



EDITORIAL

- 1 **Trasplante haploidéntico de células hematopoyéticas. ¿El límite de la incompatibilidad?**
Luz del Carmen Tarín-Arzaga, Oscar González-Llano

ARTÍCULOS ORIGINALES

- 5 **Diabetes como factor pronóstico en leucemia linfoblástica aguda. Informe de casos y revisión de la literatura**
Christian Omar Ramos-Peñañiel, Irma Olarte-Carrillo, Adolfo Martínez-Tovar, Humberto Castellanos-Sinco, Etta Rozen-Fuller, Juan Julio Kassack-Ipiña, Juan Collazo-Jaloma, Carlos Martínez-Murillo
- 11 **¿Es la vinblastina útil en la leucemia aguda mieloblástica?**
Ramón Alejandro Martínez Hernández, Adrián Alejandro Ceballos López, Juan Antonio Flores Jiménez, Jorge Cuervo Sierra, David Gómez Almaguer

ARTÍCULO DE REVISIÓN

- 16 **La hemofilia congénita y las enfermedades crónicas del adulto**
Angel Gabriel Vargas Ruiz
- 25 **Tromboscopia calibrada automatizada en el estudio de los trastornos de la hemostasia**
H. Coenraad Hemker, Ana Rebeca Jaloma Cruz

ARTÍCULO ESPECIAL

- 32 **Acreditación de los programas de terapia celular en México**
Carlos Bachier, Phyllis Warkentin

CASOS CLÍNICOS

- 36 **Concurrent Multiple Myeloma, Sickle-Cell Disease and Diabetes Mellitus: A case report**
Luis Ramón Rodríguez, Edgardo Espinosa Estrada, Onel Avila Cabrera, Lissete Izquiero Cano, Adys Gutierrez Díaz, Carlos Hernández Padrón
- 39 **The role of post-autograft maintenance therapy in multiple myeloma: A propos d'un cas**
Guillermo J. Ruiz-Delgado, Macarena Fernandez-Macouzet, Carlos Alarcon-Urdaneta, Guillermo J. Ruiz-Arguelles

42 **CARTAS AL EDITOR**

Revista de Hematología

Volumen 13 enero-marzo, 2012

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

Carlos MARTÍNEZ-MURILLO

VICEPRESIDENTE

Xavier LÓPEZ-KARPOVITCH

SECRETARIA

Aurora DE-LA-PEÑA-DÍAZ

TESORERA

Adolfina BERGES-GARCÍA

VOCAL DE ACTIVIDADES CIENTÍFICAS

Gabriela CESARMAN-MAUS

VOCAL DE ADMISIÓN

Ignacio AGUIRRE-AGUIRRE

Revista de Hematología es una publicación trimestral, órgano oficial de la Agrupación Mexicana para el Estudio de la Hematología, AC, calle San Francisco 1626-406, colonia Del Valle, México 03100, DF. Teléfono: (55) 55 241112. sitio web: <http://amehac.org>. Registros de título y licitud de contenido, en trámite. Editada, producida y comercializada por: Edición y Farmacia, SA de CV (Grupo Nieto Editores), Calle José Martí Núm. 55, colonia Escandón, México 11800, DF. Teléfono: (55) 56782811. www.nietoeditores.com.mx. Ventas: Georgina González T y Alejandra Nieto S. Diseño y formación: Elidé Morales R. Toda la correspondencia relacionada con el contenido editorial debe dirigirse al editor: Dr. Guillermo J RUIZ-ARGÜELLES, 8B Sur 3710 - Puebla 72530, Pue. Correo electrónico: gruiz1@clinicaruiz.com. Impresa en México.

CONTENIDO

EDITORIAL

- 1 **Trasplante haploidéntico de células hematopoyéticas. ¿El límite de la incompatibilidad?**
Luz del Carmen Tarín-Arzaga, Oscar González-Llano

ARTÍCULOS ORIGINALES

- 5 **Diabetes como factor pronóstico en leucemia linfoblástica aguda. Informe de casos y revisión de la literatura**
Christian Omar Ramos-Peñañiel, Irma Olarte-Carrillo, Adolfo Martínez-Tovar, Humberto Castellanos-Sinco, Etta Rozen- Fuller, Juan Julio Kassack-Ipiña, Juan Collazo-Jaloma, Carlos Martínez-Murillo
- 11 **¿Es la vinblastina útil en la leucemia aguda mielo-blástica?**
Ramón Alejandro Martínez Hernández, Adrián Alejandro Ceballos López, Juan Antonio Flores Jiménez, Jorge Cuervo Sierra, David Gómez Almaguer

ARTÍCULO DE REVISIÓN

- 16 **La hemofilia congénita y las enfermedades crónicas del adulto**
Angel Gabriel Vargas Ruiz
- 25 **Tromboscopia calibrada automatizada en el estudio de los trastornos de la hemostasia**
H. Coenraad Hemker, Ana Rebeca Jaloma Cruz

ARTÍCULO ESPECIAL

- 32 **Acreditación de los programas de terapia celular en México**
Carlos Bachier, Phyllis Warkentin

CASOS CLÍNICOS

- 36 **Concurrent Multiple Myeloma, Sickle-Cell Disease and Diabetes Mellitus: A case report**
Luis Ramón Rodríguez, Edgardo Espinosa Estrada, Onel Avila Cabrera, Lissete Izquiero Cano, Adys Gutierrez Diaz, Carlos Hernández Padrón
- 39 **The role of post-autograft maintenance therapy in multiple myeloma: A propos d'un cas**
Guillermo J. Ruiz-Delgado, Macarena Fernandez-Macouzet, Carlos Alarcon-Urdaneta, Guillermo J. Ruiz-Arguelles
- 42 **CARTAS AL EDITOR**

CONTENTS

EDITORIAL

- 1 **Haploidentical hematopoietic stem cell transplantation. Limit of incompatibility?**
Luz del Carmen Tarín-Arzaga, Oscar González-Llano

ORIGINAL ARTICLES

- 5 **Diabetes as a prognostic marker in Acute Lymphoblastic leukemia**
Christian Omar Ramos-Peñañiel, Irma Olarte-Carrillo, Adolfo Martínez-Tovar, Humberto Castellanos-Sinco, Etta Rozen- Fuller, Juan Julio Kassack-Ipiña, Juan Collazo-Jaloma, Carlos Martínez-Murillo
- 11 **Is there a role for vinblastine in acute myeloid leukemia?**
Ramón Alejandro Martínez Hernández, Adrián Alejandro Ceballos López, Juan Antonio Flores Jiménez, Jorge Cuervo Sierra, David Gómez Almaguer

REVIEW ARTICLES

- 16 **Congenital hemophilia and chronic diseases in adults**
Angel Gabriel Vargas Ruiz
- 25 **Calibrated Automated Trombogram in study of hemostasia disorders**
H. Coenraad Hemker, Ana Rebeca Jaloma Cruz

SPECIAL ARTICLE

- 32 **Accreditation of programs of cellular therapy in Mexico**
Carlos Bachier, Phyllis Warkentin

CLINICAL CASES

- 36 **Concurrent Multiple Myeloma, Sickle-Cell Disease and Diabetes Mellitus: A case report**
Luis Ramón Rodríguez, Edgardo Espinosa Estrada, Onel Avila Cabrera, Lissete Izquiero Cano, Adys Gutierrez Diaz, Carlos Hernández Padrón
- 39 **The role of post-autograft maintenance therapy in multiple myeloma: A propos d'un cas**
Guillermo J. Ruiz-Delgado, Macarena Fernandez-Macouzet, Carlos Alarcon-Urdaneta, Guillermo J. Ruiz-Arguelles
- 42 **LETTERS OF EDITOR**

Trasplante haploidéntico de células hematopoyéticas. ¿El límite de la incompatibilidad?

Luz del Carmen Tarín-Arzaga, Oscar González-Llano

El trasplante de células hematopoyéticas es una opción curativa para pacientes con diversas enfermedades hematológicas. Aproximadamente 75% de los pacientes que requieren un trasplante de células hematopoyéticas carece de un hermano HLA idéntico disponible para trasplante. En este grupo de pacientes la siguiente opción es buscar un donador HLA idéntico no relacionado.¹ Para un caucásico, la probabilidad de encontrar un donador HLA idéntico no relacionado es de 50-60% y este porcentaje es menor para otros grupos étnicos; el tiempo desde que inicia la búsqueda de donador hasta que se realiza el trasplante es aproximadamente de cuatro meses.² Los pacientes que no cuentan con un donador HLA idéntico deberán recurrir a un donador alternativo, que puede ser sangre de una o dos unidades de cordón umbilical o un familiar con HLA no idéntico, que tenga dos o más antígenos diferentes e, incluso, con un solo haplotipo idéntico; es decir, un trasplante de células hematopoyéticas haploidéntico.

Los primeros informes de trasplantes haploidénticos se publicaron a finales del decenio de 1970, con resultados desalentadores debido, principalmente, a falla primaria de

injerto (19-29%), enfermedad injerto contra huésped (70-80%) y alta mortalidad no asociada con recaída.³⁻⁵ Después de conocer estos resultados, los siguientes estudios clínicos de trasplantes haploidénticos se enfocaron a buscar métodos para manipular el injerto y disminuir la cantidad de células T trasplantadas, aumentar la inmunosupresión y modificar los esquemas de acondicionamiento.

Los intentos iniciales por manipular y reducir la cantidad de células T en el injerto lograron disminuir la incidencia de enfermedad injerto contra huésped pero aumentaron el número de fallas de injerto, con lo que se demostró que una disminución excesiva de células T perjudicaba los resultados del trasplante y producía falla primaria del injerto hasta en 50% de los casos.⁶ En Italia, Aversa y sus colaboradores utilizaron la selección positiva de células CD34+ con lo que lograron disminuir el número de fallas primarias de injerto al administrar dosis mayores de 10×10^6 células CD34/kg de peso (mega dosis) con la intención de superar la barrera de la incompatibilidad en el HLA. Con este método disminuyó también la incidencia de enfermedad injerto contra huésped porque al hacer la selección positiva de células CD34+ lograban disminuir la cantidad de células T hasta en 3 logaritmos. A pesar del avance logrado por este grupo, la mortalidad relacionada con el trasplante seguía siendo alta (40%) debido al esquema mieloablatoivo y a la aparición de infecciones oportunistas secundarias al retraso en la recuperación inmunológica y a la disminución de células NK en el injerto.⁷

Posteriormente, en Alemania, Bethge y su grupo utilizaron como estrategia un régimen de acondicionamiento de intensidad reducida y disminución selectiva de células CD3 y CD19 a través de la manipulación del injerto con perlas inmunomagnéticas. Con este procedimiento disminuyó la mortalidad relacionada con el

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

Correspondencia: Dra. Luz del Carmen Tarín Arzaga. Hospital Universitario Dr. José E. González, servicio de Hematología. Av. Madero y Gonzalitos sin número, colonia Mitras Centro, Monterrey, NL. Correo electrónico: tarinarzaga@prodigy.net.mx

Este artículo debe citarse como: Tarín-Arzaga LC, González-Llano O. Trasplante haploidéntico de células hematopoyéticas. ¿El límite de la incompatibilidad? Rev Hematol Mex 2012;13(1):1-3.

www.nietoeditores.com.mx

trasplante a 20%, y demostraron que no era indispensable una dosis muy elevada de células CD34+ ni un esquema mieloablatoivo para lograr el injerto. La enfermedad injerto contra huésped sucedió en 48% de los pacientes y la supervivencia global fue 35% a un año, esto como consecuencia de un considerable número de recaídas atribuidas a la intensidad del esquema y al retraso en la recuperación inmunológica.⁸

Puesto que el retraso en la recuperación inmunológica fue el común denominador de los trasplantes haploidénticos con manipulación del injerto, otros grupos optaron por regresar a los injertos no manipulados. En el Hospital de la Universidad Johns Hopkins, O'Donnell y su grupo utilizaron dosis altas de ciclofosfamida para eliminar los linfocitos T alorreactivos responsables de la falla del injerto y de la enfermedad injerto contra huésped. La ciclofosfamida se administró en el periodo inmediato posterior al trasplante, cuando los linfocitos del donador y del receptor se reconocen como extraños y generan alorreactividad bidireccional. Inicialmente utilizaron esquemas no-mieloablatoivos y doble agente inmunosupresor; esos esquemas fueron cambiando según el riesgo de la enfermedad de los pacientes. Con este esquema se redujo la incidencia de la enfermedad injerto contra huésped (5-25%) y la falla de injerto, resultados que fueron reproducidos en un estudio multicéntrico en Estados Unidos.⁹⁻¹¹

En China, Huang y sus colaboradores utilizaron un esquema mieloablatoivo, con una combinación de células hematopoyéticas de médula ósea y sangre periférica, previa estimulación con FEC-G, sin manipulación del injerto y con inmunosupresión intensa. Con este esquema, la mortalidad relacionada con el trasplante fue 13%, enfermedad injerto contra huésped 48% y recaída a tres años de 20%, obtuvo uno de los mejores resultados en supervivencia libre de enfermedad.¹² También se ha indicado alemtuzumab, anticuerpo monoclonal anti-CD52, para disminuir *in vivo* las células T y la enfermedad injerto contra huésped, pero asociado con más recaídas relacionadas con la dosis de alemtuzumab.¹³

En la última década, los resultados de los trasplantes haploidénticos han mejorado de forma significativa. La investigación básica y clínica continúa avanzando en trasplantes haploidénticos al determinar la importancia y la forma de manipular las células NK, los linfocitos Treg, la tolerancia feto-materna, los antígenos maternos

no heredados, el ligando KIR, todos ellos decisivos en el reconocimiento del antígeno y la alo-reactividad adquirida durante el proceso de este tipo trasplantes.

En el Hospital Universitario de la Universidad Autónoma de Nuevo León se realizó el primer trasplante haploidéntico en enero de 2009 a un niño con leucemia linfoblástica aguda de riesgo alto que a la fecha continúa en remisión. Hasta el momento se han realizado 24 trasplantes haploidénticos en niños y adultos.

Las ventajas de optar por un trasplante de células hematopoyéticas haploidéntico incluyen la posibilidad de escoger entre varios candidatos, evitar pérdida de tiempo en búsquedas, disponibilidad posterior al trasplante en caso de falla del injerto o, posteriormente, si es necesario terapia celular. Prácticamente todos los pacientes tienen un donador haploidéntico que puede ser madre, padre, hijo, hermano o medio hermano.

El lugar del trasplante haploidéntico dentro de los lineamientos internacionales para el tratamiento de las enfermedades hematológicas no está claro. Sabemos que el mejor donador para un paciente que requiere un trasplante de células hematopoyéticas es un hermano HLA idéntico; sin embargo, con los esquemas actuales de trasplantes haploidénticos los resultados indican que a mayor disparidad de antígenos HLA mayor supervivencia libre de enfermedad,¹⁴ por lo que es probable que además de ser una opción para pacientes que no cuentan con donador HLA idéntico, lo sea para el grupo de pacientes con enfermedades resistentes. El hecho de que un porcentaje de pacientes permanezca en remisión y en buen estado de salud años después de un trasplante haploidéntico fomenta el entusiasmo de continuar el esfuerzo para mejorar el procedimiento y beneficiar a mayor número de pacientes.

REFERENCIAS

1. Weisdorf DJ, Anasetti C, Antin JH, et al. Allogeneic bone marrow transplantation for chronic myelogenous leukemia: comparative analysis of unrelated versus matched sibling donor transplantation. *Blood* 2002;99:1971-1977.
2. Barker JN, Krepski TP, DeFor TE, et al. Searching for unrelated donor hematopoietic stem cell: availability and speed of umbilical cord blood versus bone marrow. *Biol Blood Marrow Transplant* 2002;8:257-260.
3. Falk PM, Herzog P, Lubens R, et al. Bone marrow transplantation between a histocompatible parent and child for acute leukemia. *Transplantation* 1978;25:88-90.

4. Dupont B, O'Reilly RJ, Pollack MS and Good RA. Use of HLA genotypically different donors in bone marrow transplantation. *Transplant Proc* 1979;11:219-224.
5. Beatty PG, Clift RA, Mickelson EM, et al. Marrow transplantation for related donors other than HLA-identical siblings. *N Engl J Med* 1985;313:765-771.
6. O'Reilly RJ, Kernan NA, Cunningham I, et al. Allogeneic transplants depleted of T cells by soybean lectin agglutination and E rosette depletion. *Bone Marrow Transplant* 1988;3:3-6.
7. Aversa F, Terenzi A, Tabilio A, et al. Full haplotype-mismatched hematopoietic stem cell transplantation: a phase II study in patients with acute leukemia at high risk of relapse. *J Clin Oncol* 2005; 23:3447-3454.
8. Bethge W, Faul C, Bornhauser M, et al. Haploidentical allogeneic hematopoietic cell transplantation in adults using CD3/CD19 depletion and reduced intensity conditioning: an update. *Blood Cells Mol Dis* 2008;40:13-19.
9. O'Donnell PV, Luznik L, Jones RJ, et al. Nonmyeloablative bone marrow transplantation from partially HLA-mismatched related donors using posttransplantation cyclophosphamide. *Biol Blood Marrow Transplant* 2002;8:377-386.
10. Luznik L, O'Donnell P, Symons H, et al. HLA-haploidentical bone marrow transplantation for hematologic malignancies using non-myeloablative conditioning and high-dose, posttransplantation cyclophosphamide. *Biol Blood Marrow Transplant* 2008;14:641-650.
11. Brunstein CG, Fuchs EJ, Carter SL, et al. Alternative donor transplantation: results of parallel phase II trials using HLA-mismatched related bone marrow or unrelated umbilical cord blood grafts. *Blood* 2011;118:282-288.
12. Huang XJ, Liu DH, Liu KY, et al. Treatment of acute leukemia with unmanipulated HLA-mismatched/haploidentical blood and bone marrow transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2009;15:257-267.
13. Rizzieri DA, Koh LP, Long GD, et al. Partially matched, non-myeloablative allogeneic transplantation: clinical outcomes and immune reconstitution. *J Clin Oncol* 2007; 25:690-697.
14. Wang Y, Liu D-H, Xu L-P, et al. Superior graft-versus-leukemia effect associated with transplantation of haploidentical compared with HLA-identical sibling donor grafts for high-risk acute leukemia: an historic comparison. *Biol Blood Marrow Transplant* 2011;17:821-830.

Diabetes como factor pronóstico en leucemia linfoblástica aguda. Informe de casos y revisión de la bibliografía

Christian Omar Ramos-Peñañiel,* Irma Olarte-Carrillo,** Adolfo Martínez-Tovar,** Humberto Castellanos-Sinco,*** Etta Rozen- Fuller,* Juan Julio Kassack-Ipiña,* Juan Collazo-Jaloma,* Carlos Martínez-Murillo*

RESUMEN

Antecedentes: la leucemia linfoblástica aguda es una de las principales causas de mortalidad asociada al cáncer. Recientemente, la diabetes mellitus se vinculó con riesgo de aparición de neoplasias, principalmente de páncreas e hígado. El tratamiento antidiabético también se ha relacionado con respuesta favorable o desfavorable del tumor. En el caso de la leucemia se desconoce la respuesta.

Material y métodos: estudio retrospectivo, descriptivo, efectuado en pacientes con leucemia linfoblástica de novo atendidos en el Hospital General de México a partir del mes de diciembre de 2007. Se comparó la eficacia del tratamiento y las diversas variables clínicas en pacientes diabéticos y no diabéticos.

Resultados: se estudiaron 154 pacientes, seis con diabetes mellitus, cinco de tipo 2 y una dependiente de insulina. La mediana de edad fue 29 años (29 para no diabéticos y 44 para diabéticos). Ambos grupos contaron con la misma frecuencia de pacientes de riesgo alto (66.5%). Las tasas de respuestas tempranas a esteroides (33.7% vs 83%) y de remisiones completas (64.1% vs 83%) fueron estadísticamente mejores en los pacientes diabéticos ($p = 0.002$).

Conclusión: la diferencia de resultados en los pacientes diabéticos puede estar relacionada con el uso de clorhidrato de metformina como agente antidiabético. Existen ensayos *in vitro* e *in vivo* que han demostrado su eficacia para bloquear el crecimiento del tumor debido al bloqueo de vías de diferenciación (mTOR) y arresto del ciclo celular en G1/G0. Su efecto como parte del tratamiento con quimioterapia aún no se ha descrito en las neoplasias hematológicas.

Palabras clave: leucemia linfoblástica aguda, diabetes, metformina, cancer.

ABSTRACT

Background: Acute lymphoblastic leukemia in one of the most frequent causes of cancer-related deaths. Recently Diabetes has been associated with an increased risk of occurrence of malignant neoplasm mainly in liver and pancreas. The treatment has also been associated with the tumor response, favorably or unfavorably.

Material and Method: Retrospective, descriptive study in patients with novo acute lymphoblastic leukemia treated since December 2007. A comparison was made between Diabetic and Non-Diabetic patients in both treatment response and clinical variables.

Results: 154 Patients were studied, 6 with Diabetes, 5 diabetes type 2 and 1 Diabetes type 2. The median age was 29 years (29 for non Diabetic and 44 for Diabetic). Both groups had the same frequency of high-risk leukemia (66.5%). The good steroid response (33.7% vs 83%), complete remission (64.1% vs 83%) and overall survival was statistically better in Diabetic patients ($p > 0.002$).

Conclusion: The difference between the results in diabetic patients could be related with the use of metformin. An assay *in vitro* and *in vivo* showed is effectiveness in tumor growth by blocking signaling pathways (mTOR) and arresting the cell cycle in phase G1/G0 of cell cycle. Its effect as part of the chemotherapeutic treatment has not yet been described in hematologic malignancies.

Key words: Acute lymphoblastic leukemia, Diabetes, Metformin, Cancer

* Departamento de Hematología. Hospital General de México. México, DF.

** Departamento de Biología Molecular, Departamento de Hematología. Hospital General de México.

*** Clínica 48 del Instituto Mexicano del Seguro Social.

Correspondencia: Dr. Christian Omar Ramos-Peñañiel. Camino a Chapultepec 2C, Cofradía de San Miguel, Cuauhtlán Izcalli 54715, Estado de México. Correo electrónico: leukemiachop@hotmail.com

Recibido: diciembre 2011. Aceptado: enero 2012.

Este artículo debe citarse como: Ramos-Peñañiel ChO, Olarte-Carrillo I, Martínez-Tovar A, Castellanos-Sinco H, Rozen- Fuller E, y col. Diabetes como factor pronóstico en leucemia linfoblástica aguda. Informe de casos y revisión de la bibliografía. Rev Hematol Mex 2012;13(1):5-11.

www.nietoeditores.com.mx

La leucemia linfoblástica aguda es una de las principales causas de mortalidad asociadas al cáncer, que mantiene una tasa de mortalidad estable hasta los 35 años (2.7 y 2.5 por 100,000 habitantes para hombres y mujeres) y que alcanza su nivel máximo en el grupo de mayores a 65 años (16.3 en hombres y 13.0 en mujeres).¹ El tratamiento consiste en regímenes de altas dosis de quimioterapia inspirada en los protocolos pediátricos, trasplante de progenitores hematopoyéticos, blanco molecular y bloqueadora de vías de señalización.² La prevalencia de diabetes en nuestro país es de alrededor de 7.5% en población adulta.³ Bo y colaboradores reportaron, recientemente, la mortalidad relacionada con cáncer en 3,685 pacientes diabéticos en un seguimiento de cinco años. De todas las muertes asociada con cáncer, la exposición a insulina se asoció con incremento de 1.25 veces la mortalidad, en comparación con el clorhidrato de metformina, que se asoció con reducción de 0.73 veces.⁴ Mas allá del riesgo cardiovascular, diversos autores han considerado que la diabetes es un factor de riesgo de cáncer porque existe una alteración del metabolismo de la glucosa, el efecto relación con la insulina como factor promotor de crecimiento y la producción continua de diversas especies reactivas de oxígeno.⁵ Ensayos en modelos animales de cáncer identificaron que la insulina (glargina o NPH) incrementa la proliferación celular.⁶ Sobre esto, Chang y colaboradores identificaron que la incidencia de cáncer fue de 13.8 y 16 por mil personas-año en usuarios de insulina glargina e insulina NPH, respectivamente.⁷ El tratamiento de inducción de la leucemia linfoblástica aguda incluye a los esteroides por su potencial para inducir apoptosis mediante el bloqueo de la expresión de factores como bcl-2, la sobreexpresión de la MAPK y la depresión de la vía del factor nuclear K-B.⁸ En el Hospital General de México el tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda se basa en un régimen semejante al protocolo GIMEMA 0496, que utiliza un pre-tratamiento con esteroides.⁹ Este estudio describe la experiencia del tratamiento de pacientes adultos con leucemia linfoblástica aguda del adulto y la repercusión de la diabetes en el tratamiento y el pronóstico.

PACIENTES Y MÉTODO

Estudio de casos y controles efectuado en 153 pacientes con leucemia linfoblástica aguda *de novo*, diabéticos

diagnosticados entre diciembre de 2007 y marzo de 2010. Todos los datos se obtuvieron de los registros médicos de la institución.

El diagnóstico se realizó de acuerdo con los criterios morfológicos de la Asociación Franco-Américo-Británica (FAB) y se corroboró con citometría de flujo.¹⁰ La detección del transcrito de fusión BCR-ABL se realizó al diagnóstico mediante PCR punto final (RT-PCR) con base en los oligonucleótidos específicos. La punción lumbar para diagnóstico de infiltración al sistema nervioso central se realizó al diagnóstico y, posteriormente, en los días 1, 8, 15 y 22 de quimioterapia.

Reacción en cadena de la polimerasa (PCR)

Se obtuvieron células mononucleares a partir de las muestras de médula ósea, se aisló el ARN celular total por medio de trizol. A partir de 1 mg de RNA se sintetizó el cDNA por adición de 1 mL de oligo dT, buffer de reacción (200 mM Tris HCl, pH 8.4, 500 mM KCl, 25 mM MgCl₂), 1 mL de la mezcla de dNTP, 10 mM y 1 mL de supertranscriptasa (200 U/1 mL) (Gibco BRL). Los perfiles térmicos de la reacción fueron a 37 °C por 50 minutos para la realización de cDNA y 70 °C durante 10 minutos para desactivar la enzima supertranscriptasa. El cDNA se almacenó a -20 °C hasta su uso.

Protocolo de tratamiento

Entre diciembre de 2007 y enero de 2009 se inició el tratamiento conforme a lo señalado en el protocolo institucional HGMLAL07 y, posteriormente, desde febrero de 2009 se realizó una modificación en la etapa de inducción a la remisión reduciendo el intervalo de administración de la daunorrubicina (días 1,2,3). Ambos protocolos de tratamiento contaban con un pre-tratamiento con base de una dosis progresiva de esteroides. La duración de la etapa de mantenimiento fue de dos años con ciclos bimensuales de intensificación con esteroides y alcaloides de la vinca (vincristina). El esquema general de tratamiento se describe en la Cuadro 1. Todos los pacientes contaban con el consentimiento informado de la institución al momento del ingreso.

Pacientes diabéticos

Todos los pacientes diabéticos tenían diagnóstico y tratamiento previo a su ingreso al servicio de Hematología. La evaluación del control de la glucosa durante la etapa

Cuadro 1. Protocolo institucional para el tratamiento de la leucemia linfocítica del adulto

		HGMLAL07	HGMLAL09
Inducción a la remisión (Fase I)			
Daunorrubicina	60 mg/m ² IV	1,8,15	1, 2, 3
Vincristina	1.5 mg/m ² IV	1, 8,15, 22	1, 8, 15, 22
Prednisona	60 mg/m ² IV	1-28	1-28
Citarabina	40 mg IT	1, 8, 15, 22	1, 8, 15, 22
Dexametasona	8 mg IT	1, 8, 15, 22	1, 8, 15, 22
Metotrexato	15 mg IT	1, 8, 15, 22	1, 8, 15, 22
Inducción a la remisión (Fase II)			
Ciclofosfamida	650 mg/m ² IV	1, 8	1, 8
Citarabina	65 mg/m ² IV	1-4, 8 – 11	1-4, 8-11
6- mercaptopurina	50 mg/m ² VO	1-15	1-15
Consolidación I			
Metotrexato	1.5 g/m ²	1, 15, 45	1, 15, 45
Intensificación			
Doxorrubicina	30 mg/m ² IV	1, 8, 15	1, 8, 15
Vincristina	1.5 mg/m ² IV	1, 8, 15, 22	1, 8, 15, 22
Prednisona	60 mg/m ² VO	1-28	1-28
Consolidación II			
Etoposido	100 mg/m ² IV	1-5, 28- 32	1-5, 28- 32
Citarabina	75 mg/m ² IV	1-5, 28-32	1-5, 28-32
Mantenimiento (2 años)			
6-mercaptopurina	50 mg/m ² VO	Lunes-viernes	Lunes-viernes
Metotrexato	50 mg IM	Semanal	Semanal

Superficie corporal: m²; VO: vía oral; IM: intramuscular; IV: intravenoso; IT: intratecal. Al final de cada ciclo de quimioterapia se administró quimioterapia intratecal, durante el mantenimiento se administró cada dos meses. La médula ósea por aspiración se realizó al final de cada ciclo de quimioterapia.

de inducción a la remisión se realizó mediante la medición de glucosa capilar preprandial y glucosa central. Se utilizó insulina NPH durante la etapa de inducción a dosis de 0.4U/kg/día, dividida en dos aplicaciones e insulina rápida a requerimientos. En conjunto con la insulina se administró clorhidrato de metformina (límites de dosis de 500 mg y 1500 mg al día) excepto en un caso que padecía diabetes mellitus tipo 1 y solo fue tratada con insulina NPH (Neutral Protamine Hagedorn).

Criterios de respuesta al tratamiento

La estratificación por riesgos se describe en el Cuadro 2. Posterior al esquema de inducción a la remisión se consideró RC a la existencia de $>1 \times 10^3/\mu\text{L}$ neutrófilos, $>100 \times 10^3/\mu\text{L}$ plaquetas y la ausencia de blastos en sangre peri-

férica con menos de 5% de blastos en la médula ósea. A los pacientes con más de 5% de blastos posterior a la inducción se les inició un ciclo alternativo de quimioterapia; si no lograron obtener RC se les consideró leucemias resistentes.

Análisis estadístico

La supervivencia global y la supervivencia libre de enfermedad se analizaron por el método de Kaplan-Meier y se definieron como el tiempo transcurrido desde el inicio del tratamiento hasta la última fecha registrada (muerte, última fecha de visita) y el tiempo existente entre la remisión completa y la fecha de recaída o última fecha registrada respectivamente. Las diversas variables se analizaron por el método de la χ^2 y se consideraron significativas si contaban con una $p \geq 0.05$

Cuadro 2. Criterios de riesgo

	<i>Riesgo habitual</i>	<i>Riesgo alto</i>
Edad (años)	< 35	>35
Leucocitos (x 10 ³ /μl) (B)	< 30	>30
Leucocitos (x 10 ³ /μl) (T)	<100	>100
Remisión completa	< 4 semanas	>4 semanas
Líquido cefalorraquídeo*	Negativo	Positivo
Inmunofenotipo	B-común	B-madura, T
BCR/ABL	Negativo	Positivo

RESULTADOS

Se incluyeron 153 pacientes con leucemia linfoblástica aguda de novo, la mediana de edad fue 29 (16-60 años). El 60% de los pacientes contaba con menos de 35 años al diagnóstico y 70% se clasificó como leucemia de riesgo alto. La detección del transcrito de fusión BCR-ABL fue de 12%, ningún paciente diabético tuvo la alteración. Las diferencias entre los pacientes diabéticos y no diabéticos se describen en el Cuadro 3.

Inducción a la remisión

De forma global el porcentaje de RC fue de 63%, la mortalidad en inducción de 26% y se registraron 11% de leucemias resistentes. De los seis pacientes diabéticos 84% (n=5) íntegro RC, no se registraron muertes durante el periodo de inducción y solo un paciente fue resistente al tratamiento. La toxicidad hematológica fue el principal evento adverso, la recuperación de la cuenta de neutrófilos y plaquetas se registró en 36 y 38 días, respectivamente. No se registraron muertes en el grupo de diabetes.

Recaída y trasplante de progenitores hematopoyéticos

Se registraron 48 recaídas, la de médula ósea fue el principal sitio seguido del sistema nervioso central (98 *versus* 2%) con un tiempo promedio de recaída de 198 días. Se registraron dos recaídas en el grupo de diabéticos iniciándose esquema de rescate en uno de ellos y terapia paliativa en el segundo.

Supervivencia y marcadores pronósticos

La supervivencia a 40 meses de seguimiento fue de 40% con diferencia estadísticamente significativa en la supervivencia entre los pacientes diabéticos y no diabéticos

Cuadro 3. Características de los pacientes

	<i>No diabéticos</i>	<i>Diabéticos</i>
<i>n</i> =	145	6
Edad (años)	29 (16- 61)	44 (22-61)
Género		
Masculino (%)	74 (51)	3 (50)
Femenino (%)	71 (49)	3 (50)
Tiempo de inicio (semanas)	4 (1 -12)	3 (1 -8)
Anemia (%)	139 (95)	6 (100)
Hemorragia (%)	42 (48)	1 (17)
Fiebre (%)	29 (20)	2 (33)
Cuenta de leucocitos	24.7 (0.9 -158)	31.1 (1.8-111)
Hb (g/dL)	7.32 (4 -13.2)	9.4 (7-11.8)
Plaquetas	9 (6 -232)	14.5 (5 -33)
Tipo de riesgo		
Riesgo habitual (%)	49 (33.5)	2 (33.5)
Riesgo alto (%)	96 (66.5)	4 (66.5)
Ph (+) (64)*	9 (14)	0
Infiltración al SNC	6 (4)	0
Inmunofenotipo		
Linaje B	139 (95)	5 (83)
Linaje T	6 (4)	1 (16)
Respuesta favorable a esteroides (%)	49 (33.7)	5 (83)
Remisiones completas (%)	93 (64.1)	5 (83)
Leucemias resistentes (%)	18 (12.4)	1 (17)

* Cantidad de pruebas realizadas; SNC: sistema nervioso central, BCR/ABL, Ph (+); leucemia aguda cromosoma Philadelphia positiva.

($p = 0.002$). En cuanto al tratamiento, no existieron diferencias entre la frecuencia de remisiones completas o leucemias resistentes. La respuesta temprana a esteroides fue estadísticamente significativa para la población diabética en comparación con los pacientes no diabéticos ($p = 0.012$). La significación estadística del resto de las variables se describe en el Cuadro 4.

DISCUSIÓN

Hasta el momento, a pesar de los regímenes de quimioterapia adaptada al tipo de riesgo, la profilaxis al sistema nervioso central o la terapia de intensificación, la supervivencia a largo plazo no ha aumentado.¹¹ Las nuevas estrategias se dirigen al bloqueo de vías de señalización celulares implicadas en la diferenciación celular, exitosas en diversas situaciones, como la leucemia linfoblástica

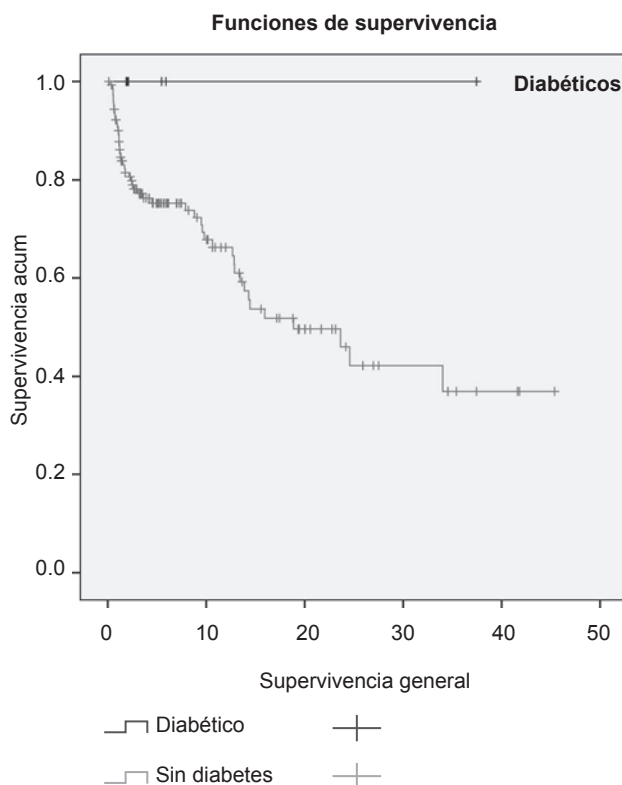
Cuadro 4. Impacto pronóstico de las diferentes variables de estudio

Variable	Valor de <i>p</i>
Diabéticos <i>versus</i> no diabéticos	
Respuesta temprana a esteroides	0.012
Supervivencia global	0.002
Cuenta de leucocitos > 35 x 10 ⁹ /L	0.000
Infiltración al sistema nervioso central	0.000
Edad mayor de 35 años	0.380
Riesgo habitual <i>versus</i> riesgo alto	0.003
Leucemia linfoblástica aguda Ph(+)	0.030

Ph (+). Leucemia aguda Philadelphia positiva

aguda Ph(+)¹² y otras que aún están en desarrollo, como el bloqueo de la vía mTOR¹³ o las cinasas Janus.¹⁴ La relación entre cáncer y diabetes es de exploración reciente. Entre estas existen semejanzas, como la relación directamente proporcional a la edad, al igual que su origen multifactorial. Los principales cánceres relacionados con la diabetes son de páncreas e hígado, a su vez vinculados con mal control metabólico.¹⁵ La insulina, debido a su capacidad de inducir proliferación celular, se ha relacionado como mediador en diversas vías de señalización asociadas con el cáncer. Tanto ésta como el factor de crecimiento semejante a la insulina (IGF-1) tienen afinidad con el receptor de insulina. Su presencia, al igual que la unión con su receptor (IGF-R), han mostrado relación con el tamaño del tumor.¹⁶ En tumores sólidos, Liao y colaboradores, en su metanálisis, describieron que la diabetes se asoció con mayor riesgo de cáncer de mama al igual que incrementó en 1.44 veces la mortalidad por cualquier otra causa asociada.¹⁷ Sobre esta misma línea, Li y colaboradores describieron que en las mujeres con cáncer de mama, la probabilidad de padecer cáncer de mama contralateral era 2.2 veces mayor en las pacientes diabéticas que en las no diabéticas.¹⁸ Algunos autores han relacionado el tratamiento con insulina con el riesgo de cáncer, aun con datos inconsistentes.^{19,20} La principal insulina implicada ha sido la glargina. Hace poco, Teng y colaboradores describieron, en la línea celular MCF-7 de adenocarcinoma de mama, una disminución en la apoptosis, de la concentración de proteínas Bax y sobreexpresión de Bcl-2.²¹ Contrario a esto, diversos estudios *in vitro* e *in vivo* han mostrado un efecto benéfico del clorhidrato de metformina en pacientes

con cáncer.²² Su mecanismo sobre las células tumorales aún es motivo de controversia. En la célula, el clorhidrato de metformina activa a la AMP-activated proteína kinase (AMPK), que está relacionado con el metabolismo celular que incrementa las concentraciones intracelulares de AMP. Los efectos anti-tumorales se vinculan con la insulina o independientes de ésta. Los mecanismos indirectos se asocian con la capacidad del AMPK de inhibir la transcripción de factores y de la transcripción implicada en la gluconeogénesis, la captación de glucosa y la producción de glucosa a través de los ácidos grasos.²³ Otro de los efectos independientes a la insulina es el bloqueo de la vía mTOR.^{24,25} La incidencia de diabetes y leucemia aguda es baja; en este estudio se revisó una serie de casos que comparan las características entre pacientes diabéticos y no diabéticos tratados con nuestro protocolo institucional HGMLAL07. No se evidenció una diferencia significativa en las tasas de remisiones completas ni con las diferentes variables clínicas, pero sí en la respuesta favorable a los esteroides y la supervivencia global. Una de las teorías para poder explicar las diferencias en la

**Figura 1.** Supervivencia general realizada por el método de Kaplan-Meier

supervivencia fue que durante todo el tratamiento con quimioterapia (inducción, consolidación y mantenimiento) se les administró clorhidrato de metformina a la mayoría. Congruente con lo descrito en otras líneas de cáncer, el clorhidrato de metformina puede actuar en conjunto con la quimioterapia²⁶ y disminuir el requerimiento de dosis de quimioterapia.²⁷ En conclusión: este estudio reúne diferentes experiencias del tratamiento de pacientes diabéticos con neoplasias malignas. Un punto en común con los diferentes autores es la mejoría en los resultados de pacientes a quienes se agregó clorhidrato de metformina como parte de su tratamiento. Los estudios en neoplasias hematológicas aún son pocos, por lo que se requieren más ensayos para corroborar que agregar metformina al tratamiento quimioterápico es benéfico.

REFERENCIAS

1. Tirado-Gómez L, Mohar-Betancourt A. Epidemiología de las neoplasias hemato-oncológicas. *Cancerología* 2007;2:109-120.
2. Bassan R, Hoelzer D. Modern therapy of acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol* 2011;29 (5):532- 543.
3. Olaiz- Fernández G, Rojas R, Aguilar-Salinas CA, Rauda J, Villalpando S. Diabetes mellitas en adultos mexicanos. Resultados de la Encuesta Nacional de Salud 2000. *Salud Publica Mex* 2007;49(S3):5331-5337.
4. Bo S, Ciccone G, Rosato R, Villos P, Appendino G, Ghigo E, et al. Cancer mortality reduction and metformin. A retrospective cohorte study in type 2 diabetic patients. *Diabetes Obes metab* 2011 [Epub ahead of print].
5. Cebioglu M, Schild HH, Golubnitschaja O. Diabetes mellitas as a risk factor for cancer: stress or viral etiology? *Infect Disord Drug Targets* 2008;8(2):76-87.
6. Nagel JM, Staffa J, Renner-Muller I, Horts D, Vogeser M, Langkamp M, et al. Insulin Glargine and NPH Insulin increase to a Similar Degree Epitelial Cell Proliferation and Aberrant Crypt Foci Formation in Colons of Diabetic Mice. *Horm cancer* 2010;1(6):320-330.
7. Chang CH, Toh S, Lin JW, Chen ST, Kuo CW, Chuang LM, et al. Cancer risk Associated with Insulin Glargine hmong Adult type 2 Diabetes Patients- A Nationwide Cohort study. *PLoS One* 2011;6(6): e21368 [Epub ahead of print].
8. Schmidt S, Rainer J, Riml S, Pioner C, Jesacher S, et al. Identification of glucocorticoid-response genes in children with acute lymphoblastic leukemia. *Blood*.2008;107:2061-2069.
9. Mancini M, Scappaticci D, Cimino G, Nanni M, Derme V, Elia L, et al. A comprehensive genetic classification of adult acute lymphoblastic leukemia (ALL):analysis of the GIMEMA 0496 protocol. *Blood* 2005;105:3434-3441.
10. Jabbour E, Faderl S. Adult acute lymphoblastic leukemia. *Mayo Clinic Proceedings* 2005;80(11):1517.
11. Rabin KR, Poplack DG. Management strategies in acute lymphoblastic leukemia. *Oncology* 2011;25(4): 328-335.
12. Fullmer A, Kantarjian H, Cortes J, Jabbour E. New developments in the treatment of chronic myeloid leukemia and Philadelphia- positive acute lymphoblastic leukemia. *Leuk Lymphoma* 2011;52(S1):81-91.
13. Evangelisti C, Ricci F, Tazzari P, Tabellini G, Battistelli M, Falcieri E, et al. Targated inhibition of mTORC1 and mTORC2 by active-site mTor inhibitors has cytotoxic effects in T-cell acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia* 2011;25(5):781-791.
14. Mullihgan CG. New strategies in acute lymphoblastic leukemia: translating advances in genomics into clinical practice. *Clin Cancer Resp* 2011;17(3):396-400.
15. Sun G, Kashyap SR. Cancer risk in type 2 diabetes mellitus: metabolic links and therapeutic considerations. *J Nutr Metab* 2011;270-281.
16. Shiratsuchi I, Akagi Y, Kawahara A, Kinugasa T, Romeo K, Yoshida T, et al. Expression of IGF-1 and IGF-1R and their relation to clinicopathological factors in colorectal cancer. *Anticancer Res* 2011;31(7): 2541-2545.
17. Liao S, Li J, Wei W, Wang L, Zhang Y, Li J, et al. Association between Diabetes Mellitus and Breast Cancer Risk: a Meta-analysis of the literature. *Asian Pac J Cancer Prev* 2011;12(4):1061-1065.
18. Li CI, Daling JR, Tang MT, Malone KE. Relationship between diabetes and risk of second primary contralateral breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 2011;125(2):545-551.
19. Yang YX, Hennessy S, Lewis JD. Insulin therapy and colorectal cancer risk among type 2 diabetes mellitus patients. *Gastroenterology* 2004;127(4):1044-1050.
20. Drzewoski J, Drozdowska A, Sliwińska A. Do we have enough data to confirm the link between antidiabetic drug use and cancer development? *Pol Arch Med Wewn* 2011;121(3):81-87.
21. Teng JA, Hou RL, Li DL, Yang RP, Qin J. Glargine promotes proliferation of breast adenocarcinoma cell line MCF-7 via AKT activation. *Horm Metab Res* 2011;43(8):519-523.
22. Schott S, Bierhaus A, Schuetz F, Beckhove P, Schneeweiss A, Sohn C, Dom. Therapeutic effects of metformin in breast cancer: involvement of the immune system?. *Cancer Immunol Immunother*. 2011;60(9):1221-1225.
23. Dowling RJ, Goodwin PJ, Stambolic V. Understanding the Benefit of metformin use in cancer treatment. *BMC Med* 2011; 9:33.
24. Micic D, Cvijovic G, Trajkovic V, Duntas LH, Polovina S. Metformin: its emerging role in oncology. *Hormones* 2011;10 (1):5-15.
25. Jalving M, Gietema JA, Lefrandt JD, de Jong S, Reyners AK, Gans RO, et al. Metformin: taking away the candy for cancer? *Eur J Cancer* 2010;46(1): 2369- 2380.
26. Hirsch HA, Iliopoulos D, Tschichlis PN, Struhl K. Metformin selectively targets cancer stem cell, and acts together with chemotherapy to block tumor growth and prolong remission. *Cancer Res* 2009;69(19): 7507-7511.
27. Iliopoulos D, Hirsch HA, Struhl K. Metformin decreases the dose of chemotherapy for oprolonging tumor remission in mouse xenografts involving multiple cancer cell types. *Cancer Res* 2011;71(9):3196-3201.

¿Es la vinblastina útil en la leucemia aguda mieloblástica?

Ramón Alejandro Martínez Hernández, Adrián Alejandro Ceballos López, Juan Antonio Flores Jiménez, Jorge Cuervo Sierra, David Gómez Almaguer

RESUMEN

Antecedentes: debido a los malos resultados en el tratamiento de la leucemia mieloide aguda se han investigado alternativas de tratamiento. La vinblastina es un fármaco poco indicado actualmente para su tratamiento.

Objetivo: describir la respuesta a la administración de vinblastina en pacientes con leucemia mieloide aguda en recaída-resistencia.

Material y métodos: estudio retrospectivo efectuado en un grupo de pacientes con leucemia mieloide aguda atendidos en el Hospital Universitario de Monterrey entre los años 2003 y 2010 que recibieron vinblastina como tratamiento de segunda línea. Se describe la disminución de células en la sangre periférica, posterior a la administración de vinblastina hasta dos semanas posteriores.

Resultados: de 137 pacientes, 13 recibieron vinblastina. Se indicó vinblastina a dosis de 6 mg/m². Monoterapia en cinco pacientes, y combinaciones con citarabina, 6-mercaptopurina y etopósido. Primera dosis: se observó respuesta con disminución de leucocitos y blastos en sangre periférica en 6 (45%) pacientes durante la primera semana de tratamiento, respuesta acumulada a las dos semanas de 61%. Segunda dosis: respuesta en 6 (66%) pacientes en la primera semana, respuesta acumulada a las dos semanas de 77%. Tercera dosis: respuesta en 3 (60%) en la primera semana. La respuesta citorreductora de la vinblastina indicada como monoterapia fue similar a la obtenida en las diferentes combinaciones. No se observaron efectos adversos importantes con la administración de vinblastina.

Conclusiones: con las aplicaciones subsecuentes de vinblastina se observó respuesta constante con reducción en los blastos circulantes, el tiempo de respuesta fue de una semana. La vinblastina induce respuesta parcial en pacientes con leucemia mieloide aguda resistente o en recaída y resistente a diversos tratamientos.

Palabras clave: vinblastina, leucemia aguda mieloblástica, recaída-resistencia.

ABSTRACT

Background: Due to poor results in the treatment of acute myeloid leukemia alternative options have been investigated to have a better control the disease. Vinblastine (VB) is a drug currently rarely used in its treatment.

Objective: Describe the response to the administration of vinblastine in patients with AML in relapse / refractory status.

Material and methods: Retrospective study of patients with AML treated at the Hospital Universitario de Monterrey from 2003 to 2010 who received VB as second-line treatment. We described the reduction of blasts in peripheral blood after administration of VB up to 2 weeks.

Results: Of a total of 137 patients 13 received vinblastine. VB was used at a dose of 6 mg/m². As monotherapy in 5 patients, and in combination with cytarabine, 6-mercaptopurine and etoposide. First dose of vinblastine: response was observed with a decrease in leukocytes and peripheral blood blasts in 6 (45%) patients during the first week of treatment, with a cumulative response at 2 weeks of 61%. Second dose of vinblastine: Response 6 (66%) patients in the 1st week, and cumulative response at 2 weeks of 77%. Third dose of vinblastine: Response 3 (60%) in the first week. Cytoreductive response of VB used as monotherapy was similar to that obtained in different combinations. No significant adverse effects were observed with administration of VB.

Conclusions: A rapid response was observed in the majority of the patients. Vinblastine induces cytoreduction and partial response in refractory or intensively treated AML patients.

Key words: vinblastine, acute myeloid leukemia, relapse/refractory.

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

Correspondencia: Dr. David Gómez Almaguer. Madero y Gonzalitos sin número. Colonia Mitras Centro. Monterrey 64460, DF. Correo electrónico: ramonmartinezfm@hotmail.com
Recibido: enero 2012. Aceptado: febrero 2012.

Este artículo debe citarse como: Martínez-Hernández RA, Ceballos-López AA, Flores-Jiménez JA, Cuervo-Sierra J, Gómez-Almaguer D. ¿Es la vinblastina útil en la leucemia aguda mieloblástica? Rev Hematol Mex 2012;13(1):11-15.

www.nietoeditores.com.mx

La leucemia mieloide aguda es una neoplasia maligna responsable de gran número de muertes relacionadas con cáncer. La incidencia aumenta con la edad, sólo está registrado un caso de un individuo de 40 años por 100,000 habitantes; sin embargo, la proporción aumenta a 15 por 100,000 en personas mayores de 75 años.¹ El esquema de quimioterapia aceptado como patrón de referencia para el tratamiento de la leucemia mieloide aguda es el conocido como “7+3” que incluye antraciclina y citarabina. Con este esquema se alcanza una RC en 60 a 80% de los casos de adultos jóvenes y 40 a 60% de los casos con adultos mayores, con una supervivencia a cinco años de 20-30%.²

En México, el registro histopatológico de neoplasias malignas reporta una incidencia anual de leucemias agudas en la población general de 2 or cada 100,000 habitantes por año, y para la leucemia mieloide aguda es de 0.7 por cada 100,000 habitantes por año.³ Los reportes de leucemia mieloide aguda han mostrado respuestas completas de 62% y enfermedad resistente de 23%.⁴

Debido a los malos resultados se han estudiado nuevos esquemas y agentes para mejorar la respuesta y la supervivencia global. Estos esfuerzos van desde cambios en las dosis de los fármacos prescritos de manera convencional, como la daunorrubicina de 45 mg/m² a 90 mg/m²,^{5,6,7} cambios en la formulación para disminuir la toxicidad, como el encapsulado de la citarabina y daunorrubicina,⁸ anticuerpos monoclonales como el gemtuzumab-ozogamicina, nuevos agentes como la clofarabina, los inhibidores de FLT-3, inhibidores de farnesiltransferasa y los modificadores epigenéticos (inhibidores de histona deacetilasa, inhibidores de ADN metiltransferasa).^{9,10}

La vinblastina se ha indicado en algunos esquemas de quimioterapia en leucemia mieloide aguda, en nuestro centro la hemos prescrito desde hace varios años como citorreductor en pacientes en tratamiento paliativo, por lo que realizamos un estudio retrospectivo para describir su efecto en pacientes con enfermedad en recaída-resistencia. El objetivo fue describir la respuesta a la administración de vinblastina en pacientes con leucemia mieloide aguda en recaída-resistencia.

MATERIAL Y MÉTODO

Estudio retrospectivo efectuado en pacientes con leucemia mieloide aguda atendidos en el Hospital Universitario de

la Universidad Autónoma de Nuevo León Dr José E. González, en Monterrey, de 2003 a 2010. Se seleccionó a los que recibieron vinblastina como tratamiento de segunda o tercera línea durante alguna etapa de su enfermedad. En todos los casos se trataba de pacientes que por alguna razón no estuvieron en condiciones para un trasplante o alguna otra terapia potencialmente eficaz y se utilizó a la vinblastina con fines únicamente paliativos. Se recabaron datos demográficos y clínicos, estudios de laboratorio y cifras de leucocitos, neutrófilos y blastos observados en la sangre periférica. Se describe la disminución absoluta y el porcentaje de disminución de células posterior a la administración de vinblastina hasta dos semanas posteriores o recibir una segunda dosis o algún otro tratamiento.

RESULTADOS

De 137 pacientes, 13 con leucemia mieloide aguda en etapa avanzada en recaída o resistencia, o ambas, al tratamiento habitual, recibieron vinblastina, de los que ocho eran de sexo masculino con mediana de edad de 41 años (Cuadro 1). Tres casos fueron de leucemias secundarias, 12 recibieron inducción a la remisión con citarabina y antraciclina, ocho obtuvieron RC, 2 RP y tres fueron resistentes. Se utilizó vinblastina a dosis de 6 mg/m². Monoterapia en cinco pacientes, con citarabina en cuatro pacientes, 6-mercaptopurina en tres, y etopósido en un paciente.

Primera dosis de vinblastina: durante la primera de semana de tratamiento se observó respuesta con disminución de leucocitos y blastos en sangre periférica en 6 (45%) pacientes (promedio de disminución 56%, 18.5 a 95.7). En la segunda semana de seguimiento 2 (15%) pacientes tuvieron respuesta y en 2 que ya había respuesta se observó mayor disminución de las células. La respuesta acumulada a las dos semanas fue de 61% (Cuadro 2).

Segunda dosis de vinblastina: en la primera semana hubo respuesta en 6 (66%) pacientes (promedio 82%, 58 a 99), 1 (11%) con respuesta en la segunda semana. La respuesta acumulada a las dos semanas fue de 77% (Cuadro 2).

Tercera dosis de vinblastina: sólo cinco pacientes recibieron la tercera dosis, de los que 3 (60%) tuvieron respuesta en la primera semana (83%, límites 63 y 98) (Cuadro 2).

La respuesta evaluada por la reducción de blastos circulantes de la vinblastina utilizada como monoterapia,

fue similar a la obtenida en las diferentes combinaciones de quimioterapia (Cuadro 1).

DISCUSIÓN

La vinblastina es un fármaco derivado natural, que pertenece a la familia de los alcaloides de la vinca. Las dosis prescritas varían de 3.7 a 18.5 mg/m², con un intervalo de al menos siete días entre cada dosis, tiene una vida media de eliminación de 25 horas y se excreta 95% en heces, y menos de 1% sin metabolizar por la orina. Su principal metabolito es la deacetylvinblastina, con mayor actividad biológica.¹¹ Su principal mecanismo citotóxico para la célula, como todos los alcaloides de la vinca, es en los microtúbulos que forman el huso mitótico, produciendo arresto del ciclo celular en la metafase. Interfiere, además, con la síntesis de ácidos nucleicos y proteínas al bloquear la utilización de ácido glutámico. Hace poco se describieron otros efectos en la síntesis de ADN y ARN, inhibición del proteosoma,¹² antiangiogénesis¹³ y disminución de la resistencia de las células a la quimioterapia.^{14,15,16} (Cuadro 3)

Existen reportes previos de prescripción de vinblastina en niños con leucemia monocítica aguda en recaída como monoterapia con respuestas de 60%.¹⁷ También existen tres estudios en leucemia mieloide aguda en recaída con un esquema denominado A-Triple-V, en el que se combina con citarabina, etopósido y vincristina, con respuestas de hasta 75%, e incluso con respuestas postrecaídas.^{18,19,20}

Nuestra experiencia con la monoterapia con vinblastina y en combinación fue alentadora, con respuestas en la mayoría de los pacientes con enfermedad multitratada en grados variables. Sobresalen dos casos: el de un paciente con recaída temprana que recibió dos esquemas de rescate (el segundo con gemtuzumab-ozogamicina), y un paciente con leucemia mieloide aguda secundaria resistente, con respuestas parciales importantes desde la primera dosis de vinblastina y con aplicaciones subsecuentes, que mejoraron notablemente aunque en forma temporal, la calidad de su vida. No se observaron efectos adversos importantes con la aplicación. Es importante que su costo sea accesible (11 dólares) y que su acción es rápida. Esto nos lleva a considerar que la actividad observada podría deberse, no necesariamente, a su acción principal en la mitosis, sino

Cuadro 1. Respuesta citorredutora a vinblastina como monoterapia y combinada.

	Total	VB	Combinada
Pacientes	13	5	8
Sexo M/F	8/5	4/1	4/4
Mediana edad (rango)	33 (16-69)	35	33
Tipo de LMA 1/2	10/3	4/1	6/2
Dosis (N)		Respuesta a vinblastina	
Primera (13)	8(61%)	3(60%)	5(62%)
Segunda (9)	7(77%)	3(100%)	4(66%)
Tercera (5)	3(60%)	1(50%)	2(66%)
Sobrevida post VB (días)	71	68	72

Cuadro 2. Efecto citorredutor de vinblastina

Respuesta a vinblastina		% de disminución de blastos (rango)		
Vinblastina (n)	Respuesta	1er semana	Respuesta	2da semana
Primer dosis (13)	6(46%)	56%(18-95%)	2(15%)	47%(38-56%)
Segunda dosis (9)	6(66%)	82%(58-99%)	1(11%)	48%
Tercer dosis (5)	3(60%)	83%(63-98%)	0	-

Cuadro 3. Mecanismos antitumorales de vinblastina

Mecanismos de acción "nuevos" de la vinblastina		
Mecanismo	Comentario	Referencia
Antiangiogenesis	Inhibición de la proliferación endotelial, quimiotaxis y extensión de la fibonectina	13
Inhibición del proteosoma	Inhibe la actividad peptidasa y proteolítica	12
Depalmitoilación de la tubulina	La palmitoilación localiza a las proteínas de membrana en las regiones especializadas para la señalización celular	20
Apoptosis	Mediada por inhibición de Bcl-2	14
	Independiente de fase de ciclo cuando existe inhibición de cinasas reguladas por señalización extracelular	15
	Aumenta el efecto mediado por inhibidores de cinasa dependientes de ciclina	16

a otros efectos recientemente descritos para la vinblastina, lo que indica que este medicamento requiere mayor atención a la luz de nuevos conocimientos de química y biología molecular. La vinblastina podría encontrar un lugar para su indicación en esquemas de primera línea o en combinaciones para enfermos con leucemia mieloide aguda y enfermedad resistente.

CONCLUSIÓN

La vinblastina reduce rápidamente los blastos circulantes; esta respuesta fue constante con las aplicaciones subsecuentes de vinblastina, el tiempo de respuesta fue de una semana. La vinblastina induce respuesta parcial en pacientes con leucemia mieloide aguda con enfermedad resistente o en recaída y resistente a diversos tratamientos.

REFERENCIAS

1. Deschler B, Lübbert M. Acute Myeloid Leukemia: epidemiology and oncology. *Cancer* 2006;107(9):2099-2107.
2. Harry P. Prognostic factors in elderly patients with AML and the implications for treatment. *Hematology* 2007;420-428.
3. Crespo E. Epidemiología de las leucemias agudas. *Rev Hematol Mex* 2010;11(Supl. 1):37-39.
4. Buitrón-Santiago N, Arteaga-Ortiz L, Rosas-López A, Aguayo A, López-Karpovitch X, Crespo-Solís E. Acute myeloid leukemia in adults: experience at the Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán from 2003 to 2008. *Rev Invest Clin* 2010; 62(2):100-108.
5. Fernandez HF, Sun Z, Yao X, Litzow MR, et al. Anthracycline dose intensification in acute myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2009;361:1249-1259.
6. Lowenberg B, Ossenkoppele GJ, van Putten W, Schouten HC, et al. High-dose daunorubicin in older patients with acute myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2009;361:1235-1248.
7. Rowe JM. Optimal induction and post-remission therapy for AML in first remission. *Hematology* 2009;396-405.
8. Feldman EJ, Lancet J, Kolitz JE, Ritchie E, et al. Phase I Study of a Liposomal Carrier (CPX-351) Containing a Synergistic, Fixed Molar Ratio of Cytarabine (Ara-C) and Daunorubicin (DNR) in Advanced Leukemias. *Blood* 2008;112 (Abstract no. 2984).
9. Zhu, et al. Novel agents and regimens for acute myeloid leukemia: 2009 ASH annual meeting highlights. *Journal of Hematology & Oncology* 2010;3:17.
10. García-Manero G, et al. Final Report of a Phase II Trial of Vorinostat with Idarubicin and Cytarabine for Patients with Newly Diagnosed Acute Myelogenous Leukemia or Myelodysplastic Syndrome. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)* 2011;615(Abstract 763).
11. Owellen RJ, Hartke CA, Hains FO. Pharmacokinetics and Metabolism of Vinblastine in Humans. *Cancer Research* 1977;37:2597-2602.
12. Piccinini M, Tazartes O, Mezzatesta C, et al. Proteasomes are a target of the anti-tumour drug vinblastine. *Biochem J* 2001;356:835-841.
13. Vacca A, Lurlaro M, Ribatti D, et al. Antiangiogenesis is produced by nontoxic doses of Vinblastine. *Blood* 1999;94(12):4143-4155.
14. Salerni BL, Bates DJ, Albershardt TC, et al. Vinblastine induces acute, cell cycle phase-independent apoptosis in some leukemias and lymphomas and can induce acute apoptosis in others when Mcl-1 is suppressed. *Mol Cancer Ther* 9(4); 791-802.
15. Stadheim TA, Xiao H, Eastman A. Inhibition of extracellular signal-regulated kinase (erk) mediates cell cycle phase inde-

- pendent apoptosis in vinblastine-treated ML-1 cells 1. *Cancer Research* 2001;61:1533-1540.
16. Darcy JP, Bethany BL, Salerni CHH. Vinblastine sensitizes leukemia cells to cyclin-dependent kinase inhibitors, inducing acute cell cycle phase-independent apoptosis. *Cancer Biology & Therapy* 2011;12(4):314-325.
 17. Geiser CF, Mitus JW. Acute monocytic leukemia in children and its response to vinblastine. *Cancer Chemother Rep* 1975;59(2 Pt 1):385-388.
 18. Müller MR, Sauter C, Erni J, Martz G. Influence of a new relapse treatment for acute myeloid leukemia (AML) on in vitro granulopoiesis. *Anticancer Res* 1983; 3(2):127-131.
 19. Asou N, Suzushima H, Hamasaki N. "AB-Triple V" therapy of relapsed or refractory acute myelogenous leukemia. *Rinsho Ketsueki*. 1989;30(2):169-174.
 20. Sauter C, Fehr J, Frick P, et al. Acute Myelogenous Leukemia: Successful Treatment of Relapse with Cytosine Arabinoside, VP 16-213, Vincristine and Vinblastine (A-Triple-V). *Eur J Cancer Clin Oncol* 1982;18(8):733-731.
 21. Caron JM, Herwood M. Vinblastine, a chemotherapeutic drug, inhibits palmitoylation of tubulin in human leukemic lymphocytes. *Chemotherapy* 2007;53:51-58.

XXXIV | LIII
WORLD CONGRESS | CONGRESO INTERNACIONAL
INTERNATIONAL SOCIETY OF HEMATOLOGY | AGRUPACIÓN MEXICANA PARA EL ESTUDIO DE LA HEMATOLOGÍA



C a n c ú n · M é x i c o
A p r i l 2 5 - 2 8 , 2 0 1 2

La hemofilia congénita y las enfermedades crónicas del adulto

Ángel Gabriel Vargas Ruiz*

RESUMEN

Como resultado de los adelantos en el tratamiento de la hemofilia (principalmente del uso de los concentrados de factores de la coagulación y los modernos esquemas de profilaxis) la esperanza de vida de los pacientes con hemofilia se acerca cada vez más a la esperanza de vida de la población general. Esto hace que, además de las morbilidades típicamente asociadas con la hemofilia (hemorragia, artropatía hemofílica, infecciones asociadas con transfusión, etc.), estos pacientes tengan morbilidades relacionadas con la edad (como el cáncer o la cardiopatía isquémica). Hasta ahora no existen guías basadas en evidencias para el tratamiento de estas comorbilidades asociadas con la hemofilia y el tratamiento es similar al que se indica a los pacientes sin hemofilia.

Palabras clave: hemofilia, edad, cardiopatía, cáncer

ABSTRACT

With the improved hemophilia treatments (mainly regular replacement therapy and prophylactic treatment with coagulation factor concentrates), in persons with hemophilia life expectancy is now approaching to the general male population. Patients often presents not only with the comorbidities typically associated with hemophilia (bleeding, arthropathy, blood-associated infections, among others), but also with age-related illnesses (such cancer and cardiovascular diseases). There are no evidence-based treatment guidelines of these conditions in hemophilia patients; the treatment is like their age-group peers without hemophilia.

Key words: Hemophilia, age, cardiopathy, and cancer.

La esperanza de vida de los pacientes con hemofilia congénita es cada vez mayor. Hasta antes de 1950, la hemofilia era una enfermedad fundamentalmente pediátrica, ya que la supervivencia era menor a 15 años debido a hemorragias graves. A partir de 1960 se inició el uso de plasma fresco y de los crioprecipitados, como terapia de aporte del factor deficiente, pero fue hasta después de 1970, con la introducción de los concentrados de factor VIII y IX derivados de plasma, que la supervivencia de los pacientes con hemofilia severa alcanzó, incluso, 40 años,

afectada en los decenios de 1980 y 1990 por las infecciones consecutivas a la aplicación de derivados plasmáticos para tratamiento de sustitución, principalmente el virus C de la hepatitis (VHC) y el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). Actualmente, con los concentrados de factores de la coagulación de origen recombinante, las técnicas de depuración viral para productos derivados de plasma, la creación de clínicas y centros especializados en la atención de pacientes con hemofilia en todo el mundo y las técnicas de profilaxis en hemofilia, la supervivencia no solo ha alcanzado la edad adulta, si no que en países industrializados los pacientes hemofílicos viven ahora, incluso, hasta la tercera edad. Así, en países europeos se han descrito supervivencias para los pacientes hemofílicos que rebasan los 70 años de edad.

Como resultado de esta supervivencia cada vez mayor, los pacientes con hemofilia y sus médicos se enfrentan ahora con enfermedades “relacionadas con la edad”, como la cardiopatía isquémica, el cáncer, la osteoporosis, la insuficiencia renal crónica, la obesidad, etc.

Esta es una revisión de lo publicado en este tema.

* Coordinador de Hemostasia y Trombosis. Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán.

Correspondencia: Dr. Ángel Gabriel Vargas Ruiz. Vasco de Quiroga 15, colonia Sección XVI. México 14000, DF.
Correo electrónico: gelocoa@hotmail.com
Recibido: noviembre, 2011. Aceptado: febrero 2012.

Este artículo debe citarse como: Vargas-Ruiz AG. La hemofilia congénita y las enfermedades crónicas del adulto. Rev Hematol Mex 2012;13(1):16-24.

HIPERTENSIÓN ARTERIAL

Varios estudios retrospectivos encuentran una incidencia mayor de hipertensión arterial entre pacientes hemofílicos que en la población general.^{1,2} En un estudio con 58 pacientes hemofílicos mayores de 35 años atendidos en la Clínica Mayo se describe una prevalencia de hipertensión arterial de 65.5%.³ En otro estudio, de 123 casos de evento vascular cerebral hemorrágica entre pacientes con hemofilia, la hipertensión fue un factor de riesgo en 12.5% de los casos, generalmente en individuos mayores de 50 años.⁴ Los criterios para diagnosticar hipertensión son distintos en estos estudios (presión sistólica ≥ 140 mmHg, diastólica ≥ 90 mmHg, ambas, o bien el tratamiento con fármacos antihipertensivos). La causa de esta incidencia aumentada de hipertensión entre hemofílicos quizá se deba a que los pacientes con hemofilia tienen más factores que a lo largo de su vida lesionan al riñón (sangrados, uso de fármacos antifibrinolíticos, el uso de antirretrovirales inhibidores de proteasa entre quienes tienen VIH, etc.). La hipertensión arterial es a su vez un factor de riesgo para otras enfermedades vasculares, como los eventos vasculares cerebrales (EVC) hemorrágicos. Como en el resto de la población, los pacientes con hemofilia que sean hipertensos deben recibir tratamiento según los lineamientos que existen para esta enfermedad.⁵

Cardiopatía isquémica

El nivel de factor VIII aumenta progresivamente con la edad y se convierte en uno más de los factores de riesgo cardiovascular. Parece lógico pensar que los pacientes con hemofilia A, al tener ausencia de este factor de la coagulación estén protegidos contra cardiopatía isquémica; sin embargo, hay evidencia suficiente para afirmar que esto no es así. Antiguos estudios retrospectivos reportan una disminución de entre 50 y 80% en la mortalidad por cardiopatía isquémica en los pacientes hemofílicos al ser compararlos con la población general;^{6,7} estudios más recientes muestran una incidencia similar de enfermedad cardiovascular (de aproximadamente 8 a 15.2%)⁸⁻¹⁰, e incluso, en estudios de autopsia, no se ha encontrado que la hemofilia proteja contra la aterosclerosis.^{11,12}

Los factores de riesgo más importantes para aterosclerosis coronaria son el tabaquismo, la obesidad, la dislipidemia y la hipertensión arterial. Los pacientes hemofílicos tienen al menos la misma prevalencia de factores

de riesgo cardiovascular que la población no hemofílica.¹⁰

Existen recomendaciones y guías para el tratamiento de las enfermedades cardiovasculares en pacientes con hemofilia, pero no están basadas en evidencias porque no existen estudios clínicos controlados al respecto.¹³⁻¹⁶

Al igual que en la población general, en el paciente hemofílico debe hacerse el esfuerzo por modificar el estilo de vida y eliminar hábitos como la dieta con sal y grasas, el sedentarismo, el tabaquismo, etc., y si además padece dislipidemia o hipertensión arterial, éstas deben tratarse de la misma forma en que se haría en un paciente no hemofílico, con medidas higiénico-dietéticas y fármacos.² Debe tenerse cuidado al prescribir estatinas a pacientes hemofílicos infectados con el virus de hepatitis C (VHC), porque pueden ocasionar hepatotoxicidad.¹⁷

La aspirina en dosis bajas (100 mg/día en monoterapia) para tromboprolifaxis secundaria en pacientes que se recuperan de un evento coronario agudo es posible para pacientes con hemofilia leve a moderada. En los pacientes con hemofilia severa la aspirina se asocia con incremento de la tendencia hemorrágica, a menos que el paciente se encuentre en un programa de profilaxis con factor deficiente (25-40 U/kg/3-4 x semana de factor VIII o 25-50 U/kg/2-3 x semana de factor IX, para una actividad mayor a 5 U/dL). Para los pacientes que requieran tratamiento antiplaquetario doble (con aspirina y clopidogrel) debe darse una profilaxis con el factor deficiente para tener una actividad mayor a 30 U/dL (50 U/kg/3-4 por semana de factor VIII o 60-70 U/kg/2-3 por semana de factor IX).^{13,18}

El tratamiento de un evento de isquemia coronaria, como el infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST en el paciente hemofílico, requiere la combinación de fármacos antitrombóticos (como heparina y aspirina), terapia de reperfusión (trombolisis o intervencionismo coronario) y reposición del factor deficiente:

- Para iniciar el tratamiento con heparina en infusión IV, debe administrarse factor VIII a dosis de 40 U/kg (80 U/kg en el caso de factor IX) seguido de 20 U/kg/12 h (30 U/kg/día en el caso del factor IX) para alcanzar 80-100 U/dL de actividad.^{13,14}
- En el paciente hemofílico los tratamientos trombolíticos con r-tPA o estreptocinasa se asocian con alto riesgo de sangrado, por lo que es preferible optar por la angioplastia coronaria vía percutánea con colocación de stent. Para realizar el intervencionismo

coronario, los pacientes hemofílicos deben recibir terapia de reemplazo del factor deficiente para llevarlos a una actividad entre 80 y 100 U/dL, que debe mantenerse desde previo al cateterismo hasta que se suspenda la infusión de heparina o los fármacos antagonistas de la GP IIb/IIIa (como abciximab o tirofiban).¹⁹ Es preferible el abordaje a través de la arteria radial, porque por la vía arteria femoral puede causar hematomas retroperitoneales.^{13-15, 20}

- Es preferible evitar los stent con medicamento porque requieren el consumo prolongado de antiagregantes plaquetarios (aspirina y clopidogrel, ambos por 12 meses). Para los pacientes hemofílicos es mejor el stent de metal, para el que se recomienda solo cuatro semanas de tratamiento antiplaquetario doble con aspirina y clopidogrel. El doble tratamiento antiplaquetario requiere mantener concentraciones de actividad del factor deficiente arriba de 30 U/dL durante el tiempo que dure el tratamiento.^{13, 14}
- Si no es posible el intervencionismo coronario y el paciente hemofílico requiere trombolisis (a pesar del alto riesgo de sangrado) se recomienda tratamiento de reposición del factor deficiente para tener una actividad entre 80 y 100 U/dL durante y hasta 48 h después del tratamiento trombolítico.^{13, 14, 16}

La cirugía de revascularización coronaria y otras cirugías de corazón también se han realizado con éxito en pacientes hemofílicos. Para llevar a un paciente hemofílico a una cirugía de revascularización coronaria se recomienda mantener las concentraciones de actividad del factor deficiente entre 80 y 100 U/dL, durante y después de la cirugía, incluso durante 7 a 14 días, hasta que se retiren los puntos de sutura de la herida y todos los drenajes.²¹

Debe tenerse especial cuidado en la administración de los concentrados de factores de la coagulación, porque los picos en la actividad del factor VIII o IX que resultan de la administración en bolo de concentrados de factores de la coagulación pueden agravar u ocasionar trombosis.²² Se recomienda administrar los concentrados de factores de la coagulación en infusión lenta de al menos 20 minutos o considerar la administración mediante infusión continua intravenosa para mantener concentraciones estables de factor VIII o IX. Los factores de la coagulación son estables en infusiones preparadas hasta para 24 h. Para usar la infusión intravenosa de factor VIII o IX se administra la dosis de impregnación en la forma habitual de bolo IV

(40 U/kg de factor VIII o 80 U/kg en el caso de factor IX), y después otra dosis equivalente se prepara en 500 mL de solución fisiológica o glucosada al 5% más 500-1000 U de heparina no fraccionada y se administra para 24 h. Casi siempre la velocidad de la infusión va de 1 a 3 U/kg/h y, por lo general, la infusión de 2 U/Kg/h mantienen la actividad en 50 U/dL, mientras que la infusión de 3 U/kg/h la mantienen en 80 U/dL, pero esto es muy variable, por lo que debe monitorearse a diario la actividad para conservarla en los límites deseados. La administración de factor de la coagulación VIII o IX mediante infusión IV representa una buena alternativa en situaciones donde se requiere conservar una actividad constante durante varios días (por ejemplo en cirugías), además de que representa un ahorro de al menos 30% en la cantidad de factor utilizado.^{23, 24}

Fibrilación auricular

En la fibrilación auricular no valvular se recomienda adaptar el tratamiento al riesgo de embolismo sistémico o evento vascular cerebral isquémico (de acuerdo con el *score* CHADS₂ usado en pacientes no hemofílicos)²⁵ y a la severidad de la hemofilia.^{13, 15, 16} En principio, los anticoagulantes orales antagonistas de la vitamina K (AO AVK), como warfarina o acenocumarina, sólo pueden indicarse a pacientes con actividad de factor VIII o IX mayor a 30 U/dL; es decir, pacientes en tratamiento antihemofílico profiláctico permanente. De lo contrario, el riesgo de sangrado es excesivo. Como alternativa está el tratamiento con aspirina que, si bien en los pacientes no hemofílicos no aporta una protección total, su consumo por parte del paciente hemofílico tiene menor riesgo de sangrado que los AO AVK. Las dosis bajas de aspirina pueden indicarse en pacientes con más de 5 U/dL de actividad del factor deficiente. Los pacientes con hemofilia moderada o severa deberán recibir profilaxis con el factor de la coagulación deficiente para tener actividad mayor de 5 U/dL y poder recibir aspirina. Las posibilidades son las siguientes:

- Los pacientes con actividad de factor VIII o IX de 30 U/dL o más pueden tratarse con AO AVK o, bien, aspirina, dependiendo de su riesgo evaluado mediante el *score* CHADS₂ de la misma forma que se hace en los pacientes no hemofílicos.
- Los pacientes con hemofilia leve (5 a 30 U/dL de actividad) pueden tratarse con aspirina.

- Los pacientes con hemofilia moderada (1 a 5 U/dL) deben evaluarse con el *score* CHADS₂, si tiene alto riesgo embólico (≥ 2 puntos) puede tratarse con aspirina, si su riesgo es bajo (< 2 puntos) no requieren tratamiento antitrombótico.
- Los pacientes con hemofilia severa (< 1 U/dL) no pueden recibir ningún tratamiento antitrombótico a menos que estén en un programa de profilaxis con el factor deficiente, si es así, deben ser tratados de la misma forma que quienes padecen hemofilia moderada.

En caso de requerir cardioversión por FA, si la arritmia tiene una evolución menor a 48 h, no se requiere tratamiento antitrombótico alguno antes, durante o después de la cardioversión eléctrica. Si la arritmia tiene más de 48 h de evolución o no se conoce la duración, deberá realizarse un ecocardiograma transesofágico para descartar trombos intracavitarios (si no los hay, se podrá evitar las cuatro semanas de anticoagulación con AO AVK que en los pacientes sin hemofilia ordinariamente se dan previos a la cardioversión). La cardioversión se realiza manteniendo la actividad del factor de la coagulación deficiente entre 80 y 100 U/dL y con heparina convencional o heparinas de bajo peso molecular (HBPM) a dosis terapéuticas durante cinco días después de los cuales debe mantenerse un tratamiento con AO AVK (que exige mantener concentraciones de al menos 30 U/dL la actividad del factor deficiente) durante cuatro semanas para evitar embolismos tardíos. A largo plazo, el tratamiento se establece de acuerdo con la severidad de la hemofilia y el riesgo de embolismo sistémico.^{13, 15}

Valvulopatías

Si se requiere aspirina o AO AVK a largo plazo deben seguirse las siguientes recomendaciones:^{13, 15, 16}

- Para aspirina en dosis bajas (100 mg/día) es necesario mantener en ≥ 5 U/dL la actividad del factor deficiente. En el paciente con hemofilia severa se requerirá un programa de profilaxis (25-40 U/kg/3-4 por semana de factor VIII o 25-50 U/kg/2-3 por semana de factor IX) para mantener esta meta.
- Para AO AVK (warfarina o acenocumarina) es necesario mantener en ≥ 30 U/dL la actividad del factor deficiente mediante profilaxis (50 U/kg/3-4 por semana de factor VIII o 60-70 U/kg/2-3 por semana de factor IX).

En las cirugías de remplazo valvular deben preferirse las válvulas biológicas con la finalidad de evitar la anticoagulación oral a largo plazo, pero también podrían usarse válvulas mecánicas y anticoagulación a largo plazo con warfarina, manteniendo al paciente en profilaxis.

Antes de la cirugía, la actividad del factor de la coagulación deficiente debe llevarse hasta 80-100 U/dL y mantenerse así hasta por 10 días después de la cirugía. Después de la cirugía, cuando el sangrado se ha controlado se inicia la administración de HBPM o heparina no fraccionada a dosis terapéuticas durante el tiempo que la actividad del factor esté por arriba de 80 U/dL. Después de ese tiempo, una válvula biológica requerirá tres meses de tratamiento con anticoagulantes orales antagonistas de la vitamina K y una válvula artificial requerirá AO AVK en forma indefinida con la profilaxis ya señalada.^{26, 27}

Tromboembolismo venoso

La trombosis venosa profunda también se ha descrito en asociación con hemofilia, sobre todo cuando se administran grandes dosis de concentrados de factores de la coagulación previo a procedimientos quirúrgicos.²⁸ Los cirujanos tienden a pensar que los pacientes con coagulopatías congénitas están protegidos contra la trombosis venosa, pero esta suposición no está fundamentada.²⁹ Se carece de información al respecto; sin embargo, algunos autores recomiendan que en cirugías de alto riesgo tromboembólico (como las cirugías por cáncer y la cirugía ortopédica) los pacientes hemofílicos reciban tromboprofilaxis con heparina de bajo peso molecular (por ejemplo enoxaparina 40 mg SC diarios, con inicio a las 6 a 12 h después de la cirugía) una vez que también ha iniciado la reposición del factor de la coagulación deficiente. La duración de la tromboprofilaxis no debe ser menor a cuatro semanas en estos tipos de cirugía de alto riesgo. Además, debe complementarse con tromboprofilaxis mecánica (dispositivos de compresión neumática, medias de compresión elástica, etc.) y deambulación precoz.¹³

Insuficiencia renal crónica

Los pacientes con hemofilia tienen hasta 50 veces más riesgo de enfermedad renal.³⁰ En estudios de imagen, los pacientes con hemofilia tienen, con frecuencia, anomalías obstructivas en las vías urinarias altas, esto aparentemente como secuela de sangrados.^{31, 32} Los antifibrinolíticos, como el ácido épsilon aminocaproico

o el ácido tranexámico, se asocian con la formación de coágulos en los uréteres y en la vejiga, además de que pueden ser directamente nefrotóxicos al causar necrosis tubular aguda.³³ La uropatía obstructiva crónica por sangrados recurrentes puede llevar a deterioro de la función renal. Hace poco se reportó que los pacientes con hemofilia tienen daño renal crónico asociado con hipertensión arterial y nefropatía por VIH. Para evitar que el paciente hemofílico llegue a la insuficiencia renal crónica deben tratarse los factores de riesgo que se identifiquen, como la hipertensión arterial, la dislipidemia, la hematuria, la litiasis, etc., y evitar al máximo los fármacos con potencial nefrotóxico. La función renal debe vigilarse mediante la creatinina sérica y la proteinuria.³⁴

En cuanto al tratamiento de sustitución de la función renal, la diálisis peritoneal y la hemodiálisis han sido exitosas en pacientes hemofílicos y existen recomendaciones por parte de algunos autores. Para la colocación del catéter de Tenckhoff, el catéter de Mahurkar o la colocación de la fistula AV, debe aplicarse el factor deficiente y llevar la actividad de coagulación al 80 a 100 U/dL durante 48 a 72 h.³⁵⁻³⁸

En general, se prefiere la diálisis peritoneal porque no se requiere heparina ni aplicar factor antes de la sesión de diálisis; en cambio, en la hemodiálisis, debido al riesgo de la formación de trombos en el sistema de circulación extracorporal, se requiere heparina para evitar el riesgo de sangrado por el catéter Mahurkar o la fistula AV, es necesario aplicar, previo a la sesión, el factor anticoagulante deficiente.³⁵ La diálisis peritoneal no es apropiada en pacientes hemofílicos con hepatopatía por VHC (debido a la formación de ascitis) ni en pacientes con VIH (por el riesgo alto de infecciones).³⁸

Con la hemodiálisis, la mayor parte de los centros usan una combinación de heparina y la administración del factor de la coagulación deficiente.³⁸ No hay un acuerdo en la recomendación del nivel de actividad de la coagulación óptimo para llevar a cabo la hemodiálisis. Algunos autores recomiendan llevar la actividad a 30 U/dL y no usar heparina; otros, en cambio, recomiendan llevar la actividad a 80 U/dL y usar heparina. Casi siempre es suficiente una dosis de factor antes de la sesión de hemodiálisis porque la depuración de los factores de la coagulación no se altera por la hemodiálisis.^{13, 39}

El trasplante renal también se ha efectuado en forma exitosa en centros especializados.^{39, 40}

Obesidad

Al igual que en la población general de los países industrializados, la prevalencia de obesidad entre los pacientes con hemofilia va en aumento.⁴¹ En un estudio holandés se encontró que la prevalencia de sobrepeso (IMC entre 25 y 30 kg/m²) en pacientes hemofílicos era de 35% en el 2001, y que diez años atrás era de 27%. La misma tendencia se encontró con la obesidad (IMC mayor de 30 kg/m²) que para el año 2001 reportó una prevalencia de 8%, cuando diez años antes se situaba en 4%.⁴² Un estudio retrospectivo reciente encontró una prevalencia de obesidad de 19.6% entre hemofílicos adultos mayores de 35 años.³ La obesidad y el sobrepeso constituyen un problema para los pacientes hemofílicos en el sentido de ocasionar sobrecarga mecánica a las articulaciones y agravar la artropatía hemofílica.⁴³ Los pacientes hemofílicos con artropatía hemofílica limitan su actividad física y esto los conduce a incrementar su peso corporal. Es importante que los pacientes hemofílicos cuiden su peso mediante un programa de ejercicio físico adecuado y, en ocasiones, un programa de dieta.⁴⁴

Diabetes mellitus

La prevalencia de diabetes mellitus entre pacientes con hemofilia es la misma que la de la población general, aproximadamente 8 a 12%.^{3, 45} Los pacientes hemofílicos con diabetes mellitus deben ser tratados con los mismos estándares de los pacientes no hemofílicos y, en caso de requerir insulina, ésta puede administrarse vía SC sin riesgo de sangrados.

Dislipidemia

La prevalencia de dislipidemia es muy variada en los estudios retrospectivos realizados en pacientes con hemofilia y van de 12 a 26%.^{3, 10} Esto se debe a las diferentes definiciones consideradas (uso de hipolipemiantes, concentraciones de colesterol, concentraciones de triglicéridos, distintos valores de corte, etc.). Los pacientes con dislipidemia y hemofilia deben tratarse con los mismos fármacos hipolipemiantes que el resto de la población.

Osteoporosis

Existe una relación directa entre hemofilia (con artropatía hemofílica) y osteoporosis. Los pacientes con artropatía hemofílica tienen movilidad disminuida y esto les ocasiona pérdida ósea. La prevalencia de osteopenia en el estudio

de Wallny y colaboradores se encontró en 43.5% y la prevalencia de osteoporosis fue de 25%.⁴⁶ Para prevenir este problema, es recomendable que los pacientes hemofílicos tengan rutinas de actividad física y ejercicio adecuadas a su daño articular y que reciban suplementos de calcio y vitamina D. La práctica de profilaxis primaria con el factor de la coagulación deficiente iniciada antes de los 2 años de edad contribuye a mantener la masa ósea y a evitar la osteoporosis cuando el paciente llega a la edad adulta.⁴⁷

Cáncer

La hemofilia no predispone, por sí misma, a neoplasias malignas; sin embargo, las neoplasias figuran entre las primeras causas de muerte en los pacientes con hemofilia.^{30, 48} Esto quizá se deba a que las manifestaciones del cáncer (sangrado digestivo, hematuria, etc.) se confunden con las manifestaciones de la hemofilia y el diagnóstico de la neoplasia se retrasa. Sólo el cáncer hepatocelular es más prevalente en hemofílicos infectados con el VHC, mientras que el linfoma no Hodgkin y el sarcoma de Kaposi son más prevalentes entre los hemofílicos infectados con VIH.^{49, 50} Al igual que la población general, los hombres hemofílicos pueden padecer cáncer de próstata al avanzar la edad.

La hemofilia no es una contraindicación para que se realicen procedimientos diagnósticos y terapéuticos necesarios para enfrentar una neoplasia maligna, sólo se requiere la reposición adecuada del factor de la coagulación deficiente de acuerdo con la situación clínica:

- Para una biopsia, endoscopia, colonoscopia, broncoscopia, gasometría arterial, etc., debe infundirse el factor deficiente para alcanzar una concentración plasmática de 50 U/dL (25 U/kg de factor VIII o 50 U/kg de factor IX), inmediatamente antes de realizar el procedimiento. Dependiendo del caso, podrá mantenerse o no este nivel de actividad durante 1 a 3 días más (15 U/kg/12 h de factor VIII o 20 U/kg/día de factor IX).
- En caso de cirugía mayor por cáncer, inmediatamente antes del procedimiento (o de la intubación, en caso de anestesia general) debe administrarse el factor de la coagulación deficiente para alcanzar una actividad de 80 a 100 U/dL (40 U/kg de factor VIII o 80 U/kg en el caso de factor IX, seguido de 20 U/kg/12 h de factor VIII o 30 U/kg/día en el caso del factor IX). En el postoperatorio inmediato y hasta por 1 a 3 días deben mantenerse concentraciones de 80

a 100 U/dL, dependiendo del caso y de la evolución postoperatoria. En estos casos quizá sea preferible una infusión continua del factor de la coagulación deficiente. Los niveles de actividad deben vigilarse al menos una vez al día. Los niveles superiores a 50 U/dL deben mantenerse durante al menos 5 a 7 días en caso de cirugías menores o incluso hasta 10 a 14 días tratándose de cirugías mayores.

- El paciente hemofílico que requiere cirugía mayor por cáncer debe recibir, además de la reposición del factor deficiente, profilaxis antitrombótica con heparina de bajo peso molecular durante al menos cuatro semanas.
- Por lo que se refiere al tratamiento antineoplásico, no existen recomendaciones, porque los pacientes hemofílicos siempre son excluidos de los estudios clínicos controlados; sin embargo, en general, los tratamientos de quimioterapia y radioterapia deben ser los mismos que para los pacientes no hemofílicos, vigilando estrechamente el nadir en la cuenta de plaquetas durante los periodos de mielo supresión postquimioterapia para evitar sangrados por trombocitopenia. En caso de trombocitopenia severa (<30 mil/ μ L) se recomienda iniciar profilaxis con el factor deficiente (10 U/kg/día de factor VIII o 20 U/kg cada tercer día en el caso del factor IX) durante el tiempo que dure la trombocitopenia severa y valorar las transfusiones de plaquetas.¹³ Se han reportado, incluso, trasplantes de progenitores hematopoyéticos en pacientes hemofílicos con linfoma, efectuados con éxito.⁵¹

Insuficiencia hepática crónica

La principal causa de insuficiencia hepática crónica en los pacientes con hemofilia es la hepatitis C. El VHC se adquiere a través de plasma, crioprecipitados o concentrados de factores de la coagulación derivados de plasma (como los que existían hace 25 años, sin técnicas de inactivación viral). Entre 20 y 30% de estos pacientes llegan a padecer cirrosis después de 20-30 años de infección. De los pacientes hemofílicos con cirrosis, 10% resulta con insuficiencia hepática crónica terminal. Cuando un paciente hemofílico tiene, además del VHC, VIH, el ritmo de evolución a cirrosis e insuficiencia hepática crónica terminal se incrementa entre 4 y 8 veces.⁵² Cuando el paciente con VHC evoluciona a cirrosis, tiene un riesgo de 3-6% por año de padecer un hepatocarcinoma.⁵³

Se recomienda que los pacientes hemofílicos con VHC tengan vigilancia periódica de la función hepática. Aunque la biopsia hepática permanece como el patrón de referencia para valorar el daño hepático y el riesgo de evolución a cirrosis y enfermedad hepática terminal, en la actualidad se dispone de técnicas no invasivas de imagen (como el FibroScan) y biomarcadores séricos (como el FibroTest) que permiten realizar esta valoración de forma no invasiva (con una sensibilidad del 85%). Cuando la biopsia hepática es indispensable puede hacerse en forma segura por vía transyugular (en lugar de la vía percutánea), previa administración de factor de coagulación deficiente para llevar al paciente a una actividad de 80-100 U/dL. Cada seis meses deben realizarse un ultrasonido o determinación de alfafetoproteína sérica, o ambas, para vigilar la aparición de hepatocarcinoma.⁵⁴

El tratamiento de la infección por virus de la hepatitis C debe ser el mismo que para los enfermos no hemofílicos, con interferón alfa 2a pegilado subcutáneo, semanal y ribavirina oral diaria.⁵⁵ La duración y la efectividad de este tratamiento contra el VHC depende del genotipo del virus.⁵⁴

CONCLUSIÓN

Como resultado de mejores tratamientos para pacientes con hemofilia, su supervivencia se ha incrementado a tal punto que ahora llegan a padecer enfermedades de tipo crónico degenerativo asociadas con la edad. Esto plantea nuevos retos al equipo médico encargado de su cuidado porque no existen datos específicos de tratamiento para estas comorbilidades. Se requiere más investigación clínica que permita definir mejores estrategias. En general, las enfermedades crónico-degenerativas asociadas con la edad en pacientes hemofílicos deben tratarse de la misma forma que a los pacientes sin esta enfermedad, con ajustes derivados de la administración del factor deficiente de acuerdo con la situación clínica y el riesgo de sangrado a que exponen los diversos tratamientos.

REFERENCIAS

- Rosendaal FR, Briet E, Stibbe J, van Herpen G, Leuven JA, et al. Haemophilia protects against ischaemic heart disease: a study of risk factors. *Br J Haematol* 1990;75(4):525-530.
- Dolan G, Hermans C, Klamroth R, Madhok R, Schutgens RE, Spengler U. Challenges and controversies in haemophilia care in adulthood. *Haemophilia* 2009;15(Suppl 1):20-27.
- Lim MY, Pruthi RK. Cardiovascular disease risk factors: prevalence and management in adult hemophilia patients. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2011;22(5):402-406.
- Stieltjes N, Calvez T, Demiguel V, Torchet MF, Briquel ME, et al. Intracranial haemorrhages in French haemophilia patients (1991-2001): clinical presentation, management and prognosis factors for death. *Haemophilia* 2005;11(5):452-458.
- Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, Cifkova R, Fagard R, et al. 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2007;28(12):1462-1536.
- Sramek A, Kriek M, Rosendaal FR. Decreased mortality of ischaemic heart disease among carriers of haemophilia. *Lancet* 2003;362(9381):351-354.
- Triemstra M, Rosendaal FR, Smit C, Van der Ploeg HM, Briet E. Mortality in patients with hemophilia. Changes in a Dutch population from 1986 to 1992 and 1973 to 1986. *Ann Intern Med* 1995;123(11): 823-827.
- Kulkarni R, Soucie JM, Evatt BL. Prevalence and risk factors for heart disease among males with hemophilia. *Am J Hematol* 2005;79(1):36-42.
- Plug I, Van Der Bom JG, Peters M, Mauser-Bunschoten EP, De Goede-Bolder A, et al. Mortality and causes of death in patients with hemophilia, 1992-2001: a prospective cohort study. *J Thromb Haemost* 2006; 4(3):510-516.
- Sharathkumar AA, Soucie JM, Trawinski B, Greist A, Shapiro AD. Prevalence and risk factors of cardiovascular disease (CVD) events among patients with haemophilia: experience of a single haemophilia treatment centre in the United States (US). *Haemophilia* 2011;17(4):597-604.
- Sramek A, Reiber JH, Gerrits WB, Rosendaal FR. Decreased coagulability has no clinically relevant effect on atherogenesis: observations in individuals with a hereditary bleeding tendency. *Circulation* 2001;104(7):762-767.
- Foley CJ, Nichols L, Jeong K, Moore CG, Ragni MV. Coronary atherosclerosis and cardiovascular mortality in hemophilia. *J Thromb Haemost* 2010;8(1):208-211.
- Mannucci PM, Schutgens RE, Santagostino E, Mauser-Bunschoten EP. How I treat age-related morbidities in elderly persons with hemophilia. *Blood* 2009;114(26):5256-5263.
- Schutgens RE, Tuinenburg A, Rosendaal G, Guyomi SH, Mauser-Bunschoten EP. Treatment of ischaemic heart disease in haemophilia patients: an institutional guideline. *Haemophilia* 2009;15(4):952-958.
- Mannucci PM, Mauser-Bunschoten EP. Cardiovascular disease in haemophilia patients: a contemporary issue. *Haemophilia* 2010;16 Suppl 3:58-66.
- Coppola A, Tagliaferri A, Franchini M. The management of cardiovascular diseases in patients with hemophilia. *Semin Thromb Hemost* 2010;36(1):91-102.
- Khorashadi S, Hasson NK, Cheung RC. Incidence of statin hepatotoxicity in patients with hepatitis C. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006;4(7):902-907; quiz 806.

18. Tuinenburg A, Mauser-Bunschoten EP, Verhaar MC, Biesma DH, Schutgens RE. Cardiovascular disease in patients with hemophilia. *J Thromb Haemost* 2009;7(2):247-254.
19. Bovenzi F, De Luca L, Signore N, Fusco F, de Luca I. Abciximab for the treatment of an acute thrombotic coronary occlusion during stent implantation in a patient with severe hemophilia B. *Ital Heart J* 2003;4(10):728-730.
20. Mafri A, Baudo F. Hemophilia and percutaneous coronary interventions. *Ital Heart J* 2003; 4(10): 731-733.
21. Stine KC, Becton DL. Use of factor VIII replacement during open heart surgery in a patient with haemophilia A. *Haemophilia* 2006;12(4):435-436.
22. Girolami A, Ruzzon E, Fabris F, Varvarikis C, Sartori R, Girolami B. Myocardial infarction and other arterial occlusions in hemophilia A patients. A cardiological evaluation of all 42 cases reported in the literature. *Acta Haematol* 2006;116(2):120-125.
23. Batorova A, Martinowitz U. Continuous infusion of coagulation factors: current opinion. *Curr Opin Hematol* 2006;13(5):308-315.
24. Daniele F, Rossi V, Santoro C. Effective management of intracranial haemorrhage with continuous infusion of highly purified von Willebrand factor/factor VIII complex concentrate in an adult with severe haemophilia A. *Blood Transfus* 2011;9(4):472-474.
25. Singer DE, Albers GW, Dalen JE, Fang MC, Go AS, et al. Antithrombotic therapy in atrial fibrillation: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th ed). *Chest* 2008; 133(6 Suppl):546S-592S.
26. Tang M, Wierup P, Terp K, Ingerslev J, Sorensen B. Cardiac surgery in patients with haemophilia. *Haemophilia* 2009;15(1):101-107.
27. Vander Woude JC, Milam JD, Walker WE, Houchin DP, Weiland AP, Cooley DA. Cardiovascular surgery in patients with congenital plasma coagulopathies. *Ann Thorac Surg* 1988;46(3):283-288.
28. Ritchie B, Woodman RC, Poon MC. Deep venous thrombosis in hemophilia A. *Am J Med* 1992;93(6): 699-700.
29. Mannucci PM. Venous thromboembolism in von Willebrand disease. *Thromb Haemost* 2002;88(3):378-379.
30. Soucie JM, Nuss R, Evatt B, Abdelhak A, Cowan L, et al. Mortality among males with hemophilia: relations with source of medical care. The Hemophilia Surveillance System Project Investigators. *Blood* 2000;96(2):437-442.
31. Beck P, Evans KT. Renal abnormalities in patients with haemophilia and Christmas disease. *Clin Radiol* 1972;23(3):349-354.
32. Benedik-Dolnicar M, Benedik M. Haematuria in patients with haemophilia and its influence on renal function and proteinuria. *Haemophilia* 2007;13(5):489-492.
33. Odabas AR, Cetinkaya R, Selcuk Y, Kaya H, Coskun U. Tranexamic-acid-induced acute renal cortical necrosis in a patient with haemophilia A. *Nephrol Dial Transplant* 2001;16(1):189-190.
34. Kulkarni R, Soucie JM, Evatt B. Renal disease among males with haemophilia. *Haemophilia* 2003;9(6): 703-710.
35. Fujii T, Takata N, Saito S, Naito T, Kimura A. Management of haemostasis during haemodialysis in a patient with haemophilia B. *Haemophilia* 2008;14(5):1135-1137.
36. Bajo MA, del Peso G, Jimenez V, Aguilera A, Villar A, Jimenez C, et al. Peritoneal dialysis is the therapy of choice for end-stage renal disease patients with hereditary clotting disorders. *Adv Perit Dial* 2000;16:170-173.
37. Solak Y, Turkmen K, Atalay H, Turk S. Successful peritoneal dialysis in a hemophilia A patient with factor VIII inhibitor. *Perit Dial Int* 2010;30(1):114-116.
38. Lambing A, Kuriakose P, Lanzon J, Kachalsky E. Dialysis in the haemophilia patient: a practical approach to care. *Haemophilia* 2009;15(1):33-42.
39. Gomperts ED, Malekzadeh MH, Fine RN. Dialysis and renal transplant in a hemophiliac. *Thromb Haemost* 1981; 46(3):626-628.
40. El Bakkouri J, Mamdouh A, Faez S, Medkouri G, Ramdani B, Benchemsi N. [Kidney transplantation in a patient with haemophilia A]. *Transfus Clin Biol* 2009;16(5-6):471-473.
41. Majumdar S, Morris A, Gordon C, Kermode JC, Forsythe A, Herrington B et al. Alarming high prevalence of obesity in haemophilia in the state of Mississippi. *Haemophilia* 2010;16(3):455-459.
42. Hofstede FG, Fijnvandraat K, Plug I, Kamphuisen PW, Rosendaal FR, Peters M. Obesity: a new disaster for haemophilic patients? A nationwide survey. *Haemophilia* 2008; 14(5): 1035-1038.
43. Soucie JM, Cianfrini C, Janco RL, Kulkarni R, Hambleton J, Evatt B, et al. Joint range-of-motion limitations among young males with hemophilia: prevalence and risk factors. *Blood* 2004;103(7):2467-2473.
44. Douma-van Riet DC, Engelbert RH, van Genderen FR, Ter Horst-De Ronde MT, de Goede-Bolder A, Hartman A. Physical fitness in children with haemophilia and the effect of overweight. *Haemophilia* 2009; 15(2):519-527.
45. Miesbach W, Alesci S, Krekeler S, Seifried E. Comorbidities and bleeding pattern in elderly haemophilia A patients. *Haemophilia* 2009;15(4):894-899.
46. Wallny TA, Scholz DT, Oldenburg J, Nicolay C, Ezziddin S, Pennekamp PH, et al. Osteoporosis in haemophilia - an underestimated comorbidity? *Haemophilia* 2007;13(1):79-84.
47. Khawaji M, Astermark J, Akesson K, Berntorp E. Physical activity for prevention of osteoporosis in patients with severe haemophilia on long-term prophylaxis. *Haemophilia* 2010;16(3):495-501.
48. Franchini M, Favaloro EJ, Lippi G. Hemophilia, cancer and cardiovascular disease. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2010;21(1):1-2.
49. Darby SC, Ewart DW, Giangrande PL, Spooner RJ, Rizza CR, et al. Mortality from liver cancer and liver disease in haemophilic men and boys in UK given blood products contaminated with hepatitis C. UK Haemophilia Centre Directors' Organisation. *Lancet* 1997; 350(9089): 1425-1431.
50. Ragni MV, Belle SH, Jaffe RA, Duerstein SL, Bass DC, McMillan CW et al. Acquired immunodeficiency syndrome-associated non-Hodgkin's lymphomas and other malignancies in patients with hemophilia. *Blood* 1993; 81(7): 1889-1897.
51. Rejto L, Schlammadinger A, Ilonczai P, Tornai I, Batar P, Remenyi G, et al. Treatment of mantle cell lymphoma with autologous stem-cell transplantation in a patient with severe congenital haemophilia-A and chronic (B and C virus) hepatitis. *Haemophilia* 2010;16(4):706-707.

52. Ragni MV, Belle SH. Impact of human immunodeficiency virus infection on progression to end-stage liver disease in individuals with hemophilia and hepatitis C virus infection. *J Infect Dis* 2001;183(7): 1112-1115.
53. Lok AS, Seeff LB, Morgan TR, di Bisceglie AM, Sterling RK, Curto TM et al. Incidence of hepatocellular carcinoma and associated risk factors in hepatitis C-related advanced liver disease. *Gastroenterology* 2009;136(1):138-148.
54. Meijer K, Haagsma EB. HCV-related liver cancer in people with haemophilia. *Haemophilia* 2011.
55. Zhang RF, Sun HQ, Huang Q, Wang JR, Zhang XX, Liu XN et al. Efficacy and safety of pegylated interferon alpha-2a therapy for chronic hepatitis C in HIV-infected patients with haemophilia. *Haemophilia* 2010; 16(3): 502-7.

Tromboscopia calibrada automatizada en el estudio de los trastornos de la hemostasia

H Coenraad Hemker,* Ana Rebeca Jaloma Cruz**

RESUMEN

Por sus múltiples funciones, la trombina es la molécula "clave" del mecanismo hemostático que incluye actividades pro y anticoagulantes y efectos pro-inflamatorios. La generación de trombina es una prueba de la capacidad hemostática de la sangre como órgano aislado (el plasma). A diferencia de los tiempos de coagulación (TP, TTPa, TCST), también detecta la hiperfunción o tendencia trombótica, clínicamente mucho más relevante que la tendencia hemorrágica. La capacidad del plasma para generar trombina se refleja en la curva de generación de trombina (trombograma) y particularmente en el potencial de trombina endógeno (PTE), que corresponde al área bajo la curva de generación de trombina y medida directa de su "trabajo enzimático". El ensayo actualmente disponible, la trombografía calibrada automatizada (CAT), permite una prueba rutinaria cuantitativamente correcta (imprecisión 2.5 - 4%) de la medición de la curva de generación de trombina a bajo costo y alto rendimiento. Las aplicaciones alternativas son semicuantitativas o requieren de inhibidores de la polimerización de la fibrina con fuerte influencia en la generación normal de trombina.

El monitoreo del trombograma permite: *i)* detectar una trombosis en curso; *ii)* detectar riesgo incrementado de trombosis; *iii)* monitorear el tratamiento antitrombótico; *iv)* detectar trastornos hemorrágicos y monitorear su profilaxis y terapia. A pesar de que las trombosis arteriales y venosas muestran diferencias importantes, la generación de trombina puede cubrir todas estas indicaciones. Especialmente cuando el ensayo se realiza no solamente en plasma pobre en plaquetas, sino con plasma rico en plaquetas o sangre total, que es una técnica en desarrollo.

Palabras clave: ensayo de generación de trombina, trombograma, trombografía calibrada automatizada (CAT), ensayo global de la hemostasia, potencial de trombina endógeno (PTE), trastornos hemorrágicos, trombosis, trastornos plaquetarios congénitos, monitoreo de tratamiento de trastornos de coagulación.

ABSTRACT

Thrombin is the "key" enzyme of the haemostatic mechanism with many functions, such as pro- and anticoagulant activities and pro-inflammatory effects. Thrombin generation analysis therefore is a physiological function test of the haemostatic capacity of the isolated organ blood (plasma). Unlike clotting times (PT, aPTT, WBCT) it is able to detect hyper-function, i.e. a tendency to thrombosis, which is clinically much more relevant than bleeding tendency is. The capacity of plasma to generate thrombin is reflected in the thrombin generation curve (Thrombogram) and notably in the endogenous thrombin potential (ETP), which is the area under the thrombin generation curve and is a direct measure of the amount of "enzymatic work" that thrombin can do. The currently available thrombin generation assay, Calibrated Automated Thrombogram (CAT), allows routine quantitatively correct (imprecision 2.5 - 4%) measurement of the thrombin generation curve at low cost and high throughput. Alternative devices are semi-quantitative and/or require addition of polymerisation inhibitors of fibrin that strongly influence normal thrombin generation.

Monitoring of the thrombogram allows *i)* to detect ongoing thrombosis; *ii)* to detect increased risk of thrombosis; *iii)* to install and monitor antithrombotic treatment; *iv)* to detect bleeding disorders and monitor their prophylaxis and therapy. Although arterial and venous thrombosis show important differences it seems likely that thrombin generation can cover all these indications. Especially when the test is not only carried out in platelet-poor plasma but also in platelet-rich plasma or whole blood, which is a technique that is being developed.

Key words: Thrombin generation analysis, thrombogram, calibrated automated thrombogram (CAT), haemostasis global assay, endogenous thrombin potential (ETP), bleeding disorders, thrombosis, congenital platelet disorders, therapy monitoring in clotting disorders.

* Synapse BV, University Maastricht, EV Maastricht, Nederland.

** Centro de Investigación Biomédica de Occidente, IMSS, Guadalajara, Jalisco, México.

Correspondencia: Dra. Ana Rebeca Jaloma Cruz. Centro de Investigación Biomédica de Occidente, IMSS. Sierra Mojada 800, colonia Independencia, Guadalajara 44340, Jalisco, México. Correo electrónico: arjaloma@gmail.com

Recibido: enero 2012. Aceptado: febrero 2012.

Este artículo debe citarse como: Coenraad-Hemker H, Jaloma Cruz AR. Tromboscopia calibrada automatizada en el estudio de los trastornos de la hemostasia. Rev Hematol Mex 2012;13(1):25-31.

www.nietoeditores.com.mx

Trombinoscopia

La trombosis y la hemorragia están asociadas a tantos casos de enfermedad y muerte que, como un mecanismo patogénico, la hemostasia debe considerarse de igual importancia que el sistema inmunológico o la regulación de la división celular. Las trombosis y las hemorragias son siempre el resultado de causas locales; es decir, el daño de la pared vascular y la reacción de la sangre expuesta a la superficie trombogénica. Esa reacción varía de persona a persona. En un extremo se encuentran los que tienen tendencia a sangrar --por deficiencia funcional o ausencia de alguno de los factores procoagulantes-- por ejemplo, los pacientes con hemofilia. En el otro extremo están los que son propensos a la trombosis --pacientes con deficiencia de antitrombina-- como un ejemplo franco de deficiencia de los factores anticoagulantes.

La sangre es un tejido de fácil muestreo para investigación en el laboratorio y cabría esperar que una prueba de la función adecuada de su potencial hemostático estuviera disponible. Sin embargo, esto está lejos de ser el caso. Durante más de un siglo los clínicos se han tenido que conformar con las pruebas de tiempos de coagulación, que en sus numerosas y variadas formas de realización, sólo dan una visión parcial e insuficiente del estado de la coagulación de la sangre (plasma). Los tiempos de coagulación son incapaces de reconocer hipercoagulabilidad debido a que difícilmente el tiempo de coagulación puede ser más corto de lo normal. Además, las tendencias hemorrágicas leves no prolongan los tiempos de coagulación más allá de los límites normales o, en el mejor de los casos, producen alargamientos insignificantes. Esto se aplica a todos los tipos de ensayos de tiempos de coagulación. Se emplean diversos protocolos para una amplia variedad de propósitos. Por ejemplo, el tiempo de tromboplastina, mal llamado tiempo de protrombina (TP), es una herramienta adecuada para la monitorización del tratamiento con antagonistas de la vitamina K, pero es inadecuada para demostrar el efecto de las heparinas. Para ello, el tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPa) es el mejor ensayo disponible, pero muy frecuentemente los valores permanecen dentro de los límites normales, aun con un tratamiento de heparina adecuado.^{1,2} El tiempo de hemorragia (TH), con su coeficiente de variación de 37%, es en realidad muy poco útil en la práctica médica.³

Parecería razonable preguntarse si es realmente necesaria una prueba global de la función hemostática, cuando

la investigación moderna es capaz de determinar el nivel plasmático y hasta la misma secuencia génica de todos los factores de coagulación y anticoagulación conocidos.

La medición de todo el espectro, o un conjunto de factores de coagulación, para la definición diagnóstica en pacientes con problemas de coagulación es costoso y tiene un uso clínico limitado porque son muy escasas las instituciones de salud que cuentan con los laboratorios para la realización de pruebas especiales de coagulación, por lo que sería deseable encontrar un abordaje más rápido, efectivo y sensible.

Las deficiencias de los componentes del sistema de la coagulación pueden reconocerse fácilmente aunque eso no indica hasta qué punto está afectado el mecanismo hemostático. El sistema de coagulación es tan complejo que el conocimiento de los niveles de todos sus componentes no permite conocer la funcionalidad de todo el conjunto. Esto se ilustra claramente por el hecho bien conocido en la clínica de la hemofilia: defecto de un solo gen que ocasiona la deficiencia de una sola proteína y, sin embargo, existe una correlación débil entre la concentración del factor deficiente y la gravedad de la tendencia hemorrágica.^{4,5}

Existe, entonces, la clara necesidad de una prueba capaz de evaluar la tendencia a la hemorragia por una parte, y el riesgo de trombosis por la otra. Especialmente es importante en esta última situación, ya que por cada paciente que muere de hemorragia hay cientos que mueren por trombosis.

El trombograma

Un buen candidato para una prueba de función global del sistema hemostático es la curva de generación de trombina (GT) o trombograma (Figura 1). Es una prueba que se desarrolló, como una herramienta de investigación, en el decenio de 1950 y que afortunadamente ha superado el paso del tiempo. La producción de trombina durante la coagulación de la sangre o plasma se medía tomando submuestras a intervalos cortos y midiendo la rapidez con la que éstas coagulaban una solución de fibrinógeno.

Un operador con destreza y buen adiestramiento requería alrededor de una hora-hombre de trabajo por curva,⁶ por lo que no es sorprendente que no se generalizó su uso en el laboratorio de coagulación y se aplicó poco en el diagnóstico clínico. Sin embargo, demostró que era una herramienta valiosa de investigación. Se utilizó para

resolver el modo de acción de las heparinas^{7,8} y ayudó a desentrañar la interacción entre las plaquetas de la sangre y el sistema de la coagulación.⁹ Así, fue evidente que a través del trombograma se podía obtener mucha información que de otra manera no era posible.

Por lo anterior, concluimos que el trombograma podría ser una herramienta valiosa para el diagnóstico clínico y nos dispusimos a encontrar un camino que permitiera usarlo de rutina en el laboratorio hematológico. Después de varios desarrollos intermedios,¹⁰⁻¹³ difíciles de aplicar o insuficientemente precisos, finalmente desarrollamos la “trombinografía calibrada automatizada” (CAT, por sus siglas en inglés).¹⁴ En esta técnica se añade al plasma un sustrato fluorogénico que, al ser escindido por la trombina, libera un producto fluorescente. El objetivo es obtener el curso temporal de la concentración de trombina a partir del curso de la intensidad de la fluorescencia. Esto requiere métodos especiales de cálculo y programas apropiados de adquisición y manipulación de datos.

En su forma más sencilla, el experimento se ejecuta en una microplaca de 96 pocillos, en un fluorómetro comercial equipado con el *software* necesario. Durante el experimento, el trombograma aparece en la pantalla en tiempo real (Figura 2). Pueden realizarse en paralelo 24 experimentos y es posible ejecutar 100 determinaciones por hora. Por lo tanto, la obtención de un trombograma no es más difícil que hacer un electrocardiograma y promete ser clínicamente igual de útil.

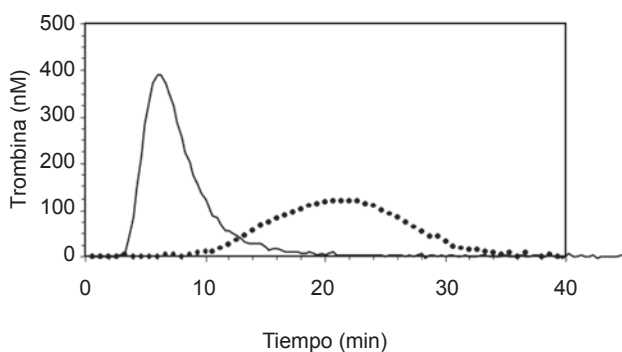


Figura 1. Trombogramas. Línea continua: plasma pobre en plaquetas (PPP) al que se ha añadido factor tisular y fosfolípidos, tiempo de coagulación 3.5 min. Línea punteada: plasma rico en plaquetas (PRP) al que sólo se ha añadido factor tisular; tiempo de coagulación 9.5 min.

La curva de la generación de trombina siempre muestra una fase de latencia, después de la que se inicia una generación de trombina más o menos explosiva. Durante la fase de latencia, un mecanismo relativamente ineficiente produce los primeros vestigios de trombina, que activa ciertos factores de coagulación (V y VIII). Sólo a través de esta retroalimentación positiva es que se puede iniciar la formación “explosiva” de trombina.

De manera sorprendente, los coágulos aparecen en el plasma cuando sólo se ha producido entre 1 y 2% del total de la trombina. Así, la coagulación tiene lugar al final de la fase de latencia y el tiempo de coagulación es una medida de ésta.⁶ Por lo tanto, el tiempo de coagulación mide el mecanismo ineficiente de generación de trombina que ocurre durante la fase de latencia. No es sorprendente, entonces, que el trombograma proporcione información esencialmente diferente a la del tiempo de coagulación.

Debido a que los coágulos aparecen al final del tiempo de latencia, la mayor parte de la trombina en la hemostasia se utiliza en la formación del tapón hemostático o en el trombo. Esta trombina tiene un gran número de funciones en la coagulación de la sangre, activación plaquetaria y fibrinólisis. Por ejemplo, la activación del inhibidor de la fibrinólisis activable por trombina (TAFI), hace que el coágulo sea más resistente a la fibrinólisis. Al estar disminuida la generación de trombina en los pacientes con hemofilia, también está reducida la actividad del TAFI y en consecuencia, hay una inhibición deficiente de la fibrinólisis. Esa es la razón por la cual en pacientes con hemofilia, la hemorragia se reinicia frecuentemente después de haberse detenido durante algún tiempo. La trombina también se difunde en los alrededores y por lo tanto contribuye al crecimiento del tapón hemostático o del trombo; también tiene una serie de acciones diferentes en los tejidos contiguos a la lesión (herida o trombo).

La trombina en plasma se inactiva por acción de las antitrombinas. La velocidad de inactivación es aproximadamente proporcional a la cantidad de trombina. Así, el curso temporal de la trombina en el plasma puede ser comparado con el nivel de agua en un lavabo sin tapón en el que se está vaciando un recipiente. Inicialmente, el nivel sube, pero cuanto más alto sea el nivel mayor es la presión y más rápido se vacía el agua. En un cierto momento, la entrada y la salida son iguales, pero, cuando la entrada disminuye o se detiene, el agua en el lavabo se vacía gradualmente hasta desaparecer.

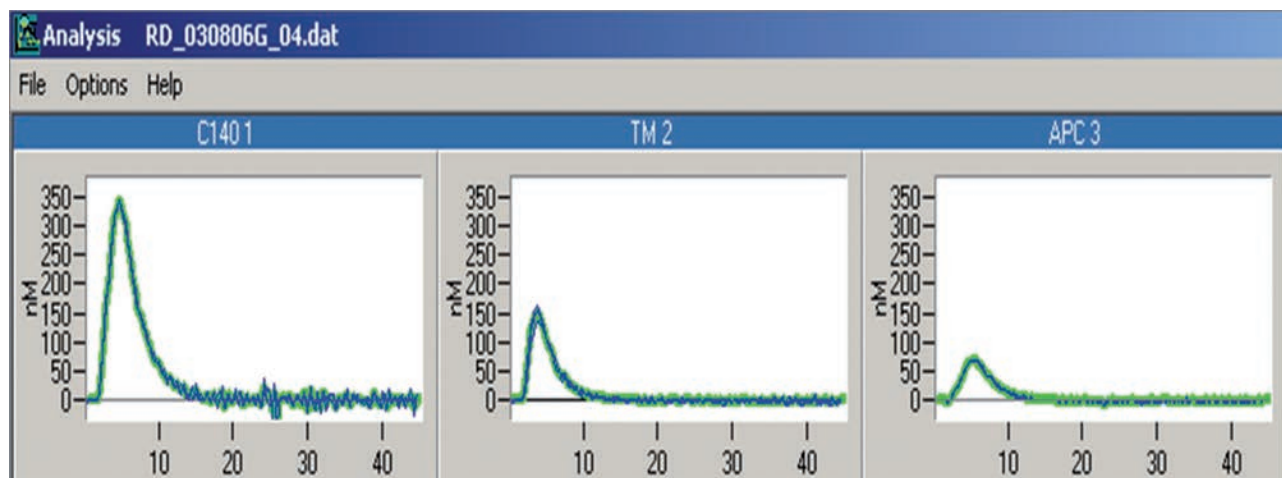


Figura 2. Trombogramas automáticos computarizados. De izquierda a derecha: plasma normal (control, C); plasma normal al que se añadió trombomodulina (TM) y plasma normal al que se le añadió proteína C activada (APC). Experimentos por triplicado, la línea verde representa el promedio. Las proteínas adicionadas sirven para probar la función del sistema fisiológico que modula y limita la generación de trombina.

¿Cuánto “trabajo enzimático” potencial puede realizar la trombina durante su vida útil? Eso depende de su concentración y del tiempo que esté activa. Cien nanomoles de trombina durante dos minutos pueden hacer tanto como doscientos nanomoles durante un minuto. Así que el trabajo que potencialmente puede hacer (si el sustrato no se agota) es proporcional al área bajo la curva de generación de trombina, la cual se ha denominado potencial endógeno de trombina (de sus siglas en inglés, *Endogenous Thrombin Potential*, ETP). Su valor normal es de alrededor de $1 \mu\text{M} \cdot \text{min}$,¹⁴ esto quiere decir que la trombina que se produce durante la coagulación normal puede convertir tanto sustrato (cualquier sustrato) como lo haría $1 \mu\text{M}$ de trombina activa durante 1 minuto.

Durante el proceso de la coagulación sanguínea, la trombina generada no sólo incrementa directamente su propia formación por la activación de los factores V y VIII (retroalimentación positiva), sino que también atenúa indirectamente la conversión de protrombina, por su unión a la trombomodulina (TM) con lo cual, puede convertir a la proteína C (una proenzima) a su forma activa, PCa, e inhibir a los factores Va y VIIIa (retroalimentación negativa). Cuando el mecanismo inhibitorio se altera, ya sea por causas congénitas (por ejemplo, en el caso de la mutación del factor V_{Leiden}¹⁵) o adquiridas (como por ejemplo, en la anticoncepción oral¹⁶), se desarrolla un estado protrombótico. Por esa razón, medir la generación de trombina en presencia de TM es una excelente manera de detectar ciertos estados protrombóticos.

La generación de trombina en plasma rico en plaquetas (PRP) se ve claramente diferente de la de plasma pobre en plaquetas (PPP) (Figura 1): el tiempo de latencia es más largo y la curva se desarrolla a un ritmo más lento. De hecho, en el plasma libre de plaquetas, no se observa coagulación a menos que se agreguen fosfolípidos procoagulantes. En el plasma rico en plaquetas estos fosfolípidos no son añadidos inicialmente, sólo aparecen cuando las plaquetas se activan, lo que requiere de un cierto tiempo. Las plaquetas son activadas por los primeros vestigios de la trombina, así como también por la fibrina formada. La fibrina por lo tanto, no es un producto final inerte, sino que por sí misma favorece la activación plaquetaria. En enfermedades congénitas como la trombastenia de Glanzmann y el síndrome de Bernard-Soulier se observa una clara disminución de la generación de trombina.¹⁷ Todos los inhibidores de plaquetas con propiedades antitrombóticas, conocidos como antiagregantes, inhiben la generación de trombina en el plasma rico en plaquetas, lo que subraya la estrecha relación entre las plaquetas y la coagulación.

El ensayo de generación de trombina tiene una imprecisión de 2.5 - 4%. La variabilidad individual (inter-diaria) en sujetos normales es de 5%. La variabilidad dentro de la población es bastante grande: ~16%.¹⁴ Es muy probable que el riesgo trombótico sea mayor en individuos sanos, con una generación de trombina en los límites superiores, pero la evidencia epidemiológica no ha sido aún establecida.

¿Para qué puede usarse el trombograma?

La medición automática de la generación de trombina es una técnica reciente y su papel exacto en el diagnóstico, la vigilancia terapéutica y la investigación farmacológica aún no se ha definido en detalle. Sin embargo, se han publicado suficientes resultados de investigación, que permiten formular la primera ley de la hemostasia y la trombosis:

“A mayor generación de trombina, mayor será el riesgo de trombosis y menor será el riesgo de sangrado. A menor generación de trombina, menor será el riesgo de trombosis y mayor el riesgo de sangrado”.

De hecho, la técnica ha demostrado ser útil en:

- La determinación del riesgo trombotico.
- La medición y comparación del efecto de antitrombóticos.
- El desarrollo de nuevos fármacos antitrombóticos.
- La determinación del riesgo de hemorragia y el ajuste de la terapia sustitutiva en pacientes con hemofilia.
- La detección de los efectos secundarios de los medicamentos.

La trombosis venosa

Ya en 1997 encontramos que en los pacientes con una trombosis venosa establecida, el ETP fue de $30 \pm 12\%$ mayor que en pacientes comparables, sin trombosis.¹⁸ Una demostración excelente del uso de la medición de GT se encuentra en la publicación de Hron y sus colaboradores, 2006,¹⁹ quienes demostraron que en un grupo de pacientes recuperados de una primera trombosis venosa, aquellos con una generación de trombina por encima de la media normal, tenían una posibilidad de 1:5 de trombosis recurrente mientras sólo 1:20 de quienes tenían valores de generación de trombina inferiores a la media normal tuvieron una recurrencia. Otras publicaciones confirman la relación entre la trombosis y la generación de trombina.^{20,21,22}

La trombosis arterial

En los pacientes que sobrevivieron a un infarto de miocardio sufrido entre 6 y 12 meses previos, encontramos la generación de trombina de $110 \pm 2\%$ semejante a la del grupo control.¹⁸ De tres a once meses después de un infarto coronario agudo se encontró una generación de trombina significativamente mayor que los pacientes de la misma edad y sexo y con signos clínicos con los que

se esperaría desarrollaran un infarto coronario pero sin haberlo presentado.²³ Estudios aún no publicados muestran que la medición de la generación de trombina es un indicador relevante de complicaciones isquémicas (recurrentes) en pacientes que sufrieron un infarto coronario (H ten Cate, observaciones no publicadas). Los pacientes con hiperlipoproteinemia tipo II muestran una generación de trombina (GT) alta en PRP, que fue disminuida por las estatinas, mientras que no hubo correlación con los niveles plasmáticos de triglicéridos y lipoproteínas.²⁴ Dado el reflejo de las condiciones fisiológicas individuales que permiten los estudios en PRP, es muy probable que puedan esperarse más resultados sobre el papel de la generación de trombina en la trombosis arterial con estos ensayos.

Tendencias hemorrágicas

En todas las deficiencias congénitas de los factores de coagulación se observa una tendencia al sangrado clínicamente relevante, tan pronto como el ETP es inferior al 20% de lo normal.²⁵ Cuando se controlan las variables preanalíticas, el ETP parece reflejar el cuadro clínico de la hemofilia más apropiadamente que el nivel de factor VIII o IX.²⁶ La respuesta del ETP a la infusión de una dosis estándar de factor VIII difiere considerablemente entre los pacientes. Usando el valor de ETP como una guía, es posible adaptar la terapia sustitutiva en estos pacientes y así evitar el uso excesivo de preparaciones de factor VIII o IX.²⁶ Particularmente en el caso de los pacientes con hemofilia que desarrollan inhibidores y que requieren tratamientos costosos, ya sea sustitutivos de factor VIII/IX o terapias alternas, el ahorro podría ser importante.²⁷ Hace poco se demostró que existe una relación entre la baja generación de trombina y los eventos hemorrágicos durante las operaciones en pacientes con hemostasia esencialmente normal.²⁸

Antitrombóticos

El modo de acción de las diversas clases de agentes antitrombóticos es muy variable. Los antagonistas de la vitamina K disminuyen la síntesis de factores de coagulación en el hígado, las heparinas potencian la inactivación de la trombina por la antitrombina, fondaparinux, un agente antitrombótico sintético, potencia la inactivación del factor Xa, la hirudina inhibe directamente y de forma irreversible a la trombina, otros fármacos inhiben la trombina o

el factor Xa directamente, pero de forma reversible. Con independencia de su distinta naturaleza y punto de acción, todos los fármacos con acción antitrombótica disminuyen la generación de trombina. De ahí a proponer que todos los medicamentos que disminuyen la generación de trombina son, *ipso facto*, antitrombóticos, no es un razonamiento descabellado.

La generación de trombina *in vivo* depende de las plaquetas, por muchas razones, no sólo porque proporcionan fosfolípidos procoagulantes, sino también porque los agregados de plaquetas actúan como un nicho en el que la trombina formada no se diluye por el flujo sanguíneo y porque las plaquetas activadas incorporan factor tisular de los leucocitos circulantes y micropartículas.²⁹ De hecho, a la luz de investigaciones recientes, la distinción habitual entre la función plaquetaria y la coagulación es cada vez más difícil de sostener.³⁰ Los inhibidores plaquetarios impiden que las plaquetas se activen y liberen sustancias procoagulantes y así disminuyen la generación de trombina en el plasma rico en plaquetas. Esto se ha demostrado *ex vivo* para abciximab, clopidogrel y aspirina. Todos los inhibidores de agregación y adhesión plaquetaria ensayados *in vitro*, también inhiben la generación de trombina en el plasma rico en plaquetas.

Por lo tanto, si la generación de trombina es el denominador común de todos los parámetros antitrombóticos, entonces el trombograma debe ser la prueba universal para el control de la terapia antitrombótica. De hecho la determinación de la generación de trombina permite medir el efecto anticoagulante de antitrombóticos que no prolongan el tiempo de coagulación, o lo hacen de manera poco significativa.

A menudo se sostiene que los antitrombóticos modernos, como las heparinas de bajo peso molecular y los inhibidores directos de la trombina (dabigatrán por ejemplo) o del factor Xa (rivaroxaban por ejemplo) pueden ser administrados en dosis estándar y no requieren de vigilancia. Por ensayos clínicos se sabe que las dosis estándar utilizadas en pacientes “estándar” resultan en cifras aceptables de retrombosis, sangrado o ambos. Si cada paciente individual, reaccionara como el paciente “promedio” en el estudio, no habría necesidad de ajustar las dosis a los requerimientos personales. Sin embargo, la gran variabilidad de la capacidad de generación de trombina en la población (CV ~ 16%) hace que no haya ninguna razón *a priori* para suponer que todos los pacientes son

comparables. En efecto, en el caso de las heparinas de bajo peso molecular, se observó una enorme variación interindividual de la respuesta dosis-efecto.³¹ Lo mismo sucede con un inhibidor directo de la trombina³² y de inhibidores directos del factor Xa (observaciones no publicadas). Esto sugiere que la dosificación personalizada de estos agentes antitrombóticos será significativamente más eficaz que el uso indiscriminado de una dosis estándar. Debemos considerar también que hasta el advenimiento de la generación de trombina, la medición del efecto anticoagulante leve pero eficaz de estos antitrombóticos modernos no se había podido cuantificar. Convertir esto en argumento para apoyar la idea de que no hay necesidad de cuantificar, es una política de *marketing* inteligente pero no sustentada en un razonamiento científico.

El trombograma y los efectos secundarios de los medicamentos

Debido a que no existían pruebas confiables de los efectos sutiles de los medicamentos y la dieta en la coagulabilidad de la sangre, esos factores pasaron inadvertidos hasta la actualidad. La aspirina (AINE) es una excepción notable. Un ejemplo más son las estatinas, que también parecen disminuir la generación de trombina.²⁴ Los agentes de contraste iónicos son otro ejemplo.³³ Hasta ahora, el ejemplo más ilustrativo de la influencia inesperada de una clase de fármacos en el sistema de coagulación son los anticonceptivos orales. Al parecer, la “píldora” aumenta la generación de trombina en paralelo con la aparición de una tendencia trombótica, debido a que las influencias hormonales debilitan el mecanismo de inhibición por retroalimentación de la generación de trombina.³⁴

En conclusión: ahora que la medición del trombograma es factible en la rutina clínica, aparecen nuevas posibilidades para el diagnóstico, la terapia de control y la evaluación del riesgo de trastornos hemostáticos y trombóticos, que exceden con mucho lo que antes era posible. La magnitud de estas posibilidades está lejos de ser explorada en su totalidad, por lo que el ensayo de generación de trombina ofrece perspectivas muy interesantes en la investigación y diagnóstico clínico de la hemostasia.

REFERENCIAS

1. Eikelboom JW, Hirsh J. Monitoring unfractionated heparin with the aPTT: time for a fresh look. *Thromb Haemost* 2006;96:547-552.

2. Al Dieri R, Alban S, Béguin S, Hemker HC. Thrombin generation for the control of heparin treatment, comparison with the activated partial thromboplastin time. *J Thromb Haemost* 2004;2:1395-1401.
3. Kessels H, Kester AD, Hemker HC. Intrinsic and method-induced variation of the bleeding time and related parameters [letter]. *Thromb Haemost* 1994;71:798-799.
4. Bohn RL, Schramm W, Bullinger M, van den Berg M, Blanchette V. Outcome measures in haemophilia: more than just factor levels. *Haemophilia* 2004;10 *Suppl* 1:2-8.
5. Beltran-Miranda CP, Khan A, Jaloma-Cruz AR, Laffan MA. Thrombin generation and phenotypic correlation in haemophilia A. *Haemophilia* 2005;11:326-334.
6. Biggs R, Macfarlane RG. *Human Blood Coagulation and its Disorders*. Blackwell, Oxford, 1953.
7. Béguin S, Lindhout T, Hemker HC. The mode of action of heparin in plasma. *Thromb Haemost* 1988;60(3): 457-62.
8. Béguin S, Mardiguian J, Lindhout T, Hemker HC. The mode of action of low molecular weight heparin preparation (PK10169) and two of its major components on thrombin generation in plasma. *Thromb Haemost* 1989; 61(1):30-34.
9. Hemker HC. Recollections on thrombin generation. *J Thromb Haemost* 2008;6:219-226.
10. Hemker HC, Willems GM, Béguin S. A computer assisted method to obtain the prothrombin activation velocity in whole plasma independent of thrombin decay processes. *Thromb Haemost* 1986;56(1):9-17.
11. Béguin S, Lindhout T, Hemker HC. The effect of trace amounts of tissue factor on thrombin generation in platelet rich plasma, its inhibition by heparin. *Thromb Haemost* 1989;61(1):25-29.
12. Hemker HC, Wielders S, Kessels H, Béguin S. Continuous registration of thrombin generation in plasma, its use for the determination of the thrombin potential. *Thromb Haemost* 1993;70(4):617-624.
13. Hemker HC, Giesen PLA, Ramjee M, Wagenvoerd R, Béguin S. The Thrombogram: monitoring thrombin generation in platelet rich plasma. *Thromb Haemost* 2000;83(4):589-591.
14. Hemker HC, Giesen P, Al Dieri R, *et al*. Calibrated automated thrombin generation measurement in clotting plasma. *Pathophysiol Haemost Thromb* 2003;33:4-15.
15. Bertina RM, Koeleman BP, Koster T, *et al*. Mutation in blood coagulation factor V associated with resistance to activated protein C. *Nature* 1994;369:64-67.
16. Rosing J, Tans G, Nicolaes GA, *et al*. Oral contraceptives and venous thrombosis: different sensitivities to activated protein C in women using second- and third-generation oral contraceptives. *Br J Haematol* 1997;97:233-238.
17. Béguin S, Keularts I, Al Dieri R, Bellucci S, Caen J, Hemker HC. Fibrin polymerization is crucial for thrombin generation in platelet-rich plasma in a VWF-GPIb-dependent process, defective in Bernard-Soulier syndrome. *J Thromb Haemost* 2004;2:170-176.
18. Wielders S, Mukherjee M, Michiels J, *et al*. The routine determination of the endogenous thrombin potential, first results in different forms of hyper- and hypocoagulability. *Thromb Haemost* 1997;77:629-636.
19. Hron G, Kollars M, Binder BR, Eichinger S, Kyrle PA. Identification of patients at low risk for recurrent venous thromboembolism by measuring thrombin generation. *JAMA* 2006;296:397-402.
20. Besser M, Baglin C, Luddington R, van Hylckama Vlieg A, Baglin T. High rate of unprovoked recurrent venous thrombosis is associated with high thrombin-generating potential in a prospective cohort study. *J Thromb Haemost* 2008;6:1720-1725.
21. ten Cate-Hoek AJ, Dielis AW, Spronk HM, *et al*. Thrombin generation in patients after acute deep-vein thrombosis. *Thromb Haemost* 2008;100:240-245.
22. Tripodi A, Legnani C, Chantarangkul V, Cosmi B, Palareti G, Mannucci PM. High thrombin generation measured in the presence of thrombomodulin is associated with an increased risk of recurrent venous thromboembolism. *J Thromb Haemost* 2008;6:1327-1333.
23. Orbe J, Zudaire M, Serrano R, *et al*. Increased thrombin generation after acute versus chronic coronary disease as assessed by the thrombin generation test. *Thromb Haemost* 2008;99:382-387.
24. Puccetti L, Bruni F, Bova G, *et al*. Effect of diet and treatment with statins on platelet-dependent thrombin generation in hypercholesterolemic subjects. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2001;11:378-387.
25. Al Dieri R, Peyvandi F, Santagostino E, *et al*. The thrombogram in rare inherited coagulation disorders: its relation to clinical bleeding. *Thromb Haemost* 2002;88:576-582.
26. Dargaud Y, Béguin S, Lienhart A, *et al*. Evaluation of thrombin generating capacity in plasma from patients with haemophilia A and B. *Thromb Haemost* 2005;93:475-480.
27. Dargaud Y, Bordet JC, Lienhart A, Negrier C. Use of the thrombin generation test to evaluate response to treatment with recombinant activated factor VII. *Semin Hematol* 2008;45:S72-73.
28. Schols SE, van der Meijden PE, van Oerle R, Curvers J, Heemskerk JW, van Pampus EC. Increased thrombin generation and fibrinogen level after therapeutic plasma transfusion: relation to bleeding. *Thromb Haemost* 2008;99:64-70.
29. Giesen PL, Rauch U, Bohrmann B, *et al*. Blood-borne tissue factor: another view of thrombosis. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999;96:2311-2315.
30. Furie B, Furie BC. Mechanisms of thrombus formation. *N Engl J Med* 2008;359:938-949.
31. Hacquard M, Perrin <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0049384810004330> - af0010#af0010 J, Lelievre N, Vigneron C, Lecompte T. Inter-individual variability of effect of 7 low molecular weight antithrombin-dependent anticoagulants studied in vitro with Calibrated Automated Thrombography. *Thrombosis Research* 2011; 127(1):29-34.
32. Bostrom SL, Hansson GF, Kjaer M, Sarich TC. Effects of melagatran, the active form of the oral direct thrombin inhibitor ximelagatran, and dalteparin on the endogenous thrombin potential in venous blood from healthy male subjects. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2003;14:457-462.
33. Al Dieri R, Béguin S, Hemker HC. The ionic contrast medium ioxaglate interferes with thrombin-mediated feedback activation of factor V, factor VIII and platelets. *J Thromb Haemost* 2003;1:269-274.
34. Rosing J, Middeldorp S, Curvers J, *et al*. Low-dose oral contraceptives and acquired resistance to activated protein C: a randomised cross-over study. *Lancet* 1999;354:2036-2040.

Acreditación de los programas de terapia celular en México

Carlos Bachier,* Phyllis Warkentin**

RESUMEN

La Fundación para la Acreditación de la Terapia Celular (FACT) es una organización internacional establecida para desarrollar estándares en terapia celular y bancos de sangre de cordón umbilical. La FACT acredita centros de trasplante de médula ósea, instituciones de recolección de productos de terapia celular, laboratorios que procesan dichos productos y bancos de sangre de cordón umbilical. Las organizaciones acreditadas por FACT se localizan en todo el mundo. El 4 de mayo de 2011, durante el LII Congreso de la Agrupación Mexicana para el Estudio de la Hematología (AMEH), representantes de FACT tuvieron un taller que cubrió los requerimientos para acreditar los centros de trasplante de médula ósea en México. La FACT ha recibido, últimamente, mucho interés en la acreditación en países de Latinoamérica y ha expandido sus esfuerzos educativos para alcanzar y capacitar a la comunidad de trasplantes de terapia celular. El propósito de esos talleres y presentaciones es proveer a los participantes con la historia de la FACT y la importancia de la acreditación en Latinoamérica, una semblanza del proceso de desarrollo de los estándares y la preparación para la acreditación. También se cubren aspectos generales de los estándares y de los requerimientos del manejo de la calidad y una discusión acerca de los retos de la acreditación.

Palabras clave: Fundación para la Acreditación de la Terapia Celular, FACT, estándares en terapia celular, bancos de sangre de cordón umbilical.

ABSTRACT

The Foundation for the Accreditation of Cellular Therapy (FACT) is an international organization established to develop standards in cellular therapy and cord blood banking. FACT accredits bone marrow transplant centers, cellular therapy collection facilities, cellular therapy processing facilities and cord blood banks. FACT accredited organizations are located world-wide. On May 4, 2011 during the LII Congress of the Mexican Society of Hematology, FACT representatives conducted a workshop on the requirements for the accreditation of bone marrow transplant centers in Mexico. FACT has received a lot of interest in accreditation from Latin America and has expanded its educational training efforts to reach the cellular therapy transplant community. The purpose of the workshops and presentations are to provide participants with the history of FACT and the importance of accreditation in Latin America, an overview of the standards development process, preparation for accreditation, an overview of the cellular therapy standards and quality management requirements, and a discussion of the challenges of accreditation.

Key words: Foundation for the Accreditation of Cellular Therapy, FACT, standards in cellular therapy, cord blood banking.

HISTORIA

La Fundación para la Acreditación de la Terapia Celular (FACT) se fundó en 1995 para promover la calidad en

el cuidado del paciente y las prácticas de laboratorio en el campo del trasplante de médula ósea. La FACT es la parte acreditadora de dos sociedades profesionales que se dedican a la mejora y el progreso de la terapia celular: la Sociedad Americana de Trasplante de Sangre y Médula Ósea (ASBMT) y la Sociedad Internacional de la Terapia Celular (ISCT). Los primeros estándares los desarrolló la Sociedad Americana de Trasplante de Sangre y Médula Ósea (ASBMT) y los estándares de laboratorio la Sociedad Internacional de la Terapia Celular (ISCT). Ambos se unieron en 1996 para conformar los primeros estándares de FACT. Desde entonces se han publicado cuatro ediciones. La más reciente es la del año 2009 y la quinta edición aparecerá en el mes de marzo del 2012. En el año 2007 se publicó la tercera edición en conjunto con JACIE, la contraparte europea de FACT. Esto significa que los

* Texas Transplant Institute, San Antonio, TX USA.

** Foundation for the Accreditation of Cellular Therapy.

** Departments of Pathology/Microbiology and Pediatrics, University of Nebraska Medical Center, Omaha, NE USA.

Correspondencia: Carlos R Bachier, MD. Medical Director. Blood and Marrow Transplant. Texas Transplant Institute. 4410 Medical Drive, Suite 410. San Antonio TX 78229.

Este artículo debe citarse como: Bachier C, Warkentin PH. Acreditación de los programas de terapia celular en México. Rev Hematol Mex 2012;13(1):32-35.

estándares pueden aplicarse a programas de trasplante en Europa y Norteamérica.

Conforme los estándares se han sido adoptando por distintas organizaciones del mundo, se volvieron oficiales para los gobiernos de Canadá y Australia. Los estándares de FACT abarcan todos los aspectos de los trasplantes de terapia celular, incluidos la recolección, el procesamiento y el trasplante. Esos aspectos están descritos en el manual de acreditación, que incluye una lista de los estándares con explicaciones detalladas y guías para las instituciones y el personal. Además, los estándares requieren a los centros de trasplante datos clínicos para evaluar el éxito de los trasplantes y para establecer y mantener un Plan de Manejo de la Calidad comprensivo.

Los estándares de FACT también son útiles para la administración de células progenitoras hematopoyéticas que se derivan de sangre de cordón umbilical a través de los estándares clínicos sobre trasplantes autólogos y alogénicos. En el año 1997 era evidente que la operación de los bancos de sangre de cordón umbilical y placenta era por demás compleja en comparación con lo que se señalaba en la primera edición de los estándares de FACT referentes a terapia celular. Por lo tanto, representantes de FACT, ISCT y ASBMT colaboraron con los miembros de NetCord, una organización internacional que rige a los bancos de sangre de cordón umbilical independientes, para desarrollar e incluir estándares adicionales y establecer un programa de acreditación paralelo. En la actualidad existen cuatro ediciones de estándares de sangre de cordón umbilical; la última edición se publicó en el año 2010.

FACT se incorporó, en 1996, como una fundación no lucrativa constituida por una junta de directores voluntarios. La junta está constituida por la misma cantidad de miembros representantes de ASBMT e ISCT. Las oficinas centrales están en la ciudad de Omaha, Nebraska, encabezadas por el jefe Médico Ejecutivo y el jefe Director Ejecutivo.

Proceso para establecer los estándares

Los estándares de FACT son reconocidos en la comunidad de la terapia celular como una guía para la excelencia en la recolección, procesamiento y trasplante de productos de terapia celular y para la administración, recolección, procesamiento, almacenamiento, selección y liberado de células progenitoras hematopoyéticas derivadas de sangre de cordón umbilical.

Los miembros del Comité de Estándares representan todos los aspectos de la terapia celular, bancos de sangre de cordón umbilical y trasplante y pertenecen o son miembros de las Juntas Directivas de FACT y NetCord, y de las organizaciones que formaron a FACT: la ISCT y la ASBMT. Además, por los miembros de la comunidad de trasplantes de la terapia celular. En adición, representantes del Programa Nacional de Donadores de Médula (NMDP), la Asociación Mundial de Donadores de Medula Ósea (WMDA), y el Comité de Acreditación Conjunta de la ISCT y la Asociación Europea de Trasplante de Medula Ósea (JACIE) están representados por sus respectivas organizaciones. También existen relaciones con organismos gubernamentales, como la FDA, la Unión Europea, y la Administración Australiana de Bienes Terapéuticos. Los miembros del Comité de Estándares se eligen de acuerdo con su experiencia práctica en el campo. También se invita a otros expertos en áreas especializadas, como por ejemplo, en: enfermedades infecto-contagiosas, escrutinio de donadores, genética y pediatría. Se trata, siempre, de asegurar que exista representación internacional en cada uno de los sub-comités que forman parte de los comités de los estándares e incluyen líderes en el campo de la terapia celular.

Los estándares de FACT se establecen mediante consenso y se basan en evidencia científica publicada. Para resolver cualquier discrepancia se hace una búsqueda detallada en la bibliografía. Los miembros del comité se reúnen una vez por semana, durante aproximadamente seis meses, físicamente o mediante teleconferencias. El bosquejo inicial de una nueva edición de los estándares lo revisan los miembros del Comité de Estándares y los asesores legales. Ese bosquejo se publica para hacer comentarios o sugerir cambios por parte de los lectores y por todos los miembros. Luego de todo ese proceso la Junta de Miembros Directiva de FACT y la Junta de Miembros Directiva de JACIE lo aprueban.

Proceso de acreditación

La acreditación de FACT es voluntaria y se basa en la documentación, cumplimiento y apego a los estándares, la entrega de documentos por escrito y la visita física a la institución por parte de un equipo de inspectores de FACT. La intención del proceso de acreditación es por entero educativa, y no es una situación de pasar o reprobar. Si la

institución es incapaz de demostrar el cumplimiento de los estándares, se requerirá que se corrijan las prácticas inadecuadas antes de que se pueda acreditar a dicha institución.

FACT tiene un equipo de coordinadores de la acreditación encabezados por el director de los servicios de acreditación, que se ubican en las oficinas centrales en Omaha, Nebraska. Los coordinadores de acreditación trabajan con las instituciones solicitantes para asegurar que todos los documentos sean entregados a tiempo. Luego que la institución solicitante está en condiciones de ser acreditada por FACT, se asigna un coordinador acreditador al programa para guiar a los solicitantes durante todo el proceso de acreditación.

Los escenarios posibles de la acreditación incluyen:

1. Si la institución solicitante no tiene ninguna deficiencia, se otorga la acreditación por un periodo de tres años.
2. Si la institución solicitante tiene deficiencia significativa, se le solicita que entregue una respuesta por escrito, documentando cualquier corrección efectuada. Las respuestas las evalúa el Coordinador de la Acreditación, el Encargado del Comité de Acreditación y, si fuera necesario, el Comité de Acreditación de FACT. Si las respuestas son satisfactorias el resultado será la acreditación completa del programa.
3. Si la institución solicitante muestra deficiencias sistémicas o mayores, deberán entregar documentación y prueba de cualquier corrección antes de una nueva inspección por parte de las áreas específicas de las operaciones donde se encontraron las deficiencias. La evaluación de los resultados después de una re-inspección dirigida sigue el mismo proceso de la acreditación inicial.
4. En caso de que las deficiencias sean muy serias y no puedan corregirse en un tiempo razonable, se negará a la institución solicitante la acreditación, previa entrega de recomendaciones orientadas a mejorar sus procesos que les permitan cumplir con los estándares y volver a solicitar la acreditación.

Hasta el tercer trimestre de 2011 existían 187 instituciones acreditadas dedicadas a la terapia celular, 11 estaban pendientes de obtener la acreditación, 30 bancos de sangre de cordón umbilical estaban acreditados y 26 pendientes de obtener el reconocimiento.

Ventajas de la acreditación

La acreditación por parte de FACT es voluntaria, pero se ha vuelto necesaria para ser aceptados y competitivos en el ámbito de la terapia celular. Cuando una institución con-

sigue la acreditación por parte de FACT, la comunidad de trasplantes, profesionales médicos, pacientes y el público en general y cualesquiera otros auditores, pueden estar seguros de que esa institución cumple con los más altos estándares de calidad y que produce excelentes productos para la terapia celular. Las ventajas de las instituciones acreditadas por FACT son muchas, entre ellas:

- Clientes internacionales que están en búsqueda de productos celulares de alta calidad que saben que pueden encontrarlos en instituciones acreditadas por FACT.
- Muchas compañías aseguradoras y organizaciones que se dedican al cuidado de la salud confían en FACT para diseñar centros de excelencia.
- Mayor número de agencias gubernamentales reconocen y requieren de acreditación por parte de FACT para reembolsar costos por el cuidado de pacientes.
- Pacientes en búsqueda de la más alta calidad en el cuidado de la salud y en la investigación científica para el tratamiento saben que lo pueden encontrar en instituciones acreditadas por FACT.
- Los estándares de FACT cumplen o exceden las regulaciones gubernamentales. El costo del cumplimiento de los estándares gubernamentales es menor para las instituciones que son acreditadas por FACT.
- FACT es la única agencia de acreditación que abarca todos los aspectos de calidad en el la terapia celular: cuidado clínico del paciente, manejo del donador, recolección de células, procesamiento de las mismas, almacenamiento, transporte y administración.
- La acreditación por parte de FACT la requieren los programas de trasplante de sangre y médula ósea que participan en la Red de Estudios de Investigación Clínica del Instituto Nacional de Cáncer, el Grupo de Oncológica Pediátrica, el Grupo Cooperativo del Este de Oncología y el Grupo de Oncología del Suroeste.
- US News y World Report utilizan la acreditación de FACT para colocar a instituciones en los altos rangos de la lista de los mejores hospitales de América que tratan a pacientes con cáncer.

CONCLUSIONES DESPUÉS DEL CONGRESO DE LA AGRUPACIÓN MEXICANA PARA EL ESTUDIO DE LA HEMATOLOGÍA

El taller de acreditación de FACT durante el LII Congreso de la Agrupación Mexicana para el Estudio de la Hema-

tología estuvo concurrido y la retroalimentación fue muy positiva. En México existen varios centros de trasplante de médula ósea interesados en la acreditación por parte de FACT. FACT regresará a México en el año 2012 para participar en el próximo Congreso de la AMEH, para empezar a preparar centros de trasplante interesados en la acreditación.

Uno de los participantes en ese taller comentó: “Como resultado de este taller, ahora tengo una mejor idea de la intención y los requerimientos de los estándares FACT-JACIE. Me quedó claro que la acreditación por parte de FACT es importante para los programas de terapia celular en México”.

Uno de los representantes de FACT en el taller, Federico Rodríguez, que participo como ponente y quien es uno de los inspectores de FACT, comentó: “Fue muy agradable ver el interés de los asistentes y líderes en el área de la hematología y trasplantes en México, fue palpable la inquietud que tienen de aspirar a la acreditación pudiendo

comprobar que es una meta alcanzable para muchos centros de trasplante de médula ósea en el país”.

FACT ha recibido, últimamente, mucho interés en la acreditación en países de Latinoamérica y ha expandido sus esfuerzos educativos para alcanzar y capacitar a la comunidad de trasplantes de la terapia celular. El propósito de estos talleres y presentaciones es proveer a los participantes la historia de FACT y la importancia de la acreditación en Latinoamérica, una semblanza del proceso de desarrollo de los estándares, la preparación para la acreditación y cubrir aspectos generales de los estándares y de los requerimientos del manejo de la calidad y una discusión acerca de los retos de la acreditación.

FACT efectuó varias actividades educativas en el 2011 e invita a todos los profesionales de la salud interesados a participar en las próximas sesiones y actividades durante el año 2012 que se señalan en el Cuadro 1.

Para inscribirse a cualesquier actividad favor de visitar el sitio en la red de FACT www.factwebsite.org.

Cuadro 1. Actividades educativas de FACT

<i>Fecha</i>	<i>Actividad</i>	<i>Localidad</i>	<i>Actividad FACT</i>
Mayo 4, 2011	Congreso de la Agrupación Mexicana para el Estudio de la Hematología	Cancún, México	Taller Introductorio de FACT
Ago 10, 2011	Reunión de TMO Brasileña	Río de Janeiro, Brasil	Presentación de FACT
Oct 20, 2011	XX Congreso de Hematología	Argentina	Presentación de FACT
Nov 10, 2011	HEMO 2011	Sao Paulo, Brasil	Presentación de FACT
Dic 10-13, 2011	American Society of Hematology (ASH)	San Diego, CA, USA	Exposición de FACT
Ene 31, 2012	American Society for Blood and Marrow Transplantation BMT Tandem Meeting	San Diego, CA, USA	Taller de FACT
Abril 10, 2012	ASFA	Atlanta, GA, USA	Taller de FACT
Abril 25, 2012	International Society of Hematology World Congress	Cancún, México	Taller de FACT
Junio 4, 2012	ISCT	Seattle, USA	Taller de FACT
Junio 10, 2012	Cord Blood Symposium	San Francisco, USA	Taller de FACT
Ago 2012	Reunión de TMO Brasileña	Ribeirao Preto, Sao Paulo, Brasil	Presentación de FACT
Nov 2012	HEMO 2012	Pendiente	Taller de FACT
Dic 8 - 12, 2012	American Society of Hematology (ASH)	Atlanta, GA, USA	Exposición de FACT

Concurrent Multiple Myeloma, Sickle-Cell Disease and Diabetes Mellitus: A case report

Luis Ramón Rodríguez,* Edgardo Espinosa Estrada,* Onel Ávila Cabrera,* Lissete Izquierdo Cano,* Adys Gutiérrez Díaz,** Carlos Hernández Padrón*

RESUMEN

Hay muy pocos informes acerca de la asociación de anemia drepanocítica y diabetes mellitus. Se ha discutido la posibilidad de que la concurrencia de diabetes con drepanocitosis homocigota tenga relación con la mayor esperanza de vida de los pacientes falcémicos. Hasta donde hemos podido investigar, no encontramos casos de ocurrencia sincrónica de drepanocitosis, mieloma múltiple y diabetes mellitus. Se reporta un caso en el que esto ocurrió y se discuten sus posibles explicaciones.

Palabras clave: mieloma múltiple, anemia drepanocítica, diabetes mellitus.

ABSTRACT

There are a few reports of the association of sickle cell disease and diabetes mellitus but there are no satisfactory explanations for the uncommon association of these two diseases. One explanation is that the majority of patients with sickle cell anemia died early, therefore, a relatively small number of patients survived for the clinical manifestation of diabetes. The association of sickle cell disease, diabetes mellitus and multiple myeloma, to the best of our knowledge has not been reported before; we describe here the association of these three conditions.

Key words: Multiple myeloma, sickle-cell disease, anemia, diabetes mellitus.

Hematological malignancies in adults with SS and SC disease were thought to be extremely rare until thirty years ago. One explanation for the paucity of reported malignancy was that these patients succumbed to complications of their disease before they had a chance to develop neoplastic disorders (Nicoleau et al, 1999). Concurrent sickle-cell disease (SCD) and diabetes mellitus (DM) is also rare (Mohapatra, 2005). Here we report the case of a patient with hemoglobin SC disease, multiple myeloma (MM) and DM.

CASE PRESENTATION

On January 2011 a 58-year-old man with a medical history of type 2 DM treated with glibenclamide, presented to the emergency department with fatigue, fever, pallor, jaundice, respiratory symptoms, mild mental status changes and pain and edema of the right leg. Admission laboratory values included a Hb level of 6.0 g/dL, reticulocyte count of 5.6 percent, white cell (WBC) count of $6.9 \times 10^9/L$, a platelet (PLT) count of $256 \times 10^9/L$, erythrocyte sedimentation rate (ESR) level of 145 mm/h, glucose level of 12.5 mmol/L, creatinine level of 1.2 mg/dL, albumin level of 28 g/L, total protein level of 95 g/L and serum viscosity level of 4.5. The patient was immediately treated with antibiotic therapy and fluids. Further evaluation led to a diagnosis of multiple myeloma based on the presence of an abnormal monoclonal band by serum immunofixation electrophoresis corresponding to monoclonal immunoglobulin A (IgA kappa). At that time, serum IgA values were 4.6 g/dl, and serum beta-2-microglobulin was 4.2 ng/ml. Hemoglobin electrophoresis showed HbSC. Anisopoikilocytosis, target cells, rouleaux formation,

* Departments of Adults and Pediatrics Hematology. Institute of Hematology and Immunology of Cuba.

Correspondencia: luis.ramon@infomed.sld.cu

Este artículo debe citarse como: Ramón Rodríguez L, Espinosa Estrada E, Ávila Cabrera O, Izquierdo Cano L, Gutiérrez Díaz A, Hernández Padrón C. Concurrent Multiple Myeloma, Sickle-Cell Disease and Diabetes Mellitus: A case report. Rev Hematol Mex 2012;13(1):36-38.

www.nietoeditores.com.mx

polychromasia, and basophilic stippling was found in the peripheral blood smear. An increase in normoblast and sixty percent plasma cell infiltration was found in the bone marrow aspiration. A marrow biopsy revealed sheets of CD138+ and kappa__ plasma cells. Chest x-rays showed bilateral bronchopneumonia with pleural effusion, skeleton CT-scan revealed disseminated osteolytic lesions without encephalic damage, and the echo-doppler of the right leg showed a popliteal deep vein thrombosis (DVT). At that time several diagnoses were made including uncompensated DM, SCD (hemoglobin SC disease), acute chest syndrome, MM stage IIIA, hyperviscosity syndrome, and DVT. Neurological symptoms disappeared after a blood exchange transfusion and serum viscosity returned near to normal. The patient began therapy for multiple myeloma consisting of melphalan, prednisolone and zoledronic acid. The supportive treatment consisted of antibiotics, insulin, intravenous Immunoglobulin, erythropoietin, ferrous fumarate, vitamin D, calcium carbonate, low molecular weight heparin, and warfarin. After 6 months of melphalan and prednisolone, warfarin was stopped and serum IgA levels were reduced to 2.1 g/dl. Other laboratory studies showed an Hb level of 9.2 g/dL, ESR level of 49 mm/h, albumin level of 37 g/L, total protein level of 83 g/L and the bone marrow aspirate showed 30 % of plasma cells. Then, a partial response was achieved. After twelve months the patient has already completed chemotherapy and he is on reevaluation. His quality of life is good and no symptoms of MM or SCD have been manifested. DM is under control with a daily dose of insulin.

DISCUSSION

Malignancy in patients with SCD has been previously reported, but the types of cancer and their incidence remain undefined. The International Association of Sickle Cell Nurses and Physician Assistants identified 52 cases of cancer (49 patients) among 16,613 patients with SCD, followed at 52 institutions (Schultz & Ware, 2003). The association of MM and SCD has been reported in thirteen cases (Talerman et al, 1971; Anderson et al, 1975; Sarma et al, 1986; Stricker et al, 1986; Nicoleau et al, 1999; Kaloterakis et al, 2001; Schultz & Ware, 2003; Tormey et al, 2008). There is probably no link between these two diseases since their association is rare.

There are a few reports of the association of SCD and DM (Miodovnik et al, 1987; Reid et al, 1990; Adekile et al, 1991; Koduri et al, 1994; Mohapatra, 2005) but there are no satisfactory explanations for the uncommon association of these two diseases. One explanation is that the majority of patients with sickle cell anemia died early, therefore, a relatively small number of patients survived for the clinical manifestation of diabetes (Adekile et al, 1991). Another explanation is genetic. In support of this hypothesis is the fact that both the β -globin and the insulin genes are present in short arm of chromosome 11 (Morrison et al, 1979). It is not known whether the genetic loci of insulin and β -globin have any inhibitory effect on the inheritance pattern or penetrance of the other. Therefore, the relationship between diabetes mellitus and sickle cell anemia needs further evaluation.

Blood viscosity may be increased in MM, SCD and DM (Wells, 1970) and the risk of thrombosis is high (De Franceschi et al, 2011). Thalidomide and lenalidomide containing regimens must be used with precaution and anticoagulant prophylaxis is considered standard therapy. (Zamagni et al, 2011). Up to now we have not used thalidomide in our patient as he presented with DVT, but we will use it with caution at the appropriate time. The use of blood exchange instead of plasma exchange at the beginning was a procedure that played an important role in the control of both MM and SCD. On the other hand, the use of granulocyte-colony stimulating factor (G-CSF) for mobilization, collection, and transplantation of autologous hematopoietic progenitor cells (HPCs) in patients with hemoglobinopathies can be complicated by severe vasoocclusive crises. Erythrocytapheresis before G-CSF administration may help prevent these complications in patients with MM and SCD eligible for transplantation (Christopher et al, 2008). Finally we agree with Nicolaou et al who recommended a comprehensive evaluation including bone marrow studies in patients with SCD in whom a fall in hemoglobin cannot be attributed to increased hemolysis, sequestration or concurrent infection.

To the best of our knowledge, the association of MM, SCD and DM has not been reported before. On the other hand, our patient is the second where both diagnosis of hemoglobin SC disease and MM were made at the same time.

Conflict of interest and funding disclosure

The authors declare no conflict of interest; this report received no financial support.

BIBLIOGRAPHY

1. Adekile AD, Jegenda AO. Juvenile onset diabetes mellitus in a sickle cell anaemia patient. *East African Medicine Journal* 67:591-593.
2. Anderson IS, Yeung KY, Hillman D, Lessin LS. Multiple myeloma in a patient with sickle cell anemia. *American Journal of Medicine* 59:568.
3. De Franceschi L, Cappellini MD, Olivieri O. Thrombosis and sickle cell disease. *Seminars in Thrombosis and Hemostasis* 37:226-236.
4. Kaloterakis A, Filiotou A, Konstantopoulos K, Rombos Y, Bossinakou I, Hadziyannis S. Multiple myeloma in sickle cell syndromes. *Haematologia (Budap)* 31:153-159.
5. Koduri PR, Patel AR, Bernstein HA. Concurrent Sickle Cell Hemoglobin C Disease and Diabetes Mellitus: No added risk of proliferative retinopathy?. *Journal of the National Medical Association* 86:682-685.
6. Miodovnik M, Hurd WW, Lobel JS, Siddiqi TA. Pregnancy associated with both insulin dependent diabetes mellitus and sickle cell disease - a report of two cases. *Journal of Reproductive Medicine* 32:317-319.
7. Mohapatra MK. Type 1 Diabetes Mellitus in Homozygous Sickle Cell Anaemia. *Journal of the Association of Physicians of India* 53:895-896.
8. Morrison JC, Schneider JM, Kraaus AP, Kitabchi AE. The prevalence of diabetes mellitus in sickle cell haemoglobinopathies. *Journal of Clinical Endocrinology and Metablism* 48:192-195.
9. Nicoleau A, Kaplan B, Balzora JD. Hemoglobin SC and Multiple Myeloma. *American Journal of Hematology* 60:248-254.
10. Reid HL, Ene MD, Photiades DP, Famodu AA. Insulin dependent diabetes mellitus in homozygous sickle cell anaemia. *Tropical and Geographical Medicine* 42:172-173.
11. Sarma PS, Viswanathan KA, Mukherjee MM. Multiple myeloma in a patient with sickle cell anaemia. *Journal of the Association of Physicians of India* 34:877-878.
12. Schultz WH, Ware RE. Malignancy in patients with sickle cell disease. *American Journal of Hematology* 74:249-253.
13. Stricker RB, Linker CA, Crowley TJ, Embury SH. Hematologic malignancy in sickle cell disease: Report of four cases and review of the literature. *American Journal of Hematology* 21:223-230.
14. Talerman A, Serjeant GR, Milner PF. Normal pregnancy in a patient with multiple myeloma and sickle cell anaemia. *West Indian Medical Journal* 20:97-100.
15. Tormey CA, Snyder EL, Cooper DL. Mobilization, collection, and transplantation of peripheral blood hematopoietic progenitor cells in a patient with multiple myeloma and hemoglobin SC disease. *Transfusion* 48:1930-1933.
16. Wells R. Syndromes of hyperviscosity. *N Engl J Med* 283:183-186.
17. Zamagni E, Brioli A, Tacchetti P, Zannetti B, Pantani L, Cavo M. Multiple myeloma, venous thromboembolism, and treatment-related risk of thrombosis. *Seminars in Thrombosis and Hemostasis* 37:209-219.

The role of post-autograft maintenance therapy in multiple myeloma: A propos d'un cas

Guillermo J. Ruiz-Delgado,*,** Macarena Fernández-Macouzet,** Carlos Alarcón-Urdaneta,*
Guillermo J. Ruiz-Argüelles*,**

RESUMEN

Se reporta el caso de una paciente con mieloma múltiple a quien se le hizo trasplante de células hematopoyéticas autólogas después de haber logrado la remisión con talidomida-dexametasona. Cuando ya no recibía tratamiento de mantenimiento postrasplante, la paciente tuvo una recaída del mieloma 28 meses después del trasplante. Después de conseguir la segunda remisión con talidomida-dexametasona, la paciente fue retrasplantada con el mismo esquema, pero sin tratamiento de mantenimiento postrasplante, con talidomida 100 mg al día. La paciente permanece en remisión completa estricta sostenida 55 meses después del segundo trasplante. La mayor parte de los estudios que analizan la utilidad de la talidomida como mantenimiento postrasplante suponen comparaciones entre pacientes que reciben o no la talidomida. Este caso muestra, en una misma paciente, que la talidomida indicada como mantenimiento postrasplante ha sido capaz de evitar una nueva recaída y prolongar la supervivencia libre de enfermedad.

Palabras clave: mieloma múltiple, trasplante de células hematopoyéticas autólogas, talidomida-dexametasona.

ABSTRACT

The case of a patient with multiple myeloma is presented. She was autografted after achieving a complete remission and had a relapse while being followed without maintenance treatment 28 months after the graft. Once achieving a second remission she was re-autografted and subsequently given maintenance treatment with oral thalidomide, the patient remaining in a sustained stringent complete remission for a period of over 55 months. Information about the role of maintenance therapy in myeloma patients after achieving a remission stems mainly from trials comparing patients who have or not received thalidomide as maintenance therapy. Since the only difference between the two autografts was that in the second one maintenance with oral thalidomide was employed, this case clearly shows that it was the responsible for the long-lasting remission observed in the patient after the second autograft.

Key words: Multiple myeloma, post-autograft, maintenance therapy.

Nowadays, the best therapeutic approach for patients with multiple myeloma (MM) is high-dose chemotherapy rescued with autologous hematopoietic stem cell transplantation (SCT), once a remission of the disease has been achieved by using an immunomodulatory

drug combined with dexametasona.¹⁻⁴ Ideally, only patients with a formal contraindication for autologous SCT should not receive this treatment. The role of maintenance treatment after autografting multiple myeloma patients is still under considerable debate; some authors consider that there are not enough data to recommend routinely maintenance therapy after autografting,³ whereas others support that maintenance treatment prolongs both overall survival and relapse-free survival (RFS).⁵⁻⁹

Thalidomide is active in both newly diagnosed and relapsed or refractory multiple myeloma: its mode of action includes direct apoptotic, antiangiogenic effects and modulation of the bone marrow microenvironment.⁵ These activities suggest that following induction therapy, either a consolidation block or maintenance therapy with thalidomide might reduce or suppress residual disease, thus prolonging the RFS and potentially the overall

* Centro de Hematología y Medicina Interna. Clínica Ruiz.
** Laboratorios Clínicos de Puebla. Clínica Ruiz.

Correspondencia: Dr. Guillermo J. Ruiz-Argüelles. Centro de Hematología y Medicina Interna. Clínica Ruiz. 8B Sur 3710, Puebla 72530, Pue. México. Correo electrónico: grui1@clinicaruiz.com
Recibido: diciembre 2011. Aceptado: enero 2012.

Este artículo debe citarse como: Ruiz-Delgado GJ, Fernández-Macouzet M, Alarcón-Urdaneta C, Ruiz-Argüelles GJ. The role of post-autograft maintenance therapy in multiple myeloma: A propos d'un cas. Rev Hematol Mex 2012;13(1):39-41.

www.nietoeditores.com.mx

survival. Results of thalidomide maintenance trials are conflicting: following autologous SCT, thalidomide maintenance therapy has been associated with improved RFS in some studies⁶⁻⁹ but not others¹⁰ and an overall survival benefit has not been demonstrated consistently, although a meta-analysis has shown a trend toward improved overall survival.¹¹

We present here the case of a lady with multiple myeloma who was autografted after achieving a complete remission and who had a relapse while being followed without maintenance treatment. After achieving a second complete remission she was re-autografted and subsequently given maintenance treatment with oral thalidomide, the patient remaining in a sustained stringent complete remission (sCR)¹² for a period of over 55 months. Since the only difference between the two autografts was that in the second one maintenance with oral thalidomide was employed, this case clearly shows that it was the responsible for the long-lasting remission observed in the patient after the second autograft.

CASE PRESENTATION

This 46 year old woman sought for medical attention because of low back pain on December 2002. Laboratory work-up disclosed an IgG lambda monoclonal spike (4.2 g/dL), bone marrow infiltration by abnormal plasma cells, increased levels of beta 2 microglobulin (3.4 miU/mL), osteolytic lesions and normal serum albumin levels; the cariotype was normal and the investigation of deletion 13 by FISH was negative. With the diagnosis of ISS-III MM, the patient was treated with oral thalidomide (100 mg/day) and weekly oral dexamethasone (40 mg/week)² until the monoclonal spike dropped to 0.4 g/dL. At this point she was autografted using high-dose (200 mg/m²) melphalan.⁴ No maintenance treatment after the transplant was prescribed. Twenty eight months later, the M-component reappeared and the patient was treated again with oral thalidomide (100 mg/day) and weekly oral dexamethasone (40 mg/week). The monoclonal spike disappeared and at this point the patient was given a second autograft using the same conditioning regimen.⁴ After the second autograft, she was prescribed oral thalidomide (100 mg/day), the monoclonal spike remaining undetectable and negative the immunofixation and normal the free light chain assay. The patient remains in a sustained sCR for over 55 months after

the second autograft. The Figure 1 depicts the evolution of the monoclonal spike along treatment.

DISCUSSION

Thalidomide maintenance has the potential to modulate residual multiple myeloma after an initial response. It is not until recently that the role of maintenance in patients with multiple myeloma given high-dose therapy rescued with autologous stem cells has been defined.⁵ Thalidomide maintenance significantly improves progression-free survival and can be associated with improved overall survival, mainly in patients with favorable prognosis.⁵⁻⁹ In addition, overview analyses have demonstrated that thalidomide maintenance is associated with a significant late overall survival benefit.⁵⁻¹¹

Information about the role of maintenance therapy in multiple myeloma patients after achieving a remission stems mainly from trials comparing patients who have or not received thalidomide as maintenance therapy.⁵⁻¹⁰ The case that we present here clearly shows, in a same person, that the maintenance therapy was by itself able to maintain a sustained sCR and to prolong both the OS and the progression-free survival of the patient. This evidence further supports the role of maintenance therapy with thalidomide and possibly other immunomodulatory drugs¹³ in patients with multiple myeloma after being treated with high-dose chemotherapy rescued with autologous stem cell support.

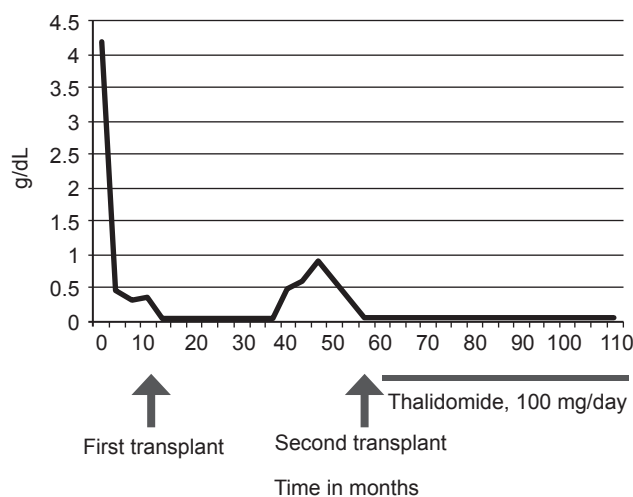


Figure 1. IgG lambda paraprotein along time in the patient

REFERENCES

1. Ruiz-Delgado GJ, Ruiz-Argüelles GJ. El trasplante autólogo sigue siendo importante en el tratamiento del mieloma múltiple. *Rev Hematol Mex* 2011;12(Suppl 1):S1-S2.
2. Gómez-Almaguer D, Cano-Castellanos R, Cedillo-de la Cerda JL, Garcés-Ruiz O, Limón-Flores A, y col. Guías mexicanas de diagnóstico y recomendaciones terapéuticas para mieloma múltiple (2009). *Rev Hematol Mex* 2010;11:40-62.
3. Kyle RA. Diagnosis and treatment of multiple myeloma in 2010. *Rev Hematol Méx* 2010;11:30-39.
4. López-Otero A, Ruiz-Delgado GJ, Ruiz-Argüelles GJ. A simplified method for stem cell autografting in multiple myeloma: A single institution experience. *Bone Marrow Transplant* 2009;44:715-719.
5. Morgan GJ, Gregory WM, Davies FE, Bell SE, Szubert AJ, et al. The role of maintenance thalidomide therapy in multiple myeloma: MRC Myeloma IX results and meta-analysis. *Blood* 2011. Oct 20. [Epub ahead of print].
6. Attal M, Harousseau JL, Leyvraz S, et al. Maintenance therapy with thalidomide improves survival in patients with multiple myeloma. *Blood* 2006;108:3286-3294.
7. Barlogie B, Tricot G, Anaissie E, et al. Thalidomide and hematopoietic- cell transplantation for multiple myeloma. *N Engl J Med* 2006;354:1021-1030.
8. Spencer A, Prince HM, Roberts AW, et al. Consolidation therapy with low-dose thalidomide and prednisolone prolongs the survival of multiple myeloma patients undergoing a single autologous stem-cell transplantation procedure. *J Clin Oncol* 2009;27:1788-1793.
9. Lokhorst HM, van der Holt B, Zweegman S, et al. A randomized phase 3 study on the effect of thalidomide combined with adriamycin, dexamethasone, and high-dose melphalan, followed by thalidomide maintenance in patients with multiple myeloma. *Blood* 2010;115:1113-1120.
10. Sahebi F, Spielberger F, Kogut NM, et al. Maintenance thalidomide following single cycle autologous peripheral blood stem cell transplant in patients with multiple myeloma. *Bone Marrow Transplant* 2006;37:825-829.
11. Hicks LK, Haynes AE, Reece DE, et al. A meta-analysis and systematic review of thalidomide for patients with previously untreated multiple myeloma. *Cancer Treat Rev* 2008;34:442-452.
12. Rajkumar SV, Harousseau JL, Durie B, Anderson KC, Dimopoulos M, et al. Consensus recommendations for the uniform reporting of clinical trials: Report of the International Myeloma Workshop Consensus Panel I. *Blood* 2011; 117:4691-4695.
13. Ruiz-Delgado GJ, Ruiz-Argüelles GJ. Lenalidomide maintains remissions in persons with multiple myeloma intolerant to thalidomide. *Rev Hematol Mex* 2011;12:79-81.

Sir,

Our original manuscript entitled “Micronutrients status along with hematological and biochemical parameters in sickle dubytes: preliminary report from India” published in Rev Hematol Mex 2011; 12(3):131-137 bears an error in the title, which should be “*Micronutrients status along with hematological and biochemical parameters in sickle subtypes: preliminary*

report from India”. There is a misspelling of subtypes (dubtypes) which needs to be edited. Apart from that in table no.3, hematological parameter, WBC (Ths/ μ l) of group-2 should be read 9.2(4.3-21.1) instead of 9.2(4.321.1).

Dr. Renu Saxena. Department of Hematology, 2nd floor, New Pvt ward, All India Institute of Medical Sciences, Ansari Nagar, New Delhi - 110029, India. E-mail: renusax@hotmail.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 deberá entregarse impreso, por cuádruplicado, en hojas tamaño carta (21 × 27 cm), a doble espacio, acompañado del disquete con la captura correspondiente e indicando en la etiqueta el título del artículo, el nombre del autor principal y el programa de cómputo con el número de versión. (Ejemplo: Estrógenos en el climaterio. Guillermo Martínez. Word 6.0).
2. Las secciones se ordenan de la siguiente manera: página del título, resumen estructurado, abstract, introducción, material y método, resultados, discusión, referencias, cuadros, pies de figuras.
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 de 15 hojas.
En la primera página figurará el título completo del trabajo, sin superar los 85 caracteres, los nombres de los autores, servicios o departamentos e institución (es) a que pertenece (n) y la dirección del primer autor. 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 uno hasta cuatro asteriscos (*, **, ***, ****, *****); si son más autores utilice números en superíndice.
4. Para fines de identificación cada hoja del manuscrito deberá llevar, en el ángulo superior izquierdo, la inicial del nombre y el apellido paterno del primer autor y en el ángulo derecho el número progresivo de hojas.
5. Todo material gráfico deberá enviarse en diapositivas, en color o blanco y negro, nítidas y bien definidas. En el marco de cada diapositiva se anotará, con tinta, la palabra clave que identifique el trabajo, el número de la ilustración, apellido del primer autor y con una flecha se indicará cuál es la parte superior de la figura. Si la diapositiva incluyera material previamente publicado, deberá acompañarse de la autorización escrita del titular de los derechos de autor.
6. Las gráficas, dibujos y otras ilustraciones deben dibujarse profesionalmente o elaborarse con un programa de cómputo y adjuntarlas al mismo disquete del texto señalando en la etiqueta el programa utilizado.
7. 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.
8. 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.
9. Resumen. La segunda hoja incluirá el resumen, de no más de 250 palabras y deberá estar estructurado en antecedentes, material y método, resultados y conclusiones. Con esta estructura se deberán enunciar claramente los propósitos, procedimientos básicos, metodología, principales hallazgos (datos concretos y su relevancia estadística), así como las conclusiones más relevantes. Al final del resumen proporcionará de 3 a 10 palabras o frases clave. Enseguida se incluirá un resumen (abstract) en inglés.
10. Abstract. Es una traducción correcta del resumen al inglés.
11. Texto. Deberá contener introducción, 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. Expresé brevemente el propósito del artículo. Resume el fundamento lógico del estudio u observación. Mencione las referencias estrictamente pertinentes, sin hacer una revisión extensa del tema. No incluya datos ni conclusiones del trabajo que está dando a conocer.
 - b) Material y método. Describa claramente la forma de selección de los sujetos observados o que participaron en los experimentos (pacientes o animales de laboratorio, incluidos los testigos). Identifique los métodos, aparatos (nombre y dirección del fabricante entre paréntesis) y procedimientos con detalles suficientes para que otros investigadores puedan reproducir los resultados. Explique brevemente los métodos ya publicados pero que no son bien conocidos, describa los métodos nuevos o sustancialmente modificados, manifestando las razones por las cuales se usaron y evaluando sus limitaciones. Identifique exactamente todos los medicamentos y productos químicos utilizados, con nombres genéricos, dosis y vías de administración.
 - c) Resultados. Preséntelos siguiendo una secuencia lógica. No repita en el texto los datos de los cuadros o figuras; sólo destaque o resuma las observaciones importantes.
 - d) Discusión. Insista en los aspectos nuevos e importantes del estudio. No repita pormenores de los datos u otra información ya presentados en las secciones previas. Explique el significado de los resultados y sus limitaciones, incluidas sus consecuencias para la investigación futura. Establezca el nexo de las conclusiones con los objetivos del estudio y absténgase de hacer afirmaciones generales y extraer conclusiones que carezcan de respaldo. Proponga 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;57:226-9.
Si se trata de libros o monografías se referirá de la siguiente forma:
Hernández RF. Manual de anatomía. 2ª ed. México: Méndez Cervantes, 1991;pp:120-9.
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.
12. 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 transfieren/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@clinicaruiz.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 with one to four asterisks (*, **, ***, ****); if there are more authors use 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; 57:226-9.
In the case of books or monographs, reference will be:
Hernández RF. Anatomy manual. 2nd edition. Mexico: Méndez Cervantes, 1991:120-9.
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.

Hematología 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: gruiz1@clinicaruiz.com