estudio sólo fue innecesaria en 10.8% y de plasma fresco congelado fue innecesaria en 35.3%. Lo anterior coincide con lo reportado por Pérez-Chávez, quien menciona la frecuencia elevada con que se indica inadecuadamente la transfusión del plasma fresco congelado. La evaluación del uso y apego a las indicaciones clínicas de plasma fresco congelado en el Hospital Universitario Dr. José E González en Monterrey, Nuevo León, México, reporta que 28.8% de los casos estudiados no se apegó a las guías de la Asociación Norteamericana de Bancos de Sangre, lo que comprueba la falta de apego a las guías clínicas de plasma fresco congelado²⁹ y, en consecuencia, la sobretransfusión con este hemoderivado. A pesar de que el plasma fresco congelado se reporta como el componente menos transfundido en la práctica médica,²⁹ en el Hospital Regional Presidente Juárez del ISSSTE, Oaxaca, es el segundo en frecuencia de utilización (28.3%) y es rebasado, por mucho, por el concentrado eritrocitario (61.7%). El concentrado plaquetario mostró el mejor apego (100%) de todos los hemoderivados transfundidos.

Uno de los criterios de inclusión fue que el expediente tuviera solicitud, nota de transfusión, o ambas, dentro del mismo. Es necesario insistir en la importancia de apearse correctamente a la legislación vigente para evitar riesgos a corto, mediano o largo plazo para la vida del paciente

que recibe hemoderivados en los diversos servicios de hospitalización del Hospital Regional Presidente Juárez del ISSSTE.

REFERENCIAS

1. Salvatella-Flores MJ. Antecedentes históricos de la medicina transfusional. *Rev Mex Tran* 2008;1:79.
2. Góngora-Biachi RA. La sangre en la historia de la humanidad. *Rev Biomed* 2005;16:281-288.
3. Rizzi M. Historia de la transfusión de la sangre y sus comienzos en Uruguay. *Rev Med Uruguay* 1999;15:165-182.
4. González-Ordóñez AJ. Grupos sanguíneos y enfermedad. *Barcelona: Med Clin* 2005;125:382-388.
5. Fassano R, Luban N. Tratamiento con hemoderivados. *Pediatr Clin N Am* 2009;55:421-445.
6. Douglas MA, Jeff-Keith, Novak DP. *Diccionario Mosby Medicina, Enfermería y Ciencias de la Salud*. 6ª ed. Elsevier Science, 2006;II:1413-1414.
7. Finn-Geneser. *Histología*. 3ª ed. Editorial Médica Panamericana, 2000;235-243.
8. Gartner LP, Hiatt JL. *Texto Atlas de Histología*. 2ª ed. McGrawHill Interamericana, 2002;213-242.
9. Junqueira CL, Carneiro J. *Histología básica*. 6ª ed. Masson, 2005;223-237.
10. Ayala-Díaz R, Galan-Alvarez P, Martínez-López J. Hematopoyesis, eritropoyesis, fisiopatología eritroide. *Medicine* 2001;8:2623-2620.
11. McKenzie SB. *Hematología Clínica*. 2ª ed. El Manual Moderno, 2000.
12. Hillman RS, Ault-Kennet A, Rinder HM. *Hematología en la práctica clínica*. 4ª ed. McGraw-Hill Interamericana, 2005;431-440.
13. Fauci AS, Eugene-Braunwald E, Kasper DL, Hauser SL, et al. *Principios de Medicina Interna Harrison*. 17ª ed. McGraw Hill, 2008;I:707-713.
14. Madrazo-González Z, García-Barrasa A, Rodríguez-Lorenzo L, Rafecas-Renau A, Alonso-Fernández G. Actualización en anemia y terapia transfusional. *Med Intensiva* 2011;35:32-40.
15. Ruiz-Argüelles GJ. *Fundamentos de Hematología*. 3ª ed. Editorial Médica Panamericana, 2003;437-457.
16. Juárez-Rangel E, Vite-Casanova MJ, Marin-López RA, Sánchez-Guerrero SA. Auditoría transfusional retrospectiva en el Centro Nacional de la Transfusión Sanguínea. *Rev Invest Clin* 2004;56:38-42.
17. Malagón MA, Berges GA, Bonifaz GR, Bravo LA, et al. *Guía para el uso clínico de la sangre*. 3ª ed. México: Secretaría de Salud, 2007.
18. Galvis O, Rueda-Clausen. Alternativas a la terapia transfusional. *MedUNAB* 2000;3:96-108.

19. Sans-Sabrafen J, Besses RC, Vives CJ. Hematología clínica. 5ª ed. Madrid: Elsevier, 2006;824.
20. Norma Oficial Mexicana NOM-003-SSA2-1993, para la disposición de sangre humana y sus componentes con fines terapéuticos. Disponible en: <http://www.salud.gob.mx/unidades/cdi/nom/003ssa23.html>.
21. Villanueva JA, Torres MB. Prevalencia de transfusiones y sus criterios, realizadas en la unidad de cuidados intensivos de la Fundación Hospital Universitario Metropolitano. Rev Medicina Interna 2007;65:701-709.
22. Algora-Weber M, Fernández-Montoya A, Gómez-Villagran JL, Martín-Vega C, et al. Guía sobre la indicación de la transfusión de glóbulos rojos, plaquetas y productos plasmáticos lábiles. Barcelona: Med Clin 1999;113:471-474.
23. Secretaría de Salud. Programa de acción específica 2007-2012. Transfusión sanguínea. México: Secretaría de Salud 2008 (consultado el 15 de octubre de 2011). Disponible en www.salud.gob.mx/unidades/cnts/pdfs/transfucion_sanguinea.pdf.
24. Sánchez-Guerrero S. La seguridad de la transfusión sanguínea en México. Medicina Universitaria 2010;12:79-83.
25. Rendón-Elías F, Sánchez-Hernández M, Puga-Fuentes V, Gomez-Danés L. Intervención quirúrgica sin sangre: evitando las transfusiones. Medicina Universitaria 2007;9:186-197.
26. Almaguer-Gaona C. Enfermedades infecciosas relacionadas con la transfusión sanguínea. Medicina Universitaria 1999;1:129-133.
27. Serrano-Machuca J, Ríos-Villarreal E, Rodríguez-Galicia L, Vargas-Daza E, et al. Detección de anticuerpos circulantes en donantes de sangre en México. Rev Panam Salud Pública 2009;26:355-359.
28. Pereira A. Sangre artificial y otras medidas destinadas a reducir el uso de sangre homóloga. Med Clin 2002;119:30-35.
29. Pérez-Chávez F, Cázares-Tamez R, Jiménez-Morales BE, Prado-Bernal G, Gutiérrez-Sandoval J. Evaluación del uso y apego a las indicaciones clínicas del plasma fresco congelado en el Hospital Universitario Dr José E González. Medicina Universitaria 2005;7:16-20.
30. Nathan DG, Ginsburg D, Orkin SH, Thomas-Look A. Hematology of infancy and childhood Nathan and Oski's. 6th ed. Philadelphia: WB Saunders, 2003;2:1841-1853.

Macroglobulinemia de Waldenström: una visión general

RESUMEN

La macroglobulinemia de Waldenström es un tipo de linfoma no Hodgkin de bajo grado de malignidad y de progresión lenta que afecta a los linfocitos B. Es una enfermedad poco común que comienza con una o más mutaciones del ADN de un linfocito B. Su causa exacta se desconoce, aunque se cree que la determinan factores genéticos. A pesar de que es incurable, el tratamiento es con quimioterapia con un solo fármaco o con combinaciones de varios. En la actualidad, se realizan ensayos clínicos y estudios controlados con distribución al azar que tratan de investigar la seguridad y la eficacia de nuevos tratamientos, con la finalidad de controlar los síntomas de la enfermedad y mejorar la calidad de vida de los pacientes.

Palabras clave: macroglobulinemia de Waldenström, linfoma no Hodgkin.

Alicia Morales-González¹
Alejandro Santos-Lozano^{2,3}

¹ Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad de León, Campus de Ponferrada, Ponferrada, España.

² Departamento de Ciencias Biomédicas, Universidad de León, León, España.

³ Instituto de investigación i+12, Hospital 12 de Octubre, Madrid, España.

Waldenström's macroglobulinemia: An overview

ABSTRACT

Waldenström's macroglobulinemia is a type of non-Hodgkin lymphoma of low-grade malignancy and slow progression of lymphocytes B. It is a rare disease that begins with one or more mutations in the DNA of a lymphocyte B. Its cause is unknown, although genetic factors may determine it. While it is incurable, treatment is based on chemotherapy with a single or combined drugs. Currently, ongoing clinical and randomized controlled trials attempt to investigate the safety and efficacy of new therapies and treatments as well being able to control the symptoms of the disease and improve the quality of life of patients.

Key words: Waldenström's macroglobulinemia, non-Hodgkin lymphoma.

Recibido: 29 de mayo 2014

Aceptado: 5 de agosto 2014

Este artículo debe citarse como

Morales-González A, Santos-Lozano A. Macroglobulinemia de Waldenström: una visión general. Rev Hematol Mex 2014;15:184-189.

ANTECEDENTES

El linfoma no Hodgkin se produce por la proliferación maligna de los linfocitos B, T o *natural killers* en los órganos linfáticos periféricos (ganglios linfáticos, bazo y tejido linfoide asociado con mucosas). Estas neoplasias pueden diseminarse a órganos y tejidos extraganglionares adyacentes o a distancia por la linfa y, finalmente, por vía sanguínea.^{1,2}

La edad de aparición de este tipo de linfomas es de 40 a 70 años.^{2,3} Se desconoce su causa, aunque se ha asociado frecuentemente con diversas infecciones, como las provocadas por el virus de Epstein-Barr, causante de la mononucleosis infecciosa.³

Hay aproximadamente 60 subtipos de linfomas no Hodgkin, clasificados en función de su malignidad.^{1,2} Los más comunes son el linfoma folicular, el de Burkitt y el difuso de grandes células B, aunque también hay otros menos comunes, como la macroglobulinemia de Waldenström.^{1,2}

Macroglobulinemia de Waldenström

En 2009, la Organización Mundial de la Salud clasificó la macroglobulinemia de Waldenström como un tipo de linfoma no Hodgkin,^{4,5} por lo que puede definirse como un tipo de cáncer con origen linfático producido por la proliferación descontrolada y maligna de los linfocitos B.⁵⁻⁸ Es una enfermedad poco frecuente, que se diagnostica a tres millones de personas al año y que representa 1 a 2% de los cánceres hematológicos.⁵

Este tipo de neoplasia se distingue por la existencia de IgM monoclonal en el plasma sanguíneo⁵⁻¹¹ y la infiltración de la médula ósea por células linfoplasmocitoides, con características intermedias entre linfocitos y células plasmáticas.^{5,7-10}

Las inmunoglobulinas o anticuerpos son sustancias que circulan por la sangre y tienen como objetivo la defensa del organismo frente a organismos y sustancias extrañas. Cada inmunoglobulina consta de dos cadenas pesadas [gamma (IgG), alfa (IgA), mu (IgM), delta (IgD) o épsilon (IgE)] y dos cadenas ligeras (kappa o delta).

Debido a la proliferación incontrolada de linfocitos B, productores de inmunoglobulinas, las concentraciones de IgM aumentan. Esta inmunoglobulina se produce de manera alterada, sólo está formada por un tipo de cadena pesada o ligera, en este caso la mu, por lo que se denomina monoclonal. A pesar de que se trata de una enfermedad incurable,^{5,10} la supervivencia media de las personas que la padecen es de 5 a 10 años.^{12,13}

Según Bianchi y su grupo,¹³ los años de supervivencia deben estimarse con base en dos razones: calculando la supervivencia global de los pacientes teniendo en cuenta todos los meses y años durante los que los pacientes con macroglobulinemia de Waldenström asintomática permanecen en vigilancia sin tratamiento y teniendo en cuenta la mortalidad asociada con el propio cáncer, no con otras complicaciones derivadas.

Diagnóstico

Los criterios para determinar si se trata de un caso de macroglobulinemia de Waldenström son los siguientes:¹⁴ 1) fatiga, 2) antecedente familiar de macroglobulinemia de Waldenström o enfermedades inmunológicas, 3) existencia en suero sanguíneo de IgM monoclonal, 4) síntomas de hiperviscosidad, 5) linfadenopatías y esplenomegalia, 6) 30-50% de eliminación 6q y 90% de existencia de la mutación MYD88 L625P, 7) 83% de confirmación de hepatoesplenomegalia con tomografía axial computada,

8) eliminación del cromosoma 6q, y 9) biopsia de médula ósea: infiltrado linfoplasmacítico (células plasmáticas, linfocitos plasmacitoides o ambos) con inmunofenotipos CD19⁺, CD20⁺, CD22⁺, CD5^{+/-}, CD138⁺, CD10⁻, CD103⁻, CD23⁻ y sIg⁺.

Mutaciones, herencia y predisposición genética

Según Ghobrial,⁹ existe una posible relación entre una mutación cromosómica y la macroglobulinemia de Waldenström, porque se encuentra en 90% de las personas con esta enfermedad. En concreto, se produce una sustitución de la leucina por la prolina en la posición 265 (L265P) en la banda 2, de la región 2, del brazo corto del cromosoma 3 (3p22.2). Esta mutación está activada en el gen *MYD88*.¹⁵ Otra mutación característica de esta enfermedad que se encuentra en 40 a 50% de los pacientes es la eliminación de parte del cromosoma 6.^{13,14,16,17} Uno de los genes asociados con el mismo es el *BLIMP1*, un gen supresor de tumores. Por tanto, la pérdida parcial o completa de este cromosoma puede dar lugar a este tipo de neoplasia.¹⁶

También existen cambios o defectos importantes en otras células de la médula ósea que pueden causar la proliferación excesiva de células tumorales. Por ejemplo, la interleucina 6 (IL-6) es una proteína formada por células de la médula ósea que tiene como función ayudar a que se multipliquen las células plasmáticas y los linfocitos linfoplasmacíticos. Por tanto, la producción excesiva de IL-6 puede ser un factor de riesgo de aparición de la macroglobulinemia de Waldenström.^{13,16,17}

A pesar de que la mayoría de los casos de macroglobulinemia de Waldenström son esporádicos, puede existir cierta predisposición genética. Bianchi y colaboradores, al estudiar familias con al menos dos miembros afectados

por el mismo tipo de linfoma, descubrieron la existencia en los pacientes de mutaciones en 152 genes implicados en la apoptosis o la reparación del ADN.¹³

Además, recientemente se concluyó que la eliminación en parte del brazo largo de los cromosomas 1, 3 o 4 es potencialmente responsable de la predisposición genética para padecer macroglobulinemia de Waldenström.¹³ Existen otras mutaciones activadas en pacientes con macroglobulinemia de Waldenström en el gen *CXCR4* (presente en 27% de los pacientes con macroglobulinemia de Waldenström) y *ARID1A* (presente en 17% de los enfermos con macroglobulinemia de Waldenström).¹⁶

Síntomas

El más común de todos los síntomas es la fatiga, relacionada con la anemia^{6,7,9,18} y se debe al desplazamiento de las líneas celulares, entre las que se encuentran los glóbulos rojos por parte de las células tumorales.¹⁹ Otros síntomas son: fiebre, sudoración nocturna, disminución de peso, esplenomegalia, hepatomegalia y neuropatía periférica, síntomas típicos de la mayor parte de las neoplasias.^{6,9,18}

Existe una serie de síntomas típicos de la macroglobulinemia de Waldenström, la IgM monoclonal es la causante de la mayor parte de los mismos, como el síndrome de hiperviscosidad.⁶ Éste se manifiesta cuando esta inmunoglobulina acumulada en la sangre se une electrostáticamente a los glóbulos rojos produciendo agregación de los mismos, aumentando de esta forma la viscosidad de la sangre y causando problemas circulatorios en todo el organismo (Figura 1).¹⁸

El síndrome de hiperviscosidad también da lugar a citopenias, linfadenopatías, visión borrosa, hemorragias oronasales, gingivales o del tubo gastrointestinal, vértigo o dolor de cabeza.^{6,9,18}

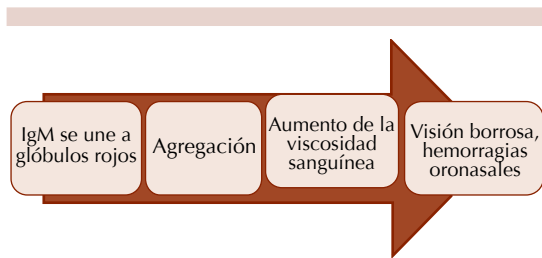


Figura 1. Resumen del síndrome de hiperviscosidad.

Puede haber también crioglobulinemia,²⁰ que se produce cuando la IgM monoclonal en la sangre se vuelve espesa y se gelifica al exponerse a temperaturas frías, lo que da lugar a problemas circulatorios en áreas corporales expuestas directamente al frío, como las yemas de los dedos o las orejas.²⁰ Puede derivar, incluso, en artralgias, problemas renales o lesiones en la piel, todo a causa de los problemas en la circulación sanguínea.²⁰

Otro síntoma característico de la macroglobulinemia de Waldenström es el síndrome de aglutininas frías,^{10,18,19} un tipo de anemia hemolítica adquirida debido a la destrucción de los glóbulos rojos por la IgM monoclonal cuando un paciente se encuentra en un ambiente a baja temperatura.^{10,18}

Factores pronóstico

Existe una serie de factores pronóstico de tipo adverso, como:^{6,7,18} 1) sexo masculino, 2) edad avanzada del paciente: a mayor edad peor pronóstico, 3) anemia: concentraciones de hemoglobina inferiores a 10-12 g/dL, 4) neutropenia: concentraciones de neutrófilos inferiores a 1,000-1,800/mm³, 5) trombocitopenia: concentraciones de plaquetas inferiores a 100,000/mm³, 6) crioglobulinemia, 7) elevada infiltración de la médula ósea por células tumorales, 8) hepatomegalia y linfadenopatías, 9) pérdida de peso y 10) duración de la enfermedad mayor a un año.

Según Chen,⁶ la supervivencia de pacientes con más de dos de estos factores es mucho menor a la de pacientes con menos de dos.

En la Figura 2 se resumen las características básicas de la enfermedad, los factores pronóstico y los síntomas más frecuentes de la misma.

Debido a que la macroglobulinemia de Waldenström es un tipo de linfoma incurable, su tratamiento está dirigido a paliar los síntomas, con la finalidad de conseguir una mejor calidad y esperanza de vida de las personas que la padecen.

Tratamiento

A pesar de que es una enfermedad incurable y de lento avance, se continúan estudiando diversos tratamientos, entre los que destacan la combinación de quimioterapia con trasplante de células madre, agentes alquilantes, análogos de nucleótidos o anticuerpos monoclonales como rituximab, fludarabina, bortezomib o interferón.^{5,6,18} Es posible que casi todos los pacientes sufran recaídas o su enfermedad se vuelva resistente al tratamiento, por lo que los tratamientos de primera línea, dirigidos a paliar los primeros síntomas de la enfermedad, serán desplazados por los de segunda línea a medida que avanza.²¹

La quimioterapia combinada de agentes alquilantes y análogos de nucleótidos es útil en pacientes que necesitan el control rápido de la enfermedad. Los agentes alquilantes atacan al ADN de las células cancerosas, interfiriendo en la reproducción celular. El tratamiento con anticuerpos monoclonales está dirigido a una serie de proteínas específicas anómalas presentes en las neoplasias en la superficie de los linfocitos B, en este caso, por ejemplo, CD19⁺, CD20⁺ o CD22⁺.^{6,8} El bortezomib es un fármaco del grupo de los inhibidores del proteasoma, que actúa bloqueando ese complejo enzimático e induciendo

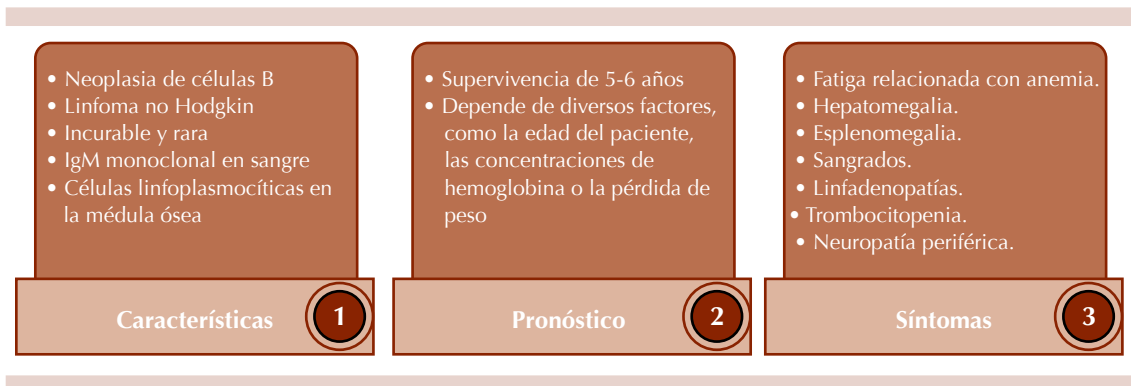


Figura 2. Aspectos generales de la macroglobulinemia de Waldenström.

la apoptosis de los linfocitos linfoplasmocíticos de la médula ósea en la macroglobulinemia de Waldenström.⁶

Sin embargo, en casos en los que la enfermedad se vuelve resistente a otros fármacos, la fludarabina se administra como quimioterapia de segunda línea,^{5,8} así como el trasplante de células madre, dirigido a pacientes jóvenes con macroglobulinemia de Waldenström avanzada o a pacientes con edades más avanzadas que han sufrido recaídas.⁵⁻⁷

Debido a que la macroglobulinemia de Waldenström se convierte en una enfermedad resistente a los tratamientos, los ensayos clínicos y estudios controlados con distribución al azar cobran gran importancia porque tratan de identificar el tratamiento más eficaz para disminuir las tasas de muertes tempranas y aumentar la tasa de supervivencia de los pacientes.

CONCLUSIONES

La macroglobulinemia de Waldenström, un tipo de linfoma no Hodgkin, es una enfermedad poco frecuente, diagnosticada a tres millones de personas al año, que representa 1 a 2% de los cánceres hematológicos. Se distingue por

la existencia de IgM monoclonal en el plasma sanguíneo y la infiltración de la médula ósea por células linfoplasmocitoides.

A pesar de ser incurable, el tratamiento basado en quimioterapia trata de controlar los síntomas de la enfermedad y mejorar la calidad de vida de los pacientes.

REFERENCIAS

1. Ruiz Argüelles GJ. Fundamentos de Hematología. 4ª ed. Editorial Médica Panamericana, 2009.
2. Moraleda JM. Hematología: patología médica. 2ª ed. Madrid: Luzán, 1996:153-168.
3. Ribatti D, Nico B, Ranieri G, Specchia G. The role of angiogenesis in human non-Hodgkin lymphomas. *Neoplasia* 2013;15:231-238.
4. Campo E, Swerdlow HS, Harris NL, Pileri S, et al. The 2008 WHO classification of lymphoid neoplasms and beyond: evolving concepts and practical applications. *Blood* 2009;117:5019-5032.
5. Leleu X, Gay J, Roccaro AM, Moreau AS, et al. Update on therapeutic options in Waldenström macroglobulinemia. *Eur J Haematol* 2009;82:1-12.
6. Chen CI. Treatment for Waldenström macroglobulinemia. *Ann Oncol* 2004;15:550-558.
7. Vijay A, Gertz MA. Waldenström macroglobulinemia. *Blood* 2007;109:5096-5103.
8. Neparidze N, Dhodapkar MV. Waldenström macroglobulinemia: Recent advances in biology and therapy. *Clin Adv Hematol Oncol* 2009;7:677-681, 687-690.

9. Ghobrial IM. Choice of therapy for patients with Waldenström macroglobulinemia. *J Clin Oncol* 2013;31:291-293.
10. Ghobrial IM, Witzig TE. Waldenström macroglobulinemia. *Curr Treat Options Oncol* 2004;5:239-247.
11. Ruiz-Arguelles GJ, Ramirez-Cisneros FJ, Flores-Martinez J, Cernuda-Graham MC. Waldenström macroglobulinemia is infrequent in Mexican mestizos: experience of a hematological diseases referral center. *Rev Invest Clin* 2000;52:497-499.
12. HL, AA, IG. Novel treatment options for Waldenström macroglobulinemia. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2013;13:238-240.
13. Bianchi G SA, Kumar S, Rossi G, Ghobrial I, Roccaro A. Candidate genes of Waldenström macroglobulinemia: current evidence and research. *Appl Clin Genet* 2013;6:33-42.
14. IM G. Are you sure this is Waldenström macroglobulinemia? *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2012:586-594.
15. Poulain S RC, Decambron A, Renneville A, Herbaux C, et al. MYD88 L265P mutation in Waldenström macroglobulinemia. *Blood* 2013;121:4504-4511.
16. Hunter ZR XL, Yang G, Zhou Y, Liu X, et al. The genomic landscape of Waldenström macroglobulinemia is characterized by highly recurring MYD88 and WHIM-like CXCR4 mutations, and small somatic deletions associated with B-cell lymphomagenesis. *Blood* 2014;123:1637-1646.
17. Hassler MR SA, Egger G. Combating the epigenome: epigenetic drugs against non-Hodgkin's lymphoma. *Epigenomics* 2013;5:397-415.
18. Gertz MA, Fonseca R, Rajkumar SV. Waldenström macroglobulinemia. *The oncologist: Fundamentals of cancer. Medicina* 2000;5:63-67.
19. Leleu X, Roccaro AM, Moreau AS, Dupire S, et al. Waldenström macroglobulinemia. *Cancer Lett* 2008.
20. Dimopoulos MA, Alexanian R. Waldenström's macroglobulinemia. *Blood* 1994;83:1452-1459.
21. Health NClaNlo. Diccionario de cáncer EEUU2012 [citado: 2013 febrero 9]. Disponible en: <http://www.cancer.gov/diccionario?Cdrid=346513>.

Linfoma anaplásico extranodal de columna dorsal ALK positivo

RESUMEN

El linfoma no Hodgkin anaplásico de células T grandes es una entidad poco frecuente, agresiva, con manifestación clínica en estadios avanzados. La afección extranodal se observa en más de la mitad de los casos y es más frecuente en los huesos y los tejidos blandos. El linfoma no Hodgkin que se manifiesta de manera inicial como compresión de la médula espinal es poco frecuente y ocurre en menos de 5% de los casos. En México no hay reportes previos de casos clínicos de pacientes con linfoma anaplásico con localización primaria en la columna vertebral. Comunicamos el caso de un paciente con cuadro clínico manifestado por alteraciones motoras y sensitivas en las extremidades inferiores sin síntomas sistémicos. La resonancia magnética de la columna dorsal mostró un tumor extrarraquídeo en T3-T5 con compresión medular. Al paciente se le realizó resección tumoral y el resultado de patología fue linfoma anaplásico de células grandes en tejidos blandos de la columna dorsal ALK+, CD30, EMA, CD45, CD68 y vimentina positivos. Recibió radioterapia local y quimioterapia con esquema MACOP B. La tomografía computada por emisión de positrones postratamiento no evidenció actividad tumoral. En términos clínicos, el paciente se encuentra en remisión completa y con alivio de las manifestaciones neurológicas.

Palabras clave: linfoma anaplásico ALK positivo de células grandes, tejidos blandos, linfoma extranodal de la columna dorsal, tumor de la columna dorsal.

ALK positive spine extranodal anaplastic lymphoma

ABSTRACT

The non-Hodgkin's anaplastic large T cells is a rare, aggressive with advanced disease entity. Extranodal involvement is seen in more than half of the cases; it is more frequent in bone and soft tissue. The non-Hodgkin's lymphoma presented as spinal cord compression is rare and occurs in less than 5% of cases. In Mexico there are no previous reports of clinical cases of patients with anaplastic lymphoma with primary localization in spinal cord. We report the case of a patient with clinical manifestations of motor and sensory deficits in the lower extremities without systemic symptoms. MRI of thoracic spine showed spinal additional tumor in T3-T5 with spinal cord compression. The patient tumor resection was performed and histopathologic result was anaplastic large cell lymphoma in soft tissue spine ALK +, positive CD30, EMA, CD45, CD68 and vimentin. Patient received local radiotherapy and chemotherapy with MACOP scheme B. The post-treatment PET/CT showed no tumor activity. Clinically the patient is in complete remission with relieve of neurological manifestations.

Key words: ALK positive anaplastic large cell in soft tissues, spine extranodal lymphoma, tumor spine.

María de los Ángeles Corona-Hernández¹
Sonia Hernández-Rodríguez²
Alicia Rivera-Trujillo²

¹ Residente de cuarto año de Medicina Interna.

² Profesoras titulares del servicio de Hematología.
Hospital General de Morelia Dr. Miguel Silva, Morelia,
Michoacán, México.

Recibido: 23 de junio 2014

Aceptado: 28 de agosto 2014

Correspondencia: Dra. María de los Ángeles
Corona Hernández
Rafael Márquez 566
58040 Morelia, Michoacán, México
mar-ang-84@hotmail.com

Este artículo debe citarse como

Corona-Hernández MA, Hernández-Rodríguez S,
Rivera-Trujillo A. Linfoma anaplásico extranodal
de columna dorsal ALK positivo. Rev Hematol Mex
2014;15:190-195.

ANTECEDENTES

El linfoma anaplásico es una variante de linfoma no Hodgkin que afecta a los linfocitos T. Es una entidad poco frecuente, representa 5% de todos los linfomas no Hodgkin de los adultos y 30 a 40% en los niños. Tiene comportamiento muy agresivo, generalmente se manifiesta en estadios avanzados.¹ Es más frecuente en hombres que en mujeres, con edad de aparición promedio de 35 años² y generalmente se asocia con síntomas B.¹ El linfoma anaplásico ALK positivo tiene la translocación t(2:5) (p23;q35) en relación con el gen ALK, expresa la proteína ALK y CD30, lo que le confiere mejor pronóstico y mejor respuesta terapéutica que cuando carece de la expresión de estas proteínas, con supervivencia a cinco años de 70 a 90%, en comparación con 15 a 37% en pacientes ALK negativos.² Esta variante afecta con más frecuencia los ganglios linfáticos, el origen extranodal ocurre en 24 a 48% de los casos, es más frecuente en los tejidos blandos y el hueso.²⁻⁴ La localización en la columna vertebral es de 0.1 a 6.5% de los casos de linfomas no Hodgkin y puede manifestarse como lesión primaria que involucra al espacio epidural sin afección sistémica o como invasión en linfomas diseminados.⁵ Las localizaciones más frecuentes son: columna torácica (75%) y columna cervical (10%).⁶ En la bibliografía hay dos casos comunicados de linfoma anaplásico ALK positivo con localización primaria en la columna vertebral; uno en un paciente con VIH⁷ y el otro en una paciente asociado con fascitis eosinofílica.⁸ En México, éste es el primer caso comunicado.

Los factores asociados con peor pronóstico incluyen: afección del mediastino, el bazo, los pulmones y el hígado, expresión de CD56 y tener la variante de células pequeñas.²

Comunicamos el caso de un paciente adulto con linfoma anaplásico de células T grandes,

ALK-1 +, localizado en los tejidos blandos de la columna dorsal con manifestaciones clínicas y radiológicas de compresión medular en la columna dorsal; aunque la afectación extragan-glionar en el linfoma anaplásico es frecuente en los tejidos blandos, hay pocos casos comunicados en la bibliografía con esta localización. El paciente ha tenido excelente respuesta al tratamiento con radioterapia y quimioterapia con el esquema MACOP B y actualmente está en remisión de la enfermedad.

CASO CLÍNICO

Paciente masculino de 36 años de edad, bisexual, sin otros antecedentes de importancia. Fue hospitalizado en octubre de 2013 en el servicio de Medicina Interna del Hospital General de Morelia por padecer un cuadro de un año de evolución que inició de manera súbita con dolor en la región dorsal, retroescapular izquierda, tipo transitorio, sin irradiaciones ni síntomas acompañantes, con duración de pocos días, que desapareció con la ingestión de analgésico y relajante muscular. Estuvo asintomático durante 10 meses hasta dos meses previos a su ingreso, tuvo un nuevo episodio de dolor dorsal con las mismas características mencionadas; en esta ocasión tuvo mejoría parcial con analgésicos. Quince días previos a su hospitalización se agregó debilidad progresiva de los miembros pélvicos con dificultad para la marcha y mantenerse de pie, además de parestesias e hipoestésias en las extremidades inferiores, el abdomen y la región inferior del tórax que fue el motivo de ingreso. Negó haber tenido fiebre, diaforesis y pérdida de peso durante su evolución y no hubo alteración en el control de esfínteres. La exploración física reveló alteraciones en la sensibilidad superficial con nivel de T5, fuerza muscular en los miembros inferiores disminuida 3/5 con reflejos de estiramiento muscular aumentados, sin signo de Babinski y tono del esfínter anal conservado. El resto de la exploración no mostró hallazgos

relevantes; no se encontraron adenomegalias, hepato ni esplenomegalia.

Los estudios de laboratorio no mostraron alteraciones, el perfil para virus B, C y VIH fue negativo, el citoquímico de líquido cefalorraquídeo mostró hiperproteinorraquia de 650 mg/dL.

El estudio de resonancia magnética nuclear de la columna dorsal evidenció una lesión extradural con componente intra y extrarraquídeo con invasión a la cavidad torácica en T4-T5, con erosión de cuerpos vertebrales y compresión severa de la médula en estas zonas (Figura 1A). El paciente fue valorado por el servicio de Traumatología, módulo de columna, se le realizó descompresión medular con exéresis del tumor en toda su extensión. A los siete días de la operación se detectó una fístula de líquido cefalorraquídeo que fue reparada sin complicaciones.

A los 15 días hubo alivio parcial de los síntomas motores y sensitivos e inició la deambulacion. El reporte preliminar del estudio anatomopatológico fue de neoplasia linfoproliferativa con resultado de inmunohistoquímica pendiente. Un mes posterior a la cirugía, y aún sin tener el diagnóstico definitivo de patología por la dificultad de contar con todas las tinciones de inmunohistoquímica, el paciente mostró de nuevo deterioro de la función motora en las extremidades inferiores; se realizó nuevamente una resonancia magnética que evidenció una lesión sólida intrarraquídea, extramedular y extradural de T3 a T5, con importante reducción del conducto vertebral con compresión del saco dural y de la médula espinal, así como afectación tumoral de las raíces de T5 del lado izquierdo e imagen tumoral en la región dorsal de 8.1 x 53.3 mm, localizada en el sitio de la herida quirúrgica (Figura 1B). Debido a estos hallazgos y el rápido deterioro motor, se decidió administrar 10 sesiones de radioterapia local paliativa. El resultado final de Patología fue de linfoma anaplásico

de células grandes en los tejidos blandos de la columna dorsal, ALK+, CD30, EMA, CD45, CD68 y vimentina positivos (Figura 2). En los estudios de extensión no se encontró actividad tumoral linfática ni en otros sitios extralinfáticos, la biopsia de médula ósea no mostró infiltración tumoral. Se clasificó como estadio 1_E A de Ann Arbor, con índice pronóstico internacional de riesgo bajo. Se inició quimioterapia con esquema MACOP B, con administración de 12 ciclos hasta mayo de 2014; no ocurrieron complicaciones significativas. La tomografía computada por emisión de positrones realizada a los seis meses de terminada la radioterapia no evidenció actividad tumoral (Figura 3). Hasta el momento el paciente continúa su seguimiento con estabilidad clínica en la consulta de Hematología.

DISCUSIÓN

Los linfomas anaplásicos de células grandes, variedad poco frecuente (5%) de los linfomas no Hodgkin, los describieron inicialmente Stein

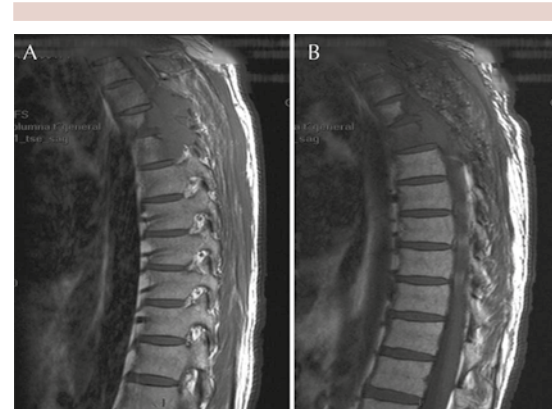


Figura 1. A. Resonancia magnética de columna dorsal en la que se observa una imagen tumoral de T4 a T5 intra y extrarraquídea con compresión severa de la médula y destrucción de los cuerpos vertebrales. **B.** Imagen tomada un mes posterior a la cirugía de resección tumoral en la que se observa la lesión extradural de mayor tamaño con extensión de T3 a T5 con compresión importante de la médula espinal.

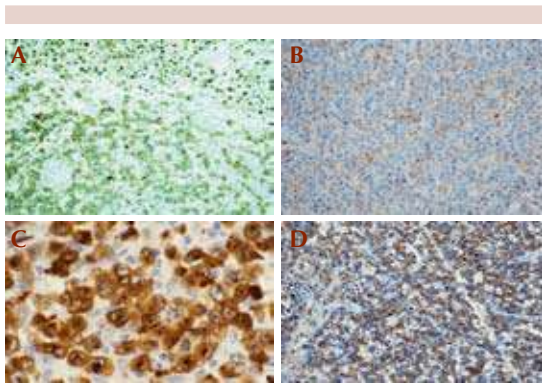


Figura 2. Tinciones de inmunohistoquímica positivas: **A.** CD30. **B.** EMA. **C.** CD68 y **D.** ALK 1.

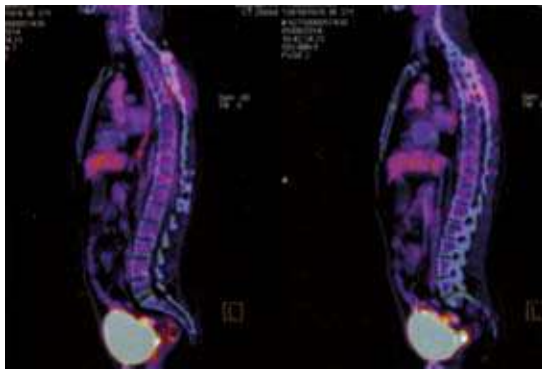


Figura 3. Tomografía computada por emisión de positrones donde se observa mínimo incremento de la actividad glucolítica en T5-T6 con cambios líticos que sugieren tejido en proceso de desvitalización, cambios posradioterapia y de reparación ósea, sin evidencia macroscópica de tejido hipermetabólico que sugiera actividad tumoral.

y su grupo en 1982. Es un linfoma de células T periférico que está formado por células neoplásicas grandes, polimórficas, con abundante citoplasma y que muestran la translocación t(2;5) (p23;q35) que expresa a la proteína NPM/ALK.² La cinasa del linfoma anaplásico (ALK) es un receptor transmembrana de tirosina cinasa cuya expresión en seres humanos está limitada a las células de origen neural, por lo que también se

ha encontrado en neuroblastoma y rhabdomioma. De los tumores hematopoyéticos sólo se ha identificado en los linfomas anaplásicos de extirpe T y de células indeterminadas.⁹ Hasta el momento no se han encontrado factores de riesgo directamente asociados con esta neoplasia.

Los linfomas anaplásicos ALK positivos muestran un amplio espectro morfológico con proporción variable de células con núcleos excéntricos en forma de riñón. Se han descrito cinco patrones morfológicos: el patrón clásico, que representa 60% de los casos con células que pueden parecer las células de Reed Sternberg; el patrón linfocítico (10%), que se distingue por un gran número de histiocitos reactivos; el patrón de células pequeñas (5-10%), con células de tamaño pequeño a mediano con núcleos irregulares; el patrón similar al linfoma de Hodgkin (3%), con características similares a la variante de esclerosis nodular del linfoma de Hodgkin, y el patrón compuesto (15%), en el que se observa más de uno de los patrones anteriores. El patrón histológico puede cambiar en las recidivas tumorales.^{10,11}

Las células tumorales son positivas para CD30 en la membrana celular y en el aparato de Golgi. Cuando existe la translocación t(2;5) se puede identificar el ALK en el núcleo y en el citoplasma. La mayor parte de los linfomas anaplásicos ALK positivos son positivos para EMA y expresan uno o más antígenos para células T; la mayor parte son inmunorreactivos para marcadores citotóxicos (TIA1, granzima B y perforina).^{12,13}

La alteración genética más frecuente es la translocación t(2;5) (p23;q35) entre los genes del cromosoma 2 y el gen de la nucleofosmina en el cromosoma 5. Pueden ocurrir otras alteraciones que involucren el ALK en genes localizados en los cromosomas 1, 2, 3, 17, 19, 22 y X.^{14,15}

El linfoma anaplásico es un linfoma agresivo que afecta más frecuentemente a personas jóvenes,

principalmente hombres (relación H:M=1.5) a edad promedio de 34 años, generalmente en estadios avanzados (estadios III o IV en 65% de los casos) y con síntomas sistémicos en 75% de los casos. El paciente del caso informado no manifestó síntomas B.

La afección extranodal se encuentra en 60% de los casos, principalmente en los tejidos blandos y el hueso. Se han descrito pocos casos en la bibliografía donde el sitio primario de afección por linfoma anaplásico es en los tejidos blandos de la columna vertebral sin daño ganglionar ni síntomas sistémicos. La localización de los linfomas no Hodgkin en la columna vertebral representa 0.1 a 6.5% de los casos. La afectación en la columna puede ocurrir de dos formas: como lesión primaria que daña el espacio epidural sin afectación sistémica o como invasión del espacio epidural en linfomas no Hodgkin diseminados.⁵ Los sitios más comunes de manifestación son la columna torácica (75%) y la columna cervical (10%).⁶ El sistema de estadiaje aceptado en este tipo de linfomas es la clasificación de Ann Arbor.^{2,16}

El pronóstico de los linfomas anaplásicos de células T grandes, ALK positivos, es mejor que el de otros linfomas de extirpe T. Aproximadamente 90% de los pacientes tratados con esquemas de quimioterapia que contienen antraciclinas logran una respuesta tumoral y 60% se mantiene libre de enfermedad a cinco años. La supervivencia de los pacientes con linfomas anaplásicos ALK positivos es mejor que la de los que padecen linfomas anaplásicos ALK negativos: 71 y 15%, respectivamente. Los factores relacionados con mejor pronóstico son: pacientes jóvenes, DHL normal, índice pronóstico internacional bajo y ser negativo a CD65.^{2,17}

En cuanto al tratamiento de los linfomas anaplásicos de células T grandes, no hay esquemas de quimioterapia bien definidos, la mayor parte

de los estudios prospectivos se han realizado en niños. Los esquemas administrados se basan en series retrospectivas de esquemas de poli-quimioterapia que contienen antraciclinas, principalmente doxorubicina. El esquema CHOP (ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y prednisona) constituye el tratamiento de primera línea, logra la remisión en 90% de los casos, con supervivencia a cinco años de 70 a 80%.¹⁸ Los esquemas MACOP B (metotrexato, doxorubicina, ciclofosfamida, vincristina, prednisona y bleomicina) y ABVD (doxorubicina, bleomicina, vincristina y dacarbacina) también pueden ser buenas alternativas de acuerdo con lo demostrado en un estudio italiano que evaluó ambos esquemas en pacientes con linfoma anaplásico con la variante histológica similar al linfoma de Hodgkin; se logró la remisión en 90% de los casos y la probabilidad de estar libre de enfermedad a tres años fue de 94% con el esquema MACOP B y de 91% con el esquema ABVD.¹⁹ En pacientes con recaída o enfermedad resistente, la combinación de dosis altas de quimioterapia de consolidación y trasplante autólogo de células madre es superior a la quimioterapia convencional a dosis altas. Aún están en estudio nuevos fármacos dirigidos contra el CD30 (brentuximab vedotin, SGN-35) y contra ALK (crizotinib, PF-02341066), con resultados prometedores hasta el momento.

REFERENCIAS

1. Sagaert X, De Wolf-Peeters C. Anaplastic large cell lymphoma. *Current Diagnostic Pathology* 2003;9:252-258.
2. Ferreri AJM, Govi S, Pileri SA, Savage KJ. Anaplastic large cell lymphoma, ALK-positive. *Crit Rev Oncol/Hematol* 2012;83:293-302.
3. Tsukada T, Ohno T, Tsuji K, Kita K, et al. Primary epidural non-Hodgkin's lymphoma in clinical stage IEA presenting with paraplegia and showing complete recovery after combination therapy. *Intern Med* 1992;31:513-515.
4. Otter R, Gerrits WB, Sandt MM, Hermans J, Willemze R. Primary extranodal and nodal non-Hodgkin's lymphoma. A survey of a population-based registry. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1989;25:1203-1210.

5. Salvati M, Cervoni L, Artico M, Raco A, et al. Primary spinal epidural non-Hodgkin's lymphomas: A clinical study. *Surg Neurol* 1996;46:339-343.
6. Monnard V, Sun A, Epelbaum R, Poortmans P, et al. Primary spinal epidural lymphoma: patient's profile, outcome, and prognostic factors: a multicenter Rare Cancer Network study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;65:817-823.
7. Kumar S, Wanchu A, Sharma A, et al. Spinal cord compression caused by anaplastic large cell lymphoma in an HIV infected individual. *J Can Res Ther* 2010;6:376-378.
8. Schmidt MA, Ramírez BD, Rome SM, Ramos CS. Fascitis eosinofílica asociada a un linfoma anaplásico de células grandes KI-1 CD-30 positivo. Presentación de un caso. *Revista de Posgrado de la VIa Cátedra de Medicina* 2002;120
9. Kelleher FC, McDermott R. The emerging pathogenic and therapeutic importance of the anaplastic lymphoma kinase gene. *Eur J Cancer* 2010;46:2357-2368.
10. Banharroch D, Meguerian-Bedoyan Z, Lamant L, et al. ALK positive lymphoma: a single disease with a broad spectrum of morphology. *Blood* 1998;91:2076-2084.
11. Falini B, Bigerna B, Fixxotti M, et al. ALK expression defines a distinct group of T/null lymphomas "ALK lymphomas" with a wide morphological spectrum. *Am J Pathol* 1998;153:875-886.
12. Foss HD, Anagnostopoylos I, Araujo I. Anaplastic large-cell lymphomas of T-cell and null-cell phenotype express cytotoxic molecules. *Blood* 1996;88:4005-4011.
13. Krenacs L, Wellmann A, Sorbara L. Cytotoxic cell antigen expression in anaplastic large cell lymphomas of T and null-cell type and Hodgkin's disease: evidence for distinct cellular origin. *Blood* 1997;89:980-989.
14. Lamant L, Meggetto F, Al Saati T, et al. High incidence of t(2;5)(p23;q35) translocation in anaplastic large cell lymphoma and its lack of detection in Hodgkin's disease. Comparison of cytogenetic analysis, reverse transcriptase-polymerase chain reaction, and P-80 immunostaining. *Blood* 1996;87:284-291.
15. Mason DY, Bastard C, Rimokh R, et al. CD30-positive large cell lymphomas ('Ki-1 lymphoma') are associated with a chromosomal translocation involving 5q35. *Br J Haematol* 1990;74:161-168.
16. Carbone PP, Kaplan HS, Musshoff K. Report of the Committee on Hodgkin's Disease Staging Classification. *Cancer Res* 1971;31:1860-1861.
17. Kako S, Izutsu K, Ota Y, et al. FDG-PET in T-cell and NK-cell neoplasms. *Ann Oncol* 2007;18:1685-1690.
18. Brugières L, Deley MC, Pacquement H, et al. CD30(+) anaplastic large-cell lymphoma in children: analysis of 82 patients enrolled in two consecutive studies of the French Society of Pediatric Oncology. *Blood* 1998;92:3591-3598.
19. Krieger G, Kreysing E, Kneba M. Anaplastic large cell lymphoma Hodgkin's-like: a randomized trial of ABVD vs MACOP B with and without radiation therapy. *Blood* 1998;92:790-794.

Necrosis de gran extremidad secundaria a síndrome antifosfolipídico catastrófico

RESUMEN

La denominación de síndrome antifosfolipídico "catastrófico" define una forma grave y rápidamente evolutiva de síndrome antifosfolipídico que conduce a insuficiencia multiorgánica y muerte. Todos los pacientes que lo padecen sufren accidentes oclusivos en un corto periodo (días a semanas), el índice de mortalidad es de 50%. Su tratamiento incluye glucocorticoides, heparina, recambio plasmático, ciclofosfamida y gammaglobulinas intravenosas. Comunicamos el caso de un paciente con cuadro de rápida evolución, caracterizado por afectación multiorgánica, trombosis y posterior necrosis aséptica de la extremidad inferior derecha; el paciente sobrevivió gracias al tratamiento temprano y multidisciplinario, aunque terminó perdiendo la extremidad afectada.

Palabras clave: síndrome antifosfolipídico catastrófico, insuficiencia multiorgánica, necrosis aséptica.

Rosario Ruiz-Domínguez¹
Guillermo Cuentas-Yáñez²
Sabrina Da Re-Gutiérrez³

¹ Médico especialista en Medicina Interna.

² Médico especialista en Traumatología y Ortopedia.

³ Médico especialista en Medicina Crítica y Terapia Intensiva.

Clínica Prosalud, La Paz, Bolivia.

Large lower extremity necrosis due to catastrophic antiphospholipid syndrome

ABSTRACT

The term catastrophic antiphospholipid syndrome (CAPS) defines an accelerated form of antiphospholipid syndrome resulting in multiorgan failure and death. In this presentation all patients develop small vessel occlusion in a short course of time (days to weeks), with a mortality of 50%. For its treatment, glucocorticoids, heparin, plasma exchange, cyclophosphamide and IVIG are used. This paper reports the case of a male patient who rapidly developed multiorgan failure, thrombosis and posterior aseptic necrosis of the right leg, and survived thanks to the early multidisciplinary treatment but with the loss of the compromised leg.

Key words: catastrophic antiphospholipid syndrome, multi organ failure, aseptic necrosis.

Recibido: 17 de junio 2014

Aceptado: 29 de agosto 2014

Correspondencia: Dra. Rosario Ruiz D
Colegio Médico de Bolivia, Zona Central
Ballivian 1266
La Paz, Bolivia
romarudo@yahoo.es

Este artículo debe citarse como
Ruiz-Domínguez R, Cuentas-Yáñez G, Da Re-Gutiérrez S. Necrosis de gran extremidad secundaria a síndrome antifosfolipídico catastrófico. Rev Hematol Mex 2014;15:196-201.

ANTECEDENTES

El término síndrome antifosfolipídico catastrófico define una forma acelerada de síndrome antifosfolipídico que conduce a insuficiencia multiorgánica y muerte;^{1,2} los pacientes requieren alta sospecha clínica e inicio temprano del tratamiento para evitar complicaciones.³⁻⁵

Aunque los pacientes con síndrome antifosfolipídico catastrófico representan sólo 1% de todos los pacientes con ese síndrome, la tasa de mortalidad alcanza 50% a pesar del tratamiento.⁶⁻⁸ Las manifestaciones son: 1) evidencia de afectación orgánica múltiple en muy corto tiempo; 2) evidencia histopatológica de oclusión de múltiples vasos de pequeño calibre y 3) confirmación mediante estudios de laboratorio de anticuerpos antifosfolipídicos, generalmente a títulos altos.⁹⁻¹⁷ El tratamiento óptimo del síndrome antifosfolipídico catastrófico no se conoce; sin embargo, debe iniciarse el tratamiento temprano del factor desencadenante (si se sospecha de infección, administración oportuna de antibióticos, amputación de órganos necróticos de ser necesario, etc.) y la combinación de anticoagulantes a dosis plenas, glucocorticoides, inmunoglobulina intravenosa y cambios plasmáticos es el tratamiento básico para los pacientes con este padecimiento grave.^{5,6,11,18-20}

Comunicamos el caso de un paciente con trombosis y posterior necrosis aséptica de la extremidad inferior derecha, además de afectación multiorgánica de rápida evolución que sobrevivió gracias al diagnóstico temprano y tratamiento oportuno de la enfermedad.

CASO CLÍNICO

Paciente masculino de 29 años de edad, sin antecedentes de importancia, con cuadro clínico caracterizado por alzas térmicas no cuantificadas

y malestar general de tres días de evolución, además de dolor lancinante de gran intensidad en la extremidad inferior derecha de 12 horas de evolución.

Al examen físico el paciente se encontró en buenas condiciones generales, presión arterial 110/60 mmHg, frecuencia cardiaca 100 latidos/minuto, frecuencia respiratoria 24/minuto, extremidad inferior derecha con llenado capilar adecuado, pulsos femoral, poplíteo y pedio conservados, signos de Hoffman y Ollow negativos, marcada contractura de la musculatura en el muslo.

Los estudios de laboratorio arrojaron: hemoglobina 16.1 g/dL, hematócrito 49%, VES 80 mm/1 h, leucocitos 15,000 mm³, segmentados 12,000/mm³, linfocitos 1,200/mm³, cayados 300/mm³, plaquetas 183,000 mm³, glucemia 112 mg/dL (70-110), creatinina 1.6 mg/dL (0.5-1.2), transaminasa glutámico oxalacética (TGO) 94 UI/L (hasta 38), transaminasa glutámico oxalpirúvica (TGP) 52 UI/L (hasta 48), bilirrubina total 1.9 mg/dL (hasta 1.0), directa 0.3 mg/dL (hasta 0.2) e indirecta 1.6 mg/dL (hasta 0.8), tiempo de protrombina 15 segundos, con actividad de 60%, sodio 131 mmol/L (135-155), potasio 3.84 mmol/L (3.5-5.3), PCR 4.8 mg/dL (hasta 0.6).

La ecografía doppler color del sistema arterial y venoso de la extremidad inferior derecha no mostró oclusión arterial y evidenció el sistema venoso profundo y superficial sin trombosis.

La ecografía de rastreo abdominal mostró los riñones, el hígado, la vesícula y el bazo normales, asas intestinales con abundante gas, sin colecciones líquidas.

Se inició tratamiento con antiinflamatorios no esteroides, opioides a goteo y ansiolíticos, pero el dolor persistía; en las siguientes seis horas el paciente manifestó múltiples zonas equimóticas

y flictenas en toda la extensión de la extremidad inferior derecha, pulso pedio ausente, pulsos poplíteo y femoral disminuidos; se agregó al tratamiento heparina sódica intravenosa a dosis plenas; a las 12 horas se asoció afectación del estado de conciencia, disnea de reposo y reducción de los volúmenes urinarios. Seis horas después la extremidad inferior estaba totalmente afectada, con frialdad y cianosis generalizadas (Figuras 1 y 2), la saturación de oxígeno disminuyó progresivamente, con mayor afectación del estado de conciencia, por lo que se trasladó a la unidad de terapia intensiva.

La gasometría arterial evidenció: pH 7.22, pCO₂ 37.5 mmHg, PO₂ 34.9 mmHg, HCO₂ 15.3 mM, saturación O₂ 54%.

Los estudios de laboratorio arrojaron: hemoglobina 13.1 g/dL, hematócrito 41%, plaquetas 180,000 mm³, glucemia 190 mg/dL, creatinina 2.4 mg/dL, tiempo de protrombina con 22% de actividad, TGO 216 UI/L, TGP 231 UI/L.



Figura 1. Cianosis y flictenas en la extremidad inferior derecha.



Figura 2. Congestión cutánea plantar en la extremidad inferior derecha.

A las 24 horas, el paciente tuvo afectación sistémica mayor y progresiva con hipotensión severa y anuria, mayor afectación del estado de conciencia y de la extremidad inferior derecha, con zonas de necrosis cutánea que se extendían a la región toraco-abdominal derecha (Figura 3); se agregaron frialdad, lesiones equimóticas y pequeñas flictenas en zonas distales de la extremidad inferior contralateral (Figura 4). Se inició ventilación mecánica, tratamiento antibiótico (imipenem, vancomicina) y soporte vasoactivo con noradrenalina.

Los resultados de laboratorio fueron: hemoglobina 12.8 mg/dL, leucocitos 10,700/ mm³, glucemia 110 mg/dL, creatinina 4.2 mg/dL, tiempo de protrombina con 20% de actividad. Gasometría arterial: pH6.86, pCO₂ 39.9 mmHg, pO₂ 26.0 mmHg, HCO₃ 7.1 mM, saturación de O₂ 19%.

Ante la sospecha de síndrome antifosfolípido catastrófico (en espera aún de los resultados de anticuerpos), se agregó al tratamiento metilprednisolona a dosis de 500 mg/día durante tres días consecutivos, seguidos de prednisona



Figura 3. Necrosis toracoabdominal e inguinoescrotal derechas.



Figura 4. Vasculitis en la extremidad contralateral.

1 mg/kg/día y anticoagulación a goteo continuo con heparina sódica 24,000 unidades por día.

A las 24 horas se limitaron las zonas necróticas, a las 48 horas el paciente no requería ventilación mecánica ni soporte vasoactivo.

Laboratorio: PCR 5.2 mg/dL (< 0.65), látex RA 96 UI/L (hasta 12), serología para hepatitis B, C, VIH negativas, para toxoplasma, rubéola, herpes

simple 1 y 2 y citomegalovirus negativas, complemento 3, 51 mg/dL (70-176) y complemento 4, 12.5 mg/dL (20-40). ANA patrón difuso y periférico (+) 1:320 (< 1/40) y antiDNAs (+) 71 UI/mL (< 39.2), perfil de antígenos extraíbles del núcleo (ENA) con JO-1 dudoso 0.92 (< 0.90) Sm/RNP positivo 1.2 (< 0.37). Anticuerpos antifosfolípidicos: anticardiolipina IgM 23 MPL/mL (<12) e IgG 19 GPL/mL (< 13).

El paciente recuperó el estado general, la conciencia y la función renal en los siguientes días; sin embargo, no hubo recuperación de la necrosis ni de los pulsos en la extremidad inferior derecha, las zonas necróticas cutáneas se limitaron a esa extremidad y las zonas toracoabdominal e inguinoescrotal derechas (Figura 5).



Figura 5. Necrosis aséptica en el dorso y los pulpejos del pie derecho.

La angiotomografía reportó trombosis oclusiva total de la extremidad inferior derecha desde la rodilla y la pierna, signos sugerentes de fascitis necrotizante de la extremidad inferior derecha (Figura 6).

Ante la falta de respuesta al tratamiento médico, ocho días después se realizó desarticulación de la extremidad inferior derecha y orquiectomía derecha; cinco días después, necrosectomía toracoabdominal, inguinoescrotal y del muñón; cinco días después el servicio de cirugía plástica dio tratamiento con implantes cutáneos en las zonas afectadas.



Figura 6. Angiotomografía que muestra oclusión vascular en la extremidad inferior derecha.

El estudio histopatológico de la pierna reportó: extremidad inferior derecha con fascitis necrotizante y necrosis isquémica muscular. Necrosis escrotal, atrofia testicular derecha, con proceso inflamatorio agudo en cronificación de la túnica vaginal y albugínea. El epidídimo mostró un proceso inflamatorio agudo en cronificación en la túnica vaginal de revestimiento.

Dos meses después de iniciado el cuadro, el paciente fue dado de alta con función renal y hepática recuperadas en su totalidad, con curación de las lesiones vasculíticas en la extremidad contralateral, resultados de laboratorio normales, anticuerpos negativos, sin tratamiento inmunosupresor ni inmunomodulador y en buenas condiciones generales.

Después de ocho meses de seguimiento, el paciente está en buenas condiciones generales, en términos clínicos y de laboratorio, con el cuadro inmunológico controlado.

CONCLUSIONES

El síndrome antifosfolípídico catastrófico representa sólo 1% de los pacientes con síndrome antifosfolípídico; es decir, es un cuadro sumamente raro, sobre todo el primario (sin cuadro autoinmunitario de base) y en el sexo masculino.¹

Entre los factores precipitantes destacan: las infecciones en 35% de los casos (las más frecuentes son de las vías respiratorias),^{1,2} traumatismos, cirugías o procedimientos invasivos en 13% y factores no determinados en 35% de los casos.

El cuadro clínico depende de dos principales factores patogénicos: 1) de los efectos de la oclusión de múltiples vasos sanguíneos de pequeño calibre en órganos en particular y 2) del síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, cuya principal manifestación aguda en el adulto es el síndrome de dificultad respiratoria; se asocian además: afectación renal (73%), pulmonar (68%), cerebral (63%), cutánea (58%), cardíaca (51%) y hepática (34%), entre otras.¹⁻⁷

El tratamiento del síndrome antifosfolípídico catastrófico es todo un reto para el profesional que asume la responsabilidad del mismo. El diagnóstico temprano y los tratamientos agresivos son las únicas maniobras que permiten rescatar a pacientes con este padecimiento potencialmente fatal (50%). Los anticoagulantes intravenosos junto con los corticosteroides parenterales, durante al menos tres días consecutivos, son el tratamiento de primera línea. Entre los tratamientos de segunda línea destacan: la inmunoglobulina intravenosa, recambios plasmáticos y rituximab y como fármacos de tercera línea: ciclofosfamida, prostaciclina, fibrinolíticos y defibrotide. Los antibióticos y antifúngicos parenterales están indicados siempre que se sospeche una infección como desencadenante del cuadro.^{1-5,20,21}

En este caso se identificaron como características del síndrome antifosfolipídico catastrófico: afectación de tres órganos o sistemas, manifestaciones simultáneas en menos de tres días y pruebas de laboratorio positivas para anticuerpos antifosfolipídicos; sin embargo, son sorprendentes la afectación en un paciente de sexo masculino, el daño de una gran extremidad y la respuesta al tratamiento con fármacos de primera línea a pesar de la gravedad del caso.

En casos similares el pronóstico es malo, pero, a pesar de la rápida evolución y el extenso daño vascular en este caso, el tratamiento multidisciplinario de inicio temprano limitó la afectación de otros órganos y sistemas, aunque, lamentablemente, no se pudo evitar la pérdida de la extremidad afectada.

Con la comunicación de este caso se demuestra que el diagnóstico temprano y el inicio de un tratamiento oportuno y multidisciplinario mejoran el pronóstico y la supervivencia de los pacientes.

REFERENCIAS

- Asherson RA. Multiorgan failure and antiphospholipid antibodies: the catastrophic antiphospholipid (Asherson's) syndrome. *Immunobiology* 2005;210:727-733.
- Asherson RA. The catastrophic antiphospholipid antibody syndrome. *J Rheumatol* 1992;19:508-512.
- Asherson RA, Cervera R, Piette JC, et al. Catastrophic antiphospholipid syndrome: clues to the pathogenesis from a series of 80 patients. *Medicine (Baltimore)* 2001;80:355-376.
- Piette J, Cervera R, Levy RA, et al. The catastrophic antiphospholipid syndrome-Asherson's syndrome. *Paris: Ann Med Intern* 2003;154:195-196.
- Cervera R, CAPS Registry Project Group. Catastrophic antiphospholipid syndrome (CAPS): update from the "CAPS Registry". *Lupus* 2010;19:412-418.
- Erkan D, Cervera R, Asherson RA. Catastrophic antiphospholipid syndrome: Where do we stand? *Arthritis Rheum* 2003;48:3320-3327.
- Cervera R, Espinosa G. Update on the catastrophic antiphospholipid syndrome and the "CAPS Registry". *Semin Thromb Hemost* 2012;38:333-338.
- Bucciarelli S, Espinosa G, Cervera R. The CAPS Registry: morbidity and mortality of the catastrophic antiphospholipid syndrome. *Lupus* 2009;18:905-912.
- Cervera R, Piette JC, Font J, et al. Antiphospholipid syndrome: Clinical and immunologic manifestations and patterns of disease expression in a cohort of 1,000 patients. *Arthritis Rheum* 2002;46:1019-1027.
- Giannakopoulos B, Krilis SA. The pathogenesis of the antiphospholipid syndrome. *N Engl J Med* 2013;368:1033-1044.
- Asherson RA, Cervera R, de Groot PG, et al. Catastrophic antiphospholipid syndrome: international consensus statement on classification criteria and treatment guidelines. *Lupus* 2003;12:530-534.
- Myakis S, Lockshin MD, Atsumi T, et al. International Consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost* 2006;4:295-306.
- Levine JS, Branch DW, Rauch J. The antiphospholipid syndrome. *N Engl J Med* 2002;346:752-763.
- Asherson RA, Cervera R. The catastrophic antiphospholipid antibody syndrome: a review of pathogenesis, clinical features and treatment. *IMAJ* 2000;2:268-273.
- Erkan D, Espinosa G, Cervera R. Catastrophic antiphospholipid syndrome: update diagnostic algorithms. *Autoimmune Rev* 2010;10:74-79.
- Cervera R, Bucciarelli S, Plasin MA, et al. Catastrophic antiphospholipid syndrome (CAPS): descriptive analysis of a series of 280 patients from the "CAPS Registry". *J Autoimmun* 2009;32:240-245.
- Sangle NA, Path FR, Smock KJ. Antiphospholipid antibody syndrome. *Arch Pathol Lab Med* 2011;135:1092-1096.
- Asherson RA, Espinosa G, Cervera R, Font J, Reverter JC. Catastrophic antiphospholipid syndrome. Proposed guidelines for diagnosis and treatment. *J Clin Rheumatol* 2002;8:157-165.
- Cervera R. Update on the diagnosis, treatment, and prognosis of the catastrophic antiphospholipid syndrome. *Curr Rheumatol Rep* 2010;12:70-76.
- Tripodi A, de Groot PG, Pengo V. Antiphospholipid syndrome: laboratory detection mechanisms of action and treatment. *J Intern Med* 2011;270:110-122.
- Ruiz DR, Huanca MI. Debut de lupus eritematoso sistémico con síndrome antifosfolipídico catastrófico: beneficio del tratamiento precoz. *An Med Interna (Madrid)* 2007;24:339-341.

Curado

Cured

José Ramón Remolina-Vettoretti

Clínica Londres, México, DF.

En el diálogo entre el médico y el paciente, curación es una palabra mágica. Cuántas veces ejerciendo como tales no hemos deseado poder dar esa noticia a quien confía en nosotros para su atención. No es fácil llevar a un desconocido nuestra intimidad, nuestra confianza, nuestra esperanza y recibir el resultado que esperábamos. Como pacientes es la palabra que anhelamos escuchar los que alguna vez hemos estado en esa tesitura. Como médicos, de qué argumentos nos podemos valer para decir que hemos curado a alguien. Creo que idealmente, como algunos de los maestros referían, lo único que cura es la cirugía. Bueno, es un punto de vista simplista, aunque también realista. Una vez que hemos retirado el quiste de ovario torcido que afectaba a la paciente podríamos hablar de su curación; sin embargo, un purista de la investigación nos refutaría que lo importante es saber realmente por qué apareció ese quiste. En fin, parece que todo es como diría Einstein, relativo.

He pasado por varios procesos de curación, de una fractura de cadera, de un tumor del estroma gastrointestinal y ahora, desde hace un año, de leucemia. El tránsito ha sido por el proceso de quimioterapia, trasplante y posterior estimulación medular y ahora de la vigilancia para que persista el éxito del trasplante. La fragilidad del proceso de curación es tal que llega a casos de paranoia o cuando menos de preocupación extrema, como lo sucedido en el mes de enero de este año, en que el estudio determinante de la existencia de células anormales (BCR/ABL) mostró un porcentaje de 0.26% de anormalidad que alarmó, por lo que se efectuaron nuevamente estudios en función de que posiblemente la elevación se debía al cambio en la tecnología del laboratorio. Así fue, y el 29 de enero se encontró disminución del BCR/ABL a 0.05, que tranquilizó nuestros ánimos. Estar fluctuando en estas cifras puso en evidencia la fragilidad de mi estado. Es la existencia de un cromosoma anormal, como en este caso, o es la administración de un medicamento equivocado, o es la cifra impresa en la página de un resultado de laboratorio; son

Correspondencia: Dr. José Ramón Remolina Vettoretti
Durango 33, despacho 63
06700 México, DF
ramonremolina@yahoo.com.mx

Este artículo debe citarse como
Remolina-Vettoretti JR. Curado. Rev Hematol Mex 2014;15:202-204.

tantas cosas las que determinan nuestra tranquilidad o nuestra angustia. Es una verdadera lección todo esto que está sucediendo, una lección de humildad, de paciencia, de naturaleza humana de fragilidad y de esperanza. Nuevos estudios revelan que otra vez aumentó el porcentaje de anomalías; el 28 de febrero se encuentra en 0.11%, por lo que mi Médico decide administrar quimioterapia de nuevo, lo que yo creía ya había quedado superado, así que otra vez un mes y medio de efectos secundarios, prurito, exantema, dolor de cabeza, hinchazón, elevación de la presión arterial, insomnio, náuseas, incapacidad de apreciar el sabor de los alimentos y una serie de eventos más, pero sobre todo en el ánimo; la sensación de impotencia, de indefensión, de incertidumbre que pega y, por otro lado, el compromiso conmigo y con mi gente, todos, familia, amigos, compañeros de decir, no me echo para atrás, no me amilano, sigo y hago lo necesario para intentar que se revierta este tropiezo.

Así sucede y mes y medio más tarde, a mediados de abril, se suspende el medicamento agresivo y se corrobora la negatividad en los estudios efectuados a fines de mayo, en que se comprueba que no hay detección de células anormales. Ya no tomo nada de medicamentos, ni siquiera el inmunosupresor desde mediados de junio y el panorama ha cambiado. La irritabilidad que tenía ha disminuido y los estudios generales efectuados el mes de julio muestran, en general, buenas condiciones. Seguramente han bajado mis defensas, por lo que he tenido herpes cutáneo, con neuropatía brava en la pelvis, los muslos y las piernas, bronquitis, algunos episodios de diarrea; en fin, algunas recorditas de que hay que cuidarse y esperar los nuevos estudios de BCR/ABL que determinan la cantidad de células anormales existentes. A ver qué tal.

Esto ha motivado que reflexione acerca de lo endeble de mi estabilidad o, más bien, lo inexistente de la estabilidad y qué tan en un hilo

tenemos nuestros sentimientos, con qué facilidad, con un nuevo resultado, podemos pasar de la felicidad a la angustia y hasta cuándo terminará esto. ¿Realmente llegaré a tener en algún momento un respiro definitivo o continuaremos preocupándonos? ¿Cuándo se podrá pronunciar en definitiva la palabra curado? No hay garantía de nada en la vida, es por demás sabido, pero dentro de lo que decíamos, lo relativo, ¿habrá algún porcentaje de certeza?

Tal vez pido demasiado, tal vez debería estar contento y conforme con lo que ha sucedido, bendecir mi evolución y confiar en que así va a continuar y, de hecho, lo hago, pero los golpecitos que se presentan me ubican en lo volátil de la realidad y me hacen cargar nuevamente de optimismo y esperanza mi diario. Esto es seguramente lo que sucede y conocemos como el vivir día a día. Parece que no hay más remedio, así lo debo hacer, aunque a veces en mi necedad y obcecada pretensión quisiera que las respuestas existieran y fueran definitivas. En este asunto de la Medicina, en este asunto de la enfermedad, en este asunto de la vida, el 100% no existe; es fácil decirlo, pero cuesta trabajo entenderlo, asimilarlo, aceptarlo y, sobre todo, conducirse con esa verdad como permanente y definitiva guía en el diario camino.

Entiendo el fastidio y la resistencia de mis pacientes a los tratamientos, la rebeldía de mi madre a continuar con sus medicamentos, lo aburrido, tedioso y preocupante que es estar con fármacos que sabemos tienen efectos secundarios y adivinar qué tan intensos serán en ésta o en la próxima ocasión en que necesite tomarlos. Desde luego que soy objetivo y doy gracias de cada día que sobrevivo a tan especial prueba que hemos pasado todos los que se han interesado en mi proceso, pero no nos conformamos, quisiera saber que esto ya es definitivo, que ya se terminó, que el telón ha caído, pero no, hay que esperar a ver el siguiente ensayo, comprobar que la obra está

completamente montada, que el director no necesita que algunas escenas se repitan o se ensayen nuevamente para perfeccionarlas o corregir algún detalle por la exigencia de la perfección.

Aquí sigo, actor involuntario en esta trama, que me hace recordar las lides teatrales en que

participamos con mi familia en el grupo de Clínica Londres, ensayos sufridos, arduos, que nos unieron y fortalecieron, nos hicieron crecer como personas y como grupo y finalmente apreciar el éxito, desgraciadamente efímero, pero satisfactorio, esperando que la próxima presentación sea mejor.

International Society of Hematology (ISH) 2014 World Congress: Report of the Chair-of-Council*

Congreso Mundial de la Sociedad Internacional de Hematología (ISH) 2014: Informe del Presidente del Consejo

Emin Kansu, MD, FACP

ISH Chair-of-Council.

* Reprinted with permission from *Hematology* 2014
www.maneyonline.com/hem

The XXXVth World Congress of International Society of Hematology (ISH) was held on September 4 to 5, 2014, in Beijing, China, hosted by the Chinese Society of Hematology (CSH). The President of the Congress was Prof. Xiaojun Huang, co-chairs were Prof. Changgeng Ruan and Prof. Saijuan Chen, Prof. Kaiyan Liu served as the secretary-general.

ISH 2014 Beijing World Congress was highly successful and well-organized with a balanced scientific program in basic and clinical hematology. The venue was beautifully located next to *Beijing Olympic Garden* with spectacular *Birds Net Stadium* and *Aquarium Watersports Center*. In the Congress, there were 420 international members with total of 1,450 attendees from 34 countries and 410 Abstracts were submitted to the meeting. ISH Travel Awards sponsored by the Congress Organizing Committee were presented to 22 junior hematologists from 20 countries.

The scientific program started with Prof. Zhu Chen's excellent Miwa Lecture titled "*Acute Promyelocytic Leukemia: achievements, challenges and expectations*". Zhu Chen (Shanghai Institute of Hematology) clearly described his original contributions in the role of ATRA and its implications in APL. He reviewed the mechanisms of ATRA in APL, efficacy of arsenic trioxide (ATO), its synergy with ATRA and lessons learned from leukemic genomics. Chen also focused on treatment algorithms in low-, intermediate- and high-risk APL patients. His talk was followed

Correspondence: Emin Kansu, MD, FACP
eminkansu47@gmail.com

by Jacob M. Rowe (Shaare Zedek Medical Center, Jerusalem, Israel) who reviewed the role of stem cell transplantation emphasizing the indications and survival data in AML. Rowe addressed clear indications and eligibility of adult AML patients for auto- and allogeneic HSCT. He also explained current challenges as well as controversies in allo-HSCT and RIC for older patients in CR1, safety of MUD, rate of relapse, ability to “cure” at relapse and GVL effect. In the IAD-EAD-APD Joint Session titled “Genomic and Molecular Medicine in Hematology”, Seichi Ogawa (Kyoto, Japan) covered novel somatic mutations in AML and MDS. Ruben Mesa (Mayo Clinic, Scottsdale, Arizona, USA) clearly highlighted molecular targeting in myeloid malignancies and state-of-the-art knowledge in myeloproliferative neoplasms. Ruben Mesa elegantly covered the targeting issues starting from TKIs, i.e. imatinib to novel therapeutics and their future implications. Tayfun Özcelik (Bilkent University, Ankara, Turkey) demonstrated very convincing data for careful interpretation of gene mutations in hematologic malignancies. Tayfun Ozcelik also nicely cautioned us on “reading” and “translation” of genome sequencing data giving excellent case examples from his original research. He explained his pioneering research in genomic sequencing, DNA-based diagnostics including forensics in Turkey as well as his recent discovery of VLDR mutation in cerebellar hypoplasia associated with “*Quadrupedal Gait in Humans*”. In the Congress there were also sessions on case-based presentations. The meeting also included various presentations on acute leukemias, lymphomas, CLL, CML, multiple myeloma, coagulation and platelet disorders. The oral and poster sessions were well-attended. A new Secretary General for the Interamerican Division (IAD) of the ISH was elected, Prof. David Gomez-Almaguer from Mexico, who took over the position of Prof. Carlos Ponzinibbio, from Argentina. Prof. Sabri Kehmali was re-elected as Secretary-General of the Asian-Pacific Division (APD) of the ISH.



Figure 1. During the ISH 2014 meeting en Beijing, China, from left to right. Prof. Emin Kansu (Turkey), Prof Edward C Gordon-Smith (United Kingdom), Prof. Tomoki Naoe (Japan), Prof. Sangsuree Jootar (Thailand), Prof. Carlos Ponzinibbio (Argentina), Prof. Hidehiko Saito (Japan), Prof. Adrian Newland (United Kingdom), Prof. Sabri Kehmali (Turkey) and Prof. Kaiyan Liu (China).



Figure 2. During the ISH 2014 meeting in Beijing, China, from left to right. Prof. Guillermo J. Ruiz-Arguelles (Mexico), Prof. Sabri Kehmali (Turkey), Prof. Hidehiko Saito (Japan), Prof. Emin Kansu (Turkey) and Prof. David Gomez-Almaguer (Mexico).

Future perspectives

ISH is the oldest and only world hematology organization established by the national hema-

tology societies, in 1946. ISH has had always the strongest commitment to serve, educate and keep up-to-date knowledge as well as collaborate with professional societies including ASH, ICSH, ISTH and ISEH. As a newly elected Chair-of-Council, I envision the future of the Society as a strong source of global education in hematology, embracing all the countries in five continents. I am planning to serve the Society on the following major topics:

- a. To have an interactive, regularly updated and user- friendly Web-site,
- b. To establish scientific working groups dealing with specified issues,
- c. To establish a “Code of Conduct” for science ethics,
- d. To make the bi-annual congresses to be the venue where all basic and clinical researchers, be able to present their latest findings, where hematologists in general practice can get updated, and inspired from the very best courses and lecturers,
- e. To establish training courses and educational meetings between the bi-annual congresses having a joint activity with the national hematology meetings. These courses will be aimed at enhancing the training and professional development of junior members, particularly in Africa, Asia, Eastern Europe and Latin America,
- f. To improve our fiscal responsibilities and having better financial status, and
- g. To improve communication among ISH members thru efficient Web site and to have interactive bridging with other related professional hematological societies.

We look forward to seeing you all in the ISH 2016 World Congress, in Glasgow, UK, on April 18 -21, 2016 (www.ish2016.com).

Normas para autores

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

1. El texto debe enviarse por correo electrónico a la atención del Editor: gruiz1@clnicaruiz.com.
2. Las secciones se ordenan de la siguiente manera: autores, adscripciones, dirección para envío de correspondencia al editor
3. La extensión máxima de los *originales* será de 15 hojas, de los *casos clínicos* 8 hojas y cuatro figuras o cuadros. Las *revisiones* no excederán 15 hojas.
Si todos los autores pertenecen a servicios diferentes pero a una misma institución el nombre de ésta se pondrá una sola vez y al final. La identificación de los autores deberá hacerse con números en superíndice.
4. Todo el material gráfico (cuadros, figuras y fotografías) deberá ser de calidad (nitidez y enfoque) para que su reproducción sea excelente. Se recomienda incluir todo tipo de ilustración en seguida de las referencias bibliográficas.
5. Las gráficas, dibujos y otras ilustraciones deben dibujarse profesionalmente o elaborarse con un programa de cómputo y adjuntarlas al mismo archivo del texto.
6. Los cuadros (y no tablas) deberán numerarse con caracteres arábigos. Cada uno deberá tener un título breve; al pie del mismo se incluirán las notas explicativas que aclaren las abreviaturas poco conocidas. No se usarán líneas horizontales o verticales internas. Todos los cuadros deberán citarse en el texto.
7. Tipo de artículos: la revista publica artículos originales en el área de investigación clínica o de laboratorio, editoriales, artículos de revisión, biotecnología, comunicación de casos y cartas al editor. Se reciben artículos en los idiomas español e inglés.
8. Resumen no mayor de 250 palabras, y deberá estar estructurado en antecedentes, material y método, resulta dos y conclusiones. Con esta estructura se deberán enunciar claramente los propósitos, procedimientos básicos, metodología, principales hallazgos (datos concretos y su relevancia estadística), así como las conclusiones más relevantes. Al final del resumen proporcionarán de 3 a 10 palabras o frases clave. En seguida se incluirá un resumen (abstract) en inglés.
9. Abstract. Es una traducción correcta del resumen al inglés.
10. Texto. Deberá contener antecedentes, material y métodos, resultados y discusión, si se tratara de un artículo experimental o de observación. Otro tipo de artículos, como comunicación de casos, artículos de revisión y editoriales no utilizarán este formato.
 - a) Introducción. Expresa brevemente el propósito del artículo. Resume el fundamento lógico del estudio u observación. Mencione las referencias estrictamente pertinentes, sin hacer una revisión extensa del tema. No incluya datos ni conclusiones del trabajo que está dando a conocer.
 - b) Material y método. Describa claramente la forma de selección de los sujetos observados o que participaron en los experimentos (pacientes o animales de laboratorio, incluidos los testigos). Identifique los métodos, aparatos (nombre y dirección del fabricante entre paréntesis) y procedimientos con detalles suficientes para que otros investigadores puedan reproducir los resultados. Explique brevemente los métodos ya publicados pero que no son bien conocidos, describa los métodos nuevos o sustancialmente

modificados, manifestando las razones por las cuales se usaron y evaluando sus limitaciones. Identifique exactamente todos los medicamentos y productos químicos utilizados, con nombres genéricos, dosis y vías de administración.

- c) Resultados. Preséntelos siguiendo una secuencia lógica. No repita en el texto los datos de los cuadros o figuras; sólo destaque o resume las observaciones importantes.
- d) Discusión. Insista en los aspectos nuevos e importantes del estudio. No repita pormenores de los datos u otra información ya presentados en las secciones previas. Explique el significado de los resultados y sus limitaciones, incluidas sus consecuencias para la investigación futura. Establezca el nexo de las conclusiones con los objetivos del estudio y absténgase de hacer afirmaciones generales y extraer conclusiones que carezcan de respaldo. Proponga nueva hipótesis cuando haya justificación para ello.
- e) Referencias. Numere las referencias consecutivamente siguiendo el orden de aparición en el texto (identifique las referencias en el texto colocando los números en superíndice y sin paréntesis). Cuando la redacción del texto requiera puntuación, la referencia será anotada después de los signos pertinentes. Para referir el nombre de la revista utilizará las abreviaturas que aparecen enlistadas en el número de enero de cada año del Index Medicus. No debe utilizarse el término "comunicación personal". 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, agregará *Suppl X* entre el volumen y la página inicial.

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

Torres BG, García RE, Robles DG y col. Complicaciones tardías de la diabetes mellitus de origen pancreático. Rev Gastroenterol Mex 1992;57:226-229.

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

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

11. Transmisión de los derechos de autor. Se incluirá con el manuscrito una carta firmada por todos los autores, conteniendo el siguiente párrafo: "El/los abajo firmante/s 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. Los artículos y toda correspondencia relacionada con esta publicación pueden dirigirse al e-mail: gruiz1@clnicaruiz.com

Author requirements

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

1. The document printed in letter size (21 × 27 cm) sheets must be delivered, using double-spacing, along with its with corresponding computer disk data and indicating the article's title on the label, leading author's name and computer program with version. (e.g., Estrogen and climaterium. Guillermo Martínez. Word 6.0).
Sections are ordered in the following form: page title, structured abstract, summary, introduction, materials and methods, results, discussion, references, tables and captions.
3. The maximum extension of originals will be 15 pages, for clinical cases 8 pages, and four for figures or tables. Reviews will not exceed 15 pages.
The first page will contain the full title of the article, not exceeding 85 characters, the names of the authors, services or departments and institution(s) they belong to and the leading author's address. If all the authors belong to different services of the same institution, their name will be mentioned only once at the end. Authors identification should be done superscript Arabic numbers.
4. For identification, each page of the article should have, on the upper left corner, the initial of the name and last name of the leading author, and on the upper right corner, the consecutive page number.
5. All graphic material should be sent in slides, black-and-white, sharp and clearly defined. In the slide frame write in ink the code word to identify the article, the figure number, last name of the leading author and with an arrow the top part of the figure will be marked. If the slide includes material formerly published, it should come with the written authorization of the copyright holder.
6. Graphs, drawings and other illustrations should be professionally drawn or made by computer and attached in the same disk the text writing is, on the label written the program used.
7. Tables (and non-charts) should be numbered with Arabic numbers. Each should have a brief title; the footnotes will include explanatory notes to clarify abbreviations poorly known. Do not use horizontal or vertical inner lines. All tables should be quoted in the text.
8. Type of articles: the journal publishes original articles in the area of clinical or laboratory research, editorials, review articles, biotechnology, case communications and letters to the editor. Articles are received in Spanish and English languages.
9. Summary. The second page will include a summary, no longer than 250 words and will be structured in background, materials and methods, results and conclusions. Following this structure, purposes, basic proceedings, methodology, main outcomes (hard data and statistical significance), and most relevant conclusions. At the end of the summary there will be 3 to 10 keywords or sentences. Following this, an abstract written in English will be provided.
10. Abstract. This is the right translation of the summary to English.
11. Text. Text should contain introduction, materials and methods, results and discussion, if this is an experimental or observational article. Other articles, like case communications, review articles and editorials will not use this format.
 - a) Introduction. Briefly express the purpose of the article. Summarize the logic grounds of the study or observation. Quote only strictly pertinent references, without making a extensive review of the topic. Do not include data or conclusions of the job you are making known.
 - b) Materials and methods. Describe clearly in the selection the way you selected the observed subjects or those who participated in the experiments (patients or laboratory animals, including controls). Identify methods, devices (name and address of the manufacturer in parentheses) and detailed procedures for others to reproduce the results. Briefly explain formerly published methods which are not widely known, describe new or substantially modified methods, manifesting the reasons why you used them and assessing their limitations. Identify every single medication and chemical product used, with generic name, dose and route of administration.
 - c) Results. Present them following in a logical sequence. Do not repeat data from tables or figures within the text; just emphasize or summarize the pertinent observations.
 - d) Discussion. Emphasize new and important aspects of the study. Do not repeat details in the data or other information previously mentioned in other sections. Explain the meaning of the results and their limitations, including their consequences for future research. Establish the connection of the conclusions with the study objectives and refrain from making general statements and making conclusions without support. Suggest a new hypothesis when it is justified.
 - e) References. Number the references consecutively following the appearance order in the text (identify the references within the text with superscript numbers without parentheses). When the text needs punctuation, the reference will be annotated after the pertinent signs. To refer the name of a journal use abbreviations listed every year in the January number of the Index Medicus. The term "personal communication" should not be used. On the other hand, it is allowed to use the expression "in press" when it refers to an already accepted text by some journal, but when the information comes from texts sent to a journal which has not accepted it yet, it should be referred to as "non-published observations". All authors should be mentioned when there are six or less, when there are more, add the words and cols. (in the case of national authors) or et al. (if foreigners). If the cited article is located in a supplement, add suppl X between the volume and the initial page.
In the case of a journal, bibliographic citations will be ordered in this way:
Torres BG, García RE, Robles DG et al. Late complications of diabetes mellitus of pancreatic origin. Rev Gastroenterol Mex 1992; 57:226-229.
In the case of books or monographs, reference will be:
Hernández RF. Anatomy manual. 2nd edition. Mexico: Méndez Cervantes, 1991; 120-129.
In the case of a book chapter, indicate the author(s) in the chapter, the name of the chapter, city of the publishing house, the book's editor, year and pages.
12. Transfer-of-copyright. Along with the manuscript, deliver a letter signed by all the authors, with the following paragraph: "The undersigned author(s) transfer all copyrights to the journal, which will be the holder of all submitted material for publication". This transfer will be valid only in the case that the journal publishes the paper. No material can be reproduced without the journal's authorization.
13. We recommend to include citations from Mexican or Latin American authors in the bibliographic references.

Hematologia reserves the right to make changes or include modifications in the study in order of better understanding of such, without modifying its content. Articles and all mailing relating with this publication should be addressed to the following e-mail: zg Ruiz1@clinicaruz.com

LA EXPERIENCIA DE **MabThera**[®]



- Más de 2 millones de pacientes tratados con **MabThera**[®] a nivel mundial.¹
- 13 años de experiencia recuperando vidas y mejorando la sobrevida.
- En México han participado 500 pacientes en estudios clínicos y 14300 pacientes han sido tratados con **MabThera**[®].

Aviso no. 1133002020027 SSA/2011

MabThera[®]

Rituximab

CENTRAL PARA EL TRATAMIENTO

Reg. No. 248M98 SSA IV

