ISSN 2448-4709

Revista de HEMATOLOGÍA

Volumen 19 abril-junio 2018

EDITORIAL

57 **El tratamiento moderno de las neoplasias hematológicas o el triste despertar a la realidad en la práctica clínica de un sector de la Hematología mexicana: el caso de la leucemia linfocítica crónica como un modelo**
Arianna Robles-Rodríguez, Alicia E Guzmán-Hernández, Carlos Roberto Best-Aguilera

ARTÍCULOS ESPECIALES

61 **Enfermedad de von Willebrand. El reto en el diagnóstico y el tratamiento**
Carlos Martínez-Murillo

73 **Trastornos del metabolismo del hierro: muy poco, demasiado, demasiado tarde**
Marc J Kahn

77 **El tratamiento moderno de la leucemia linfocítica crónica: una aproximación a la terapia personalizada**
Carlos Best-Aguilera, Alicia Elizabeth Guzmán-Hernández

83 **Indicaciones de transfusión de hemocomponentes**
Erika Maricela Gil-García

91 **Esquemas terapéuticos actuales en leucemia linfoblástica aguda pediátrica**
Hiroto Inaba

95 **Trombocitopenia inmunitaria primaria en niños**
Bruna Isabella Taboada-Mascarin

101 **NOTICIAS**

Publicación de la Agrupación Mexicana para el Estudio de la Hematología, A.C.

2 2018

FARMACIAS ESPECIALIZADAS

Distribuimos **el más amplio catálogo de Medicamentos Especializados en Hematología,** que incluyen los avances más recientes de la industria farmacéutica **para el tratamiento en patologías de tercer nivel.**

¡Además tenemos la más extensa disponibilidad en Medicamentos de Alta Especialidad, Generales, Material de Curación y Vacunas!

¡Sólo tiene que llamar!

LADA sin costo

01(55) 5278·4500

TeleFármacos

www.farmaciasespecializadas.com

Revista de HEMATOLOGÍA

Rev Hematol Mex 2018;19: abril-junio

EDITORES EN JEFE

César Homero GUTIÉRREZ-AGUIRRE. Monterrey, México
Luis M. VILLELA-MARTÍNEZ. Hermosillo, México

EDITORES ASOCIADOS

Oscar GONZÁLEZ-LLANO. Monterrey, México
Carlos BEST-AGUILERA. Guadalajara, México
Amalia BRAVO-LINDORO. Ciudad de México, México

COMITÉ EDITORIAL

Álvaro AGUAYO. Ciudad de México, México
Javier BOLAÑOS-MEADE. Baltimore, EUA
Jorge CORTÉS. Houston, EUA
Aurora DE-LA-PEÑA. Ciudad de México, México
Sergio GIRALT. Nueva York, EUA
David GÓMEZ-ALMAGUER. Monterrey, México
Renán A. GÓNGORA-BIACHI. Mérida, México
Bertha IBARRA. Guadalajara, México
José Carlos JAIME-PÉREZ. Monterrey, México
Francesco LO COCO. Roma, Italia
Xavier LÓPEZ-KARPOVITCH. Ciudad de México, México
Alejandro MADRIGAL. Londres, Inglaterra
Carlos MARTÍNEZ-MURILLO. Ciudad de México, México
Héctor MAYANI. Ciudad de México, México
Rubén A. MESA. Scottsdale, EUA
José María MORALEDA. Murcia, España
Rubén NIESVIZKY. Nueva York, EUA
Guillermo J RUIZ-ARGÜELLES. Puebla, México
Guillermo J. RUIZ-DELGADO. Puebla, México
Arlette RUIZ-de-SAEZ, Caracas, Venezuela
Jesús F. SAN-MIGUEL. Salamanca, España
Luz del Carmen TARIN-ARZAGA. Monterrey, México
José Francisco TOMAS. Madrid, España
Enrique TORRE-LÓPEZ. San Luis Potosí, México
Jorge VELA-OJEDA. Ciudad de México, México

FUNDADOR

Dr. Luis SÁNCHEZ-MEDAL†

PRESIDENTA

Dra. Adolfina BERGÉS-GARCÍA

VICEPRESIDENTE

Dr. Oscar HERNÁNDEZ-ZAMUDIO

SECRETARIA

Dra. María Antonieta VÉLEZ-RUELAS

TESORERA

Dra. M. Patricia OROPEZA-MARTÍNEZ

VOCAL DE ACTIVIDADES ACADÉMICAS

Dr. Carlos MARTÍNEZ-MURILLO

VOCAL DE MEMBRESÍA

Dra. María Luisa DE LA ROSA-CANO

COORDINADORA ADMINISTRATIVA

Mayra OVIEDO-PELL

Revista de Hematología, año 19, número 2, abril-junio 2018, es una publicación trimestral editada por la Agrupación Mexicana para el Estudio de la Hematología, A.C. San Francisco 1626, Desp. 406, Colonia Del Valle, Delegación Benito Juárez, CP 03100, México, DF. Tel.: 52 (55) 5524-1112, 52 (55) 5534-1856, www.amehac.org.
Editor responsable: César Homero Gutiérrez-Aguirre. Reserva de Derechos al Uso Exclusivo otorgado por el Instituto Nacional del Derecho de Autor: 04-2013-012813573700-102. ISSN: 2448-4709, otorgado por el Instituto Nacional del Derecho de Autor. Certificado de Licitud de Título en trámite. Certificado de Licitud de Contenido en trámite, otorgados por la Comisión Calificadora de Publicaciones y Revistas Ilustradas de la Secretaría de Gobernación. Autorización como Publicación Periódica por Sepomex en trámite.
Impresa en Roma Color SA de CV. Pascual Orozco 70, colonia San Miguel Iztacalco, CP 08650, México, DF. Este número se terminó de imprimir el 17 de mayo de 2018.

Las opiniones expresadas por los autores no necesariamente reflejan la postura del editor de la publicación.
Queda estrictamente prohibida la reproducción total o parcial de los contenidos e imágenes de la publicación sin previa autorización de la Agrupación Mexicana para el Estudio de la Hematología, A.C.

Editada y distribuida por Edición y Farmacia SA de CV (Nieto Editores®). Cerrada de Antonio Maceo 68, colonia Escandón, 11800 Ciudad de México. Teléfono: 5678-2811, www.nietoeditores.com.mx.

Leunase®

Solución Inyectable

L-asparaginasa

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

sanfer®

Revista de Hematología

Volumen 19, Núm. 2, abril-junio, 2018

CONTENIDO

EDITORIAL

57 **El tratamiento moderno de las neoplasias hematológicas o el triste despertar a la realidad en la práctica clínica de un sector de la Hematología mexicana: el caso de la leucemia linfocítica crónica como un modelo**
Arianna Robles-Rodríguez, Alicia E Guzmán-Hernández, Carlos Roberto Best-Aguilera

ARTÍCULOS ESPECIALES

61 **Enfermedad de von Willebrand. El reto en el diagnóstico y el tratamiento**
Carlos Martínez-Murillo

73 **Trastornos del metabolismo del hierro: muy poco, demasiado, demasiado tarde**
Marc J Kahn

77 **El tratamiento moderno de la leucemia linfocítica crónica: una aproximación a la terapia personalizada**
Carlos Best-Aguilera, Alicia Elizabeth Guzmán-Hernández

83 **Indicaciones de transfusión de hemocomponentes**
Erika Maricela Gil-García

91 **Esquemas terapéuticos actuales en leucemia linfoblástica aguda pediátrica**
Hiroto Inaba

95 **Trombocitopenia inmunitaria primaria en niños**
Bruna Isabella Taboada-Mascarin

101 **NOTICIAS**

CONTENTS

EDITORIAL

57 **The modern treatment of hematological neoplasms or the sad awakening to reality in the clinical practice of a sector of Mexican Hematology: the case of chronic lymphocytic leukemia as a model**
Arianna Robles-Rodríguez, Alicia E Guzmán-Hernández, Carlos Roberto Best-Aguilera

SPECIAL ARTICLES

61 **Von Willebrand disease. The challenge in the diagnosis and treatment**
Carlos Martínez-Murillo

73 **Disorders of iron metabolism: Too little, too much, too late**
Marc J Kahn

77 **The modern treatment of chronic lymphocytic leukemia: An approach of the personalized therapy**
Carlos Best-Aguilera, Alicia Elizabeth Guzmán-Hernández

83 **Indications of blood components transfusion**
Erika Maricela Gil-García

91 **Current therapeutic approaches in pediatric acute lymphoblastic leukemia**
Hiroto Inaba

95 **Primary immune thrombocytopenia in children**
Bruna Isabella Taboada-Mascarin

101 **NEWS**

Leunase

INFORMACIÓN PARA PRESCRIPCIÓN AMPLIA (IPP-A)

1. DENOMINACIÓN DISTINTIVA

LEUNASE®

2. DENOMINACIÓN GENÉRICA

(L-Asparaginasa)

3. FORMA FARMACÉUTICA Y FORMULACIÓN:

Para solución inyectable.

El frasco con polvo contiene:

L-Asparaginasa..... 5,000 UI ó 10,000 UI

4. INDICACIONES TERAPÉUTICAS

Leucemia Aguda linfoblástica

Linfoma no Hodgkin

5. FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA

Las células tumorales en la leucemia aguda y el linfoma maligno, requiere asparagina exógena como un nutriente esencial para su crecimiento.

LEUNASE® ha demostrado su eficacia para inactivar a la L-Asparagina en el plasma. La eficacia aparece relativamente cercana a la administración.

La L-Asparaginasa obtenida a partir de cultivos de *E.coli*, tiene 2-10% de actividad de glutaminasa intrinseca, lo cual puede causar depleción parcial de L-glutamina exógena.

Después de la administración de 200 UI/Kg. de LEUNASE®, a L-Asparaginada desaparece muy lento del suero.

En caso de una administración consecutiva por cuatro días, los niveles sanguíneos aumentan gradualmente.

Los estudios de distribución de la L-Asparaginasa revelan que el nivel tisular es alto, y una pequeña cantidad es detectada en pulmón, riñón, hígado, corazón. No es excretado por la orina. La droga parece actuar principalmente en la sangre, linfa o fluidos tisulares.

6. CONTRAINDICACIONES

En los pacientes con pancreatitis o con antecedentes de pancreatitis, pudiera presentarse pancreatitis hemorrágica aguda después de la administración de L-asparaginasa.

7. PRECAUCIONES GENERALES

Este producto deberá ser administrado únicamente por médicos especialistas en oncología y/o hematología, con experiencia en quimioterapia antineoplásica.

8. RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA

La experimentación animal ha demostrado que LEUNASE® es teratogénico.

No debe usarse en pacientes embarazadas o con probabilidad de embarazo ni durante el periodo de lactancia.

9. REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS

Durante la administración de LEUNASE®, pueden presentarse las siguientes reacciones adversas:

1.- Hepáticas: perturbaciones de las funciones hepáticas (hiperamonemia, disminución del nivel del colesterol, hígado graso, aumento de la fosfatasa alcalina, aumento de la TGO y TGP, fluctuación de la DHL, etc.).

2.- Pancreatitis: perturbación de las funciones pancreáticas (necrosis de los islotes de Langerhans).

3.- Shock: ocasionalmente puede aparecer shock, confusión, convulsiones, etc. Cuando se presentan estos síntomas debe suspenderse la administración del medicamento.

4. Renales: perturbaciones de las funciones renales, (proteinuria, aumento del BUN, edema, etc.).

5.- Sanguíneas: disminución del nivel de fibrinógeno, de la relación A/G y de plaquetas, diátesis hemorrágicas. En estos casos de acuerdo con los síntomas han de tomarse medidas adecuadas, como suspensión del medicamento, etc.

6.- Hipersensibilidad: exantema, urticaria y otros síntomas de hipersensibilidad. Cuando aparecen estos síntomas debe suspenderse la medicación.

7.- En el sistema nervioso: ocasionalmente, pueden aparecer perturbaciones del sistema nervioso central, como inestabilidad psicológica, somnolencia, etc. En estos casos deberá suspenderse la administración del medicamento.

8.- Digestivo: pueden aparecer náuseas, eructos, vómitos y anorexia.

9.- Cerebrales: se ha informado que el uso de LEUNASE®, puede producir perturbaciones orgánicas del cerebro, que abarcan una gran extensión del mismo y son potencialmente mortales.

10.- Otros: se puede presentar cefalea, dolor de vasos sanguíneos y malestar general. Además de 2 a 5 horas después de la inyección puede presentarse fiebre, que desaparece espontáneamente.

10. INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO

LEUNASE® puede ser administrado conjuntamente con otros antineoplásicos frecuentemente utilizados en los esquemas de tratamiento farmacológico habituales en casos de leucemia aguda linfoblástica y linfoma no Hodgkin.

No deberá administrarse LEUNASE® en pacientes con tendencia al abuso del alcohol.

LEUNASE® no interactúa con los alimentos.

11 ALTERACIONES EN LOS RESULTADOS DE PRUEBAS DE LABORATORIO

Durante la administración de LEUNASE® y dependiendo de la aparición o no de reacciones adversas, pueden presentarse las anomalías señaladas en el apartado de reacciones secundarias y adversas.

12 PRECAUCIONES EN RELACIÓN CON EFECTOS DE CARCINOGÉNESIS, MUTAGÉNESIS, TERATOGÉNESIS Y SOBRE LA FERTILIDAD

Carcinogénesis, mutagénesis, efecto sobre la fertilidad: La inyección intraperitoneal de 2,500 U.I./Kg/día durante cuatro días a ratones suizos recién nacidos causó un pequeño aumento de adenomas pulmonares, mientras que la leucemia linfocítica no aumentó.

La experimentación animal ha demostrado que LEUNASE® es teratogénico.

A concentraciones de 152 a 909 U.I. por placa, la L-Asparaginasa no fue mutagénica en la prueba de mutágenos microbianos de Ames con o sin actividad metabólica.

No hay estudios adecuados acerca de los efectos de la Asparaginasa sobre la fertilidad.

13. DOSIS Y VIA DE ADMINISTRACIÓN

Precaución en la administración

1.- Antes de la administración, se recomienda realizar una prueba cutánea de sensibilidad, inyectándose subcutáneamente 1 mL de agua destilada que contenga de 1 a 10 UI de L-Asparaginasa y observar al paciente alrededor de 30 minutos, para confirmar que no ocurra ninguna anormalidad. Si aparecen signos anormales, deberá suspenderse la aplicación.

2.-LEUNASE® debe usarse inmediatamente después de haber sido reconstituido.

Adulto:	50 a 200 UI/kg de peso corporal al día.
Pediatría: (niños y neonatos)	50 a 200 UI/kg de peso corporal al día.
Geriatría:	50 a 100 UI/kg de peso corporal al día.

En todos los casos, la administración de LEUNASE® podrá realizarse por vía intramuscular o **POR GOTEO INTRAVENOSO (VENOCLISIS)**

La dosis deberá ajustarse a la edad y estado general del paciente.

PREPARACIÓN DE LA SOLUCIÓN MÉTODO DE ADMINISTRACIÓN:

LEUNASE® solución inyectable puede disolverse en solución fisiológica o en agua destilada inyectable.

Disuélvase el contenido del frasco ámpula en 2 a 5 mL de solución fisiológica o agua destilada inyectable, agítese hasta obtener una solución transparente y aplíquese por vía intramuscular o intravenosa, bajo estricta vigilancia.

Hecha la mezcla administrese de inmediato.

En caso de que no utilice el total de la mezcla así preparada, deberá desecharse el sobrante.

14. MANIFESTACIONES Y MANEJO DE LA SOBREDOSIFICACIÓN O INGESTA ACCIDENTAL

En caso sobredosis, se deben aplicar las medidas terapeuticas de soporte correspondiente y mantener al paciente bajo observación.

15. **PRESENTACIONES**

Caja con 1 ó 5 frascos. Contenido 5,000 UI ó 10 000 UI de L-Asparaginasa.

16. RECOMENDACIONES SOBRE ALMACENAMIENTO:

Consérvese en refrigeración (2°C-8°C). No se congele.

17. LEYENDAS DE PROTECCIÓN

Literatura exclusiva para médicos.

Su venta requiere receta médica

No se use en el embarazo y la lactancia

Este medicamento deberá ser administrado por médicos especialistas en oncología y/o hematología, con experiencia en quimioterapia antineoplásica.

Hecha la mezcla administrese de inmediato y deséchese el sobrante

No se deje al alcance de los niños.

No se administre si la solución no es transparente, si contiene partículas en suspensión o sedimentos, o si el cierre ha sido violado.

Reporte las sospechas de reacción adversa a los correos: farmacovigilancia@cofepris.gob.mx y ucfarmacovigilancia@sanfer.com.mx

18. NOMBRE Y DOMICILIO DEL LABORATORIO

Hecho en Japón por:
Kyowa Hakko Kirin Co., Ltd. Fuji Plant
1188, Shimotogari, Nagaizumi-cho,
Sunto-gun, Shizuoka, Japón

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

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

19. NÚMERO DE REGISTRO DEL MEDICAMENTO

Reg. No. 158M88 SSA IV

sanfer®

www.sanfer.com.mx

Editorial
Rev Hematol Mex. 2018 abril-junio;19(2):57-59.

Revista de Hematología

El tratamiento moderno de las neoplasias hematológicas o el triste despertar a la realidad en la práctica clínica de un sector de la Hematología mexicana: el caso de la leucemia linfocítica crónica como un modelo

The modern treatment of hematological neoplasms or the sad awakening to reality in the clinical practice of a sector of Mexican Hematology: the case of chronic lymphocytic leukemia as a model.

Arianna Robles-Rodríguez, Alicia E Guzmán-Hernández, Carlos Roberto Best-Aguilera

Una de las grandes interrogantes de los hematólogos jóvenes mexicanos es cómo se transita de lo ideal a lo real conservando la esencia de los grandes avances de la especialidad.

En la última década hemos asistido a cambios notorios en los paradigmas del tratamiento de diversas neoplasias hematológicas: leucemia promielocítica aguda, leucemia mieloide crónica, mieloma múltiple y el grupo de neoplasias linfoproliferativas crónicas, principalmente.

Súbitamente nos hemos visto inmersos en el estudio de los mecanismos moleculares responsables de la emergencia del fenómeno de la enfermedad, esto ha ocupado una parte importante de nuestro quehacer cotidiano y ha permitido racionalizar la combinación de los diversos fármacos que constituyen una novedad, hasta llegar a estrellarnos con la dura realidad de sus altos costos y limitado acceso. Aquí cabe mencionar que en nuestro país existe una marcada heterogeneidad en el sistema de salud, de tal suerte que los avances de la medicina quedan

Departamento de Hematología, Hospital General de Occidente, SSJ. Universidad de Guadalajara, Guadalajara, Jalisco, México.

Recibido: 12 de marzo 2018

Aceptado: 14 de marzo 2018

Correspondencia
Carlos Roberto Best Aguilera
carlosbest@gmail.com

Este artículo debe citarse como
Robles-Rodríguez A, Guzmán-Hernández AE, Best-Aguilera CR. El tratamiento moderno de las neoplasias hematológicas o el triste despertar a la realidad en la práctica clínica de un sector de la Hematología mexicana: el caso de la leucemia linfocítica crónica como un modelo. Hematol Méx. 2018 abril-junio;19(2):57-59.

fuera del alcance de grupos significativos de la población o, bien, su acceso se ve limitado u obstaculizado en virtud de la maquinaria burocrática pesada y desafinada.

En términos históricos la leucemia linfocítica crónica estuvo rezagada en cuanto a la comprensión de los mecanismos moleculares implicados en su génesis,[1] y en realidad una de las grandes aportaciones tiene más bien un sustento clínico-epidemiológico, mas no molecular; evidentemente nos estamos refiriendo a la clasificación de la escala pronóstica de Rai que permite identificar a los pacientes que tendrán un curso más bien indolente y en quienes la intervención terapéutica no está justificada, concepto aún valido hoy día. En contraposición también se identifican pacientes con un curso desfavorable de la enfermedad que requieren la intervención terapéutica.[2] Esta última hasta hace relativamente poco estuvo limitada a unos cuantos fármacos, típicamente clorambucilo y prednisona.[3] Aunque los ensayos con poliquimioterapia no fueron extraños en estos pacientes, lo que marcó el preámbulo al primer avance significativo en el tratamiento de la enfermedad, corresponde a la combinación de fludarabina, ciclofosfamida y rituximab, con resultados sobresalientes, informados inicialmente por el grupo del MD Anderson y ratificados por el resto del mundo.[4,5]

Nos encontramos ahora con un conocimiento más profundo de los mecanismos patobiológicos de la leucemia linfocítica crónica, que permite identificar diversos blancos moleculares, como el receptor de las células B, la cinasa de Bruton, la expresión antigénica de los linfocitos aberrantes y la sobreexpresión de los mecanismos antiapoptósicos denotados por la dominancia de Bcl-2.[6]

Paralelamente se han desarrollado fármacos que repercuten en cada uno de los elementos patogénicos anteriores, con alta tasa de efectividad, por lo que el concepto de enfermedad mínima residual negativa ha empezado a ser un jugador importante en el tratamiento de esta enfermedad.[7]

Investigadores clínicos, como Hallek, propusieron recientemente un tratamiento total contra la leucemia linfocítica crónica que comprende la administración racional, escalonada y en combinación de los fármacos modernos a fin de conseguir los mejores resultados en el tratamiento de esta enfermedad.[8]

Es menester hacer hincapié en que hoy día no se concibe omitir el estudio citogenético de estos pacientes en búsqueda de las alteraciones de los cromosomas 11 y 17; al igual que la determinación del estado mutacional de los genes que codifican para la cadena pesada de la inmunoglobulina,[9,10] lo que en sí mismo ya es un reto en la práctica cotidiana clínica y no menos importante es definir cuidadosamente la reserva funcional de los pacientes, a fin de anticipar su capacidad de tolerar el tratamiento planeado o, bien, modificarlo en función de lo mismo.[11]

Todos estos avances ya no promisorios, sino cotidianos, respecto a la intimidad biológica de la enfermedad y su tratamiento racional estallan en el rostro de los clínicos cuando tienen que comunicar un diagnóstico ominoso a un paciente con muy pocas o ninguna posibilidad de acceder a las terapias modernas, esto constituye un paso doloroso de lo ideal a lo real.

Por todo lo anterior, creemos en la necesidad impostergable de unificar criterios y estrategias de tratamiento ajustados a nuestra realidad. Todas estas variantes deberían considerarse en el momento de plantear las estrategias terapéuticas; sabemos que esto es más complicado de lo que parece, mas no imposible.

REFERENCIAS

1. Zenz T, Mertens D, Döhner H, Stilgenbauer S. Molecular diagnostics in chronic lymphocytic leukemia – Pathogenetic and clinical implications, Leuk Lymph 2009;49:5, 864-873, DOI: 10.1080/10428190701882955.
2. Rai KR, Sawitsky A, Cronkite EP, Chanana AD, Levy RN, Pasternack BS. Clinic staging of chronic lymphocytic leukemia. Blood 1975.
3. Shustik C, Mick R, Silver R, Sawitsky A, Rai K, Shapiro L. Treatment of early chronic lymphocytic leukemia: intermittent chlorambucil *versus* observation. Hematol Oncol 1988;6:7.
4. Keating MJ, O'Brien S, Albitar M, et al. Early results of a chemoimmunotherapy regimen of fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab as initial therapy for chronic lymphocytic leukemia. J Clin Oncol 2005;23(18):4079-4088.
5. Hallek M, Fingerle-Rowson G, Fink AM. Immunochemotherapy with fludarabine (F), cyclophosphamide (C), and rituximab (R) (FCR) versus fludarabine and cyclophosphamide (FC) improves response rates and progression-free survival (PFS) of previously untreated patients (pts) with advanced chronic lymphocytic leukemia (CLL) [abstract]. Blood 2008;112(11):abstract 325.
6. Boddy CS, Ma S. Frontline therapy of CLL: Evolving treatment paradigm. Curr Hematol Malig Rep (2018). https://doi.org/10.1007/s11899-018-0438-x
7. García Vela JA, García Marco JA. Enfermedad mínima residual en la leucemia linfocítica crónica. Med Clin (Barc) 2017. http://dx.doi.org/10.1016/j.medcli.2017.06.067
8. Hallek M. Signaling the end of chronic lymphocytic leukemia: new frontline treatment strategies. Blood 28 November 2013 x Volume 122, Number 23: 3723-3734: doi:10.1182/blood-2013-05-498287.
9. Döhner H, Stilgenbauer S, Benner A, et al. Genomic aberrations and survival in chronic lymphocytic leukemia. N Engl J Med 2000;343(26):1910-1916.
10. Hamblin TJ, Davis Z, Gardiner A, Oscier DG, Stevenson FK. Unmutated Ig V(H) genes are associated with a more aggressive form of chronic lymphocytic leukemia. Blood 1999;94(6):1848-1854.
11. Extermann M, Overcash J, Lyman GH, Parr J, Balducci L. Comorbidity and functional status are independent in older cancer patients. J Clin Oncol 1998;16:1582-1587.

Artículo especial
Rev Hematol Mex. 2018 abril-junio;19(2):61-72.

Revista de Hematología

Enfermedad de von Willebrand. El reto en el diagnóstico y el tratamiento*

Von Willebrand disease. The challenge in the diagnosis and treatment.

Carlos Martínez-Murillo

Resumen

La enfermedad de von Willebrand es un trastorno hemorrágico hereditario caracterizado por un defecto cuantitativo o cualitativo del factor de von Willebrand (FvW). Afecta 0.1-1.3% de la población general; sin embargo, muchos sujetos son asintomáticos a pesar de tener bajas concentraciones del factor de von Willebrand. Los sujetos sintomáticos representan 1 por cada 10,000 nacidos vivos (0.01% de la población). El 5 a 20% de las mujeres son diagnosticadas por antecedente de menorragia. La enfermedad se distingue por hemorragias mucocutáneas de intensidad variable que tiende a ser fluctuante; son más intensas en niños y adolescentes. La determinación del factor de von Willebrand: antigénico (FvW:Ag) y el cofactor de ristocetina (FvW:RiCo) son las pruebas básicas para establecer el diagnóstico de enfermedad de von Willebrand, estudios adicionales, como la agregación plaquetaria inducida por ristocetina (RIPA) y el estudio de los multímeros, permiten caracterizar a la enfermedad de von Willebrand para un tratamiento apropiado. El tratamiento usualmente es para corregir la hemorragia o prevenirla en caso de un procedimiento quirúrgico. La elección del tratamiento depende del subtipo de la enfermedad de von Willebrand y la naturaleza de la diátesis hemorrágica, los de elección son la desmopresina y la terapia transfusional con productos sanguíneos. Entre los tratamientos coadyuvantes están los inhibidores de la fibrinólisis, las preparaciones de estrógenos-progestágenos orales y las fibrinas adhesivas.

PALABRAS CLAVE: Enfermedad de von Willebrand; factor de von Willebrand; desmopresina.

Abstract

Von Willebrand disease (VWD) is a hereditary bleeding disorder characterized by a quantitative or qualitative defect of von Willebrand factor (VWF). It presents from 0.1 to 1.3% of the general population; however, many subjects are asymptomatic despite having low concentrations of von Willebrand factor. Symptomatic subjects are presented in 1 per 10,000 live births (0.01% of the population). Women from 5 to 20% are diagnosed by history of menorrhagia. The disease is characterized by mucocutaneous hemorrhages of variable intensity and tends to be fluctuating, being more intense in children and adolescents. The determination of the von Willebrand factor: Antigenic (FvW: Ag) and the cofactor of ristocetin (FvW: RiCo) are the basic tests for Von Willebrand disease, additional studies such as platelet aggregation induced by ristocetin (RIPA) and the study of multimers allow to characterize the VWD for an appropriate treatment. The treatment is usually to correct the presence of hemorrhage or prevent it in the case of a surgical procedure. The choice of treatment depends on the subtype of the Von Willebrand disease and the nature of the hemorrhagic diathesis; the ones of choice are desmopressin (DDAVP) and transfusion therapy with blood products. Among the adjuvant treatments are fibrinolysis inhibitors, oral estrogen-progestagens preparations and adhesive fibrins.

KEYWORDS: Von Willebrand disease; Von Willebrand factor; Desmopressin.

* Presentado en el LIX Congreso Nacional de Hematología, 25-29 de abril de 2018. Nuevo Vallarta, México.

Servicio de Hematología, Hospital General de México, Ciudad de México, México.

Recibido: 5 de abril 2018

Aceptado: 9 de abril 2018

Correspondencia
Carlos Martínez Murillo
carlosmtzmurillo@gmail.com

Este artículo debe citarse como
Martínez-Murillo C. Enfermedad de von Willebrand. El reto en el diagnóstico y el tratamiento. Hematol Méx. 2018 abril-junio;19(2):61-72.

ANTECEDENTES

La enfermedad de von Willebrand es un trastorno hemorrágico hereditario caracterizado por un defecto cuantitativo o cualitativo del factor de von Willebrand (FvW). Con base en los datos epidemiológicos se considera el trastorno hemorrágico hereditario descrito con más frecuencia.[1,2]

Esta enfermedad fue descrita en 1924 por Erick A von Willebrand, médico finlandés que describió el primer caso en una paciente de nombre Hjördis de cinco años y nacida en Föglo, en las islas Aland, en el golfo de Botnia, en Finlandia. Su historia clínica se caracterizaba por epistaxis, gingivorragias y pequeños hematomas. Erick investigó los antecedentes heredofamiliares y determinó que un gran número de familiares tenían trastornos similares (11 tenían síntomas similares y 3 habían fallecido por hemorragia gastrointestinal). En su publicación describió una familia de 58 individuos emparentados por cuatro generaciones y de ambas ramas con antecedente de hemorragias mucocutáneas; a este trastorno le denominó "pseudohemofilia", hizo hincapié en diferencias importantes con esta enfermedad, dado que estaban afectados hombres y mujeres y el defecto hemorrágico dañaba principalmente el sistema de la hemostasia primaria.[3] En la familia de Hjördis varios hermanos tenían manifestaciones similares, lamentablemente Hjördis falleció en su cuarto periodo menstrual. Trabajos posteriores, en conjunto con varios colegas e investigadores, lograron identificar una nueva proteína que interacciona con las plaquetas y el endotelio, el factor de von Willebrand (**Figura 1**).[4,5]

La enfermedad de von Willebrand consiste en la disminución del factor de von Willebrand, ya sea en su función (FvW:RCo) o en su concentración (FvW:Ag), lo que define varios subtipos de la enfermedad. Los tipos 1 y 3 son defectos cuantitativos y los subtipos 2 son defectos cualitativos.

Debido a que el factor de von Willebrand es almacenado en los cuerpos de Weibel-Palade en la célula endotelial, al liberarse forma un complejo de unión con el factor VIII de la coagulación (F.VIII:C), de tal suerte que en su forma nativa se encuentra el complejo FvW/FVIII, por esta razón algunos pacientes tienen bajas concentraciones del F.VIII:C y, por consiguiente, tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPa) prolongada.

Epidemiología

La enfermedad de von Willebrand afecta a 0.1-1.3% de la población general, aunque Rodeghiero la identificó en 1% de la población italiana;[6,7] sin embargo, muchos sujetos son asintomáticos a pesar de tener bajas concentraciones del factor de von Willebrand. Esto parece depender del valor de corte para definir a los pacientes con diagnóstico de enfermedad de von Willebrand, que se considera actualmente < 30 UI. Los sujetos sintomáticos representan 1 por cada 10,000 nacidos vivos (0.01% de la población).[1] El 5 a 20% de las mujeres son diagnosticadas por antecedentes de menorragia.[8] El tipo más frecuente es el 1 con 70% de los casos, tipo 2 con 20 a 25% y sólo 5% son tipo 3.

Factor de von Willebrand

El factor de von Willebrand se codifica en el cromosoma 12 y es sintetizado en las células endoteliales y en los gránulos alfa de las plaquetas. Consta de diferentes dominios desde la A a la D (D1-D2-D'-D3-A1-A2-A3-D4-C1-C2-C3-C4-C5-C6-CK). **Figura 2**

El factor de von Willebrand (FvW) es una glucoproteína de alto peso molecular sintetizado y almacenado en megacariocitos y células endoteliales. El gen que codifica el FvW se ha clonado y localizado en el cromosoma 12p13.2. El gen está compuesto de 178 kilobases con 52 exones. La estructura del FvW está compuesta de

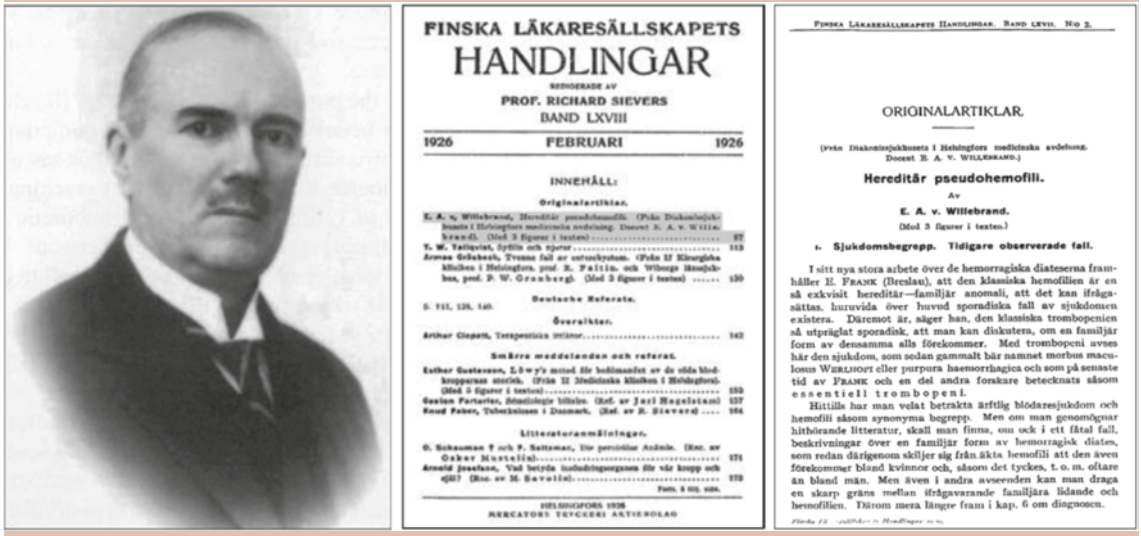


Figura 1. Erick A von Willebrand y su publicación original de la enfermedad.

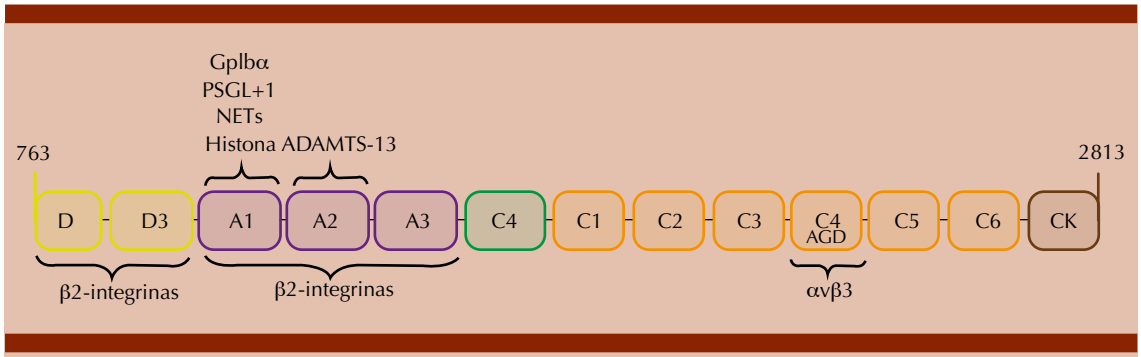


Figura 2. Molécula del factor de von Willebrand.

un polipéptido de 270 kDa con una subunidad que comprende 2050 residuos de aminoácidos, cada subunidad contiene sitios de unión para la colágena y para las glucoproteínas (Gp) Ib y GpIIb/IIIa. En vasos sanguíneos intactos el FvW no interactúa con los receptores de plaquetas, cuando el vaso se daña expone el subendotelio y se une el FvW; esta interacción induce un cambio conformacional en el FvW que expone los sitios de unión para que la GpIb de las plaquetas se una al FvW y se lleve a cabo el mecanismo de adhesión plaquetaria por medio del dominio A1. El FvW se adhiere a las fibras de colágena de la pared vascular, pero también a otros componentes del subendotelio, por otro lado, en superficies con *high shear stress* se ha demostrado la activación del sitio de unión de la GpIIb/IIIa ($\alpha IIb\beta^3$) sobre la membrana plaquetaria, esta activación es capaz de unir plaquetas (agregación) por medio del FvW, fibrinógeno, vitronectina y otras proteínas que contengan la secuencia Arg-Gly-Asp.

El ARNm codifica para una proteína de alrededor de 2813 aminoácidos (aa) llamada pre-pro-FvW, este producto inicial de 300 a 350 kDa pierde una fracción llamada péptido de señal (SP) que consta de 22 aa, que inicia el proceso de formación de la proteína del FvW, después de esta pérdida el propolipéptido de 2791 aa genera dímeros a través de la formación de puentes disulfuro en las porciones carboxi-terminales, posteriormente se lleva a cabo la glucosilación en el aparato de Golgi, lo que resulta en un alto contenido de carbohidratos. La proteína madura de 2051 aa forma puentes de disulfuro en las porciones aminoterminales de los dímeros; se forman series de multímeros de diferente tamaño que van desde una sola unidad fundamental de 225 hasta 120,000 kDa.

Los multímeros del FvW se almacenan en su mayor parte en los cuerpos de Weibel-Palade del endotelio, y bajo ciertos estímulos pasan a circulación y al subendotelio. Los productos que liberan al FvW son: trombina, calcio, fibrina, activador tisular del plasminógeno (t-PA), plasmina, adrenalina, bradicinina, interleucina 1, vasopresina y su análogo sintético, la desamino-D-arginina-vasopresina (DDAVP) o desmopresina. Estos agonistas bajo ciertas circunstancias incrementan las concentraciones plasmáticas del FvW y favorecen su actividad biológica.

El FvW funciona como el acarreador esencial del FVIII permitiendo la estabilidad de este factor en la circulación. El FVIII circula en plasma con el FvW para evitar que el factor VIII, que es lábil, se destruya, por tanto el FvW es la molécula que protege al FVIII de la destrucción de algunas enzimas en plasma y es el factor que le da estabilidad al factor VIII. La unión del factor VIII con el FvW es no covalente y recibe el nombre de complejo FVIII:C/FvW, que es un complejo estable.

Los genes que codifican al factor VIII y al FvW son diferentes; el FVIII se codifica en el cromosoma X y el FvW en el cromosoma 12. Cuando existe disminución del FvW se conoce como enfermedad de von Willebrand; en esta enfermedad el FVIII está disminuido a pesar de que su producción es normal, pero el FVIII, al no tener la proteína que lo proteja, se expone a la actividad catalítica de algunas enzimas y por tanto, se encuentra disminuido.

El FvW participa en los mecanismos de la hemostasia, al favorecer la obturación de las lesiones en el endotelio (sistema vascular), esto lo logra mediante su interacción con plaquetas, subendotelio y FVIII:C. Es decir, el FvW participa en la hemostasia primaria y en la secundaria.

El FvW circula en plasma y no se encuentra unido a las plaquetas, su exposición con la matriz subendotelial puede inducir cambios conformacionales en la molécula del FvW e iniciar su participación en los mecanismos de hemostasia.

En la hemostasia primaria, el FvW está directamente implicado en los mecanismos de formación del trombo plaquetario, al favorecer los mecanismos de adhesión y agregación plaquetaria, esto lo efectúa mediante la interacción con complejos glucoproteicos. La plaqueta tiene dos complejos glucoproteicos que interactúan con dominios específicos del FvW. Éste se une a la GPIb-IX y establece el contacto inicial entre las plaquetas y la superficie subendotelial (colágena), es decir, favorece los mecanismos de adhesión plaquetaria, esto ocasiona la activación primaria de la plaqueta. La activación plaquetaria ocasiona la liberación de productos almacenados en los gránulos alfa y cuerpos densos, incluyendo FvW plaquetario y el cambio conformacional de la GPIIb-IIIa. El FvW se une a la GPIIb-IIIa y participa en los mecanismos de interacción plaqueta-plaqueta, mediante el mecanismo de agregación plaquetaria, donde participa el fibrinógeno e iones de calcio.

Revista de Hematología

Clasificación

La identificación de varios subtipos de la enfermedad de von Willebrand ha contribuido a su complejidad, además de las variaciones en la herencia, manifestaciones clínicas y resultados de las pruebas de hemostasia, asimismo, el tratamiento de la enfermedad de von Willebrand en gran medida depende del subtipo de la enfermedad.

Los progresos recientes en la caracterización de las mutaciones que causan la enfermedad de von Willebrand han proporcionado datos suficientes para reorganizar la forma como había sido históricamente clasificada la enfermedad. En 1994 se publicó un nuevo sistema de clasificación de la enfermedad de von Willebrand. Está basada principalmente en el fenotipo de la proteína del FvW que está presente en el plasma y plaquetas del paciente.[6] Básicamente, la clasificación identifica dos categorías por alteraciones cuantitativas (tipos 1 y 3) o cualitativas (tipo 2) del factor de von Willebrand.

La deficiencia cuantitativa del FvW en plasma, plaquetas o ambas identifica a la enfermedad de von Willebrand tipo 1, mientras que la tipo 3 se encuentra ausente o solamente pequeñas cantidades de factor de von Willebrand en plasma y plaquetas se encuentran presentes. El tipo 1 se diferencia del tipo 3 por la deficiencia leve del factor de von Willebrand (usualmente de 30-40 UI/dL), la herencia autosómica dominante y la existencia de hemorragias leves. Se identifican cuatro subtipos de la enfermedad de von Willebrand tipo 2, éstos reflejan mecanismos fisiopatológicos distintos entre cada uno de ellos. Los tipos 2A y 2B se caracterizan por la ausencia de multímeros de gran tamaño en el plasma; en el tipo 2B hay mayor afinidad del FvW a la GpIba.

La identificación de las variantes cualitativamente anormales del FvW con disminución de la función dependiente de plaquetas y la existencia de multímeros normales ha caracterizado al subtipo 2M, causado por mutaciones que afectan la función del FvW, pero no afectan la estructura multimérica. En el tipo 2N (Normandy) la estructura multimérica del FvW no está alterada; sin embargo, la región N-terminal sobre el FvW no se une al factor VIII, por lo que solamente se puede identificar por la prueba de unión del FvW/FVIII.

El sistema actual de clasificación establece los siguientes conceptos:

1. Todos los tipos de la enfermedad de von Willebrand se producen por mutaciones en el locus del FvW.
2. La enfermedad de von Willebrand tipo 1 incluye la deficiencia cuantitativa parcial del FvW; la enfermedad de von Willebrand tipo 2 incluye la deficiencia cualitativa del FvW y la tipo 3 incluye la ausencia casi total del FvW.
3. La enfermedad de von Willebrand tipo 2A designa las variantes cualitativas con función relacionada con plaquetas disminuida, asociada con la ausencia de multímeros de alto peso molecular del Factor de von Willebrand.
4. La enfermedad de von Willebrand tipo 2B designa a las variantes cualitativas con afinidad incrementada por la glucoproteína Ib.
5. La enfermedad de von Willebrand tipo 2M designa a las variantes cualitativas con función relacionada con plaquetas disminuida, no producida por ausencia de multímeros de alto peso molecular.
6. La enfermedad de von Willebrand tipo 2N designa a las variantes cualitativas con afinidad disminuida por el factor VIII.

7. En caso de fenotipo mixto causado por heterocigocidad compuesta, éste se designa indicando la clasificación de cada alelo separado por una diagonal (/).

8. Para la descripción de mutaciones, se sugieren sistemas numéricos para aminoácidos y nucleótidos.

Datos clínicos

En términos clínicos, la enfermedad se caracteriza por hemorragias mucocutáneas de intensidad variable que tiende a ser fluctuante, es decir, alternan periodos hemorrágicos con periodos asintomáticos, lo que dificulta el diagnóstico de la enfermedad. Los síntomas son más intensos en los niños y adolescentes, además, dentro de las familias afectadas existe gran variación en la frecuencia y severidad de la enfermedad. La expresión clínica de la enfermedad de von Willebrand usualmente es leve en el tipo I y la severidad aumenta en los tipos 2 y 3. En general, la severidad de la hemorragia se correlaciona con el grado de reducción del FVIII:C, pero no con la magnitud del tiempo de hemorragia o con su existencia.

La epistaxis es el principal síntoma en estos pacientes con frecuencia de 60%, las metrorragias constituyen el principal síntoma en las mujeres adolescentes, cuya frecuencia puede alcanzar cifras incluso de 75%. Los niños frecuentemente tienen equimosis de aparición espontánea que sugiere la posibilidad de enfermedad de von Willebrand. Asimismo, la enfermedad de von Willebrand puede diagnosticarse después de un procedimiento quirúrgico con hemorragia transoperatoria y posoperatoria, particularmente después de extracciones dentales o amigdalectomía. Por lo general, el factor VIII está discretamente disminuido, por tanto, las manifestaciones hemorrágicas por alteraciones en la hemostasia secundaria son poco frecuentes en la enfermedad de von Willebrand, excepto en el tipo 3 en el que el factor VIII está muy reducido y los pacientes pueden tener hematomas y hemartrosis, semejante a los pacientes con hemofilia.

La hemorragia después del parto es rara en las pacientes con enfermedad de von Willebrand tipo 1 en el que las concentraciones del FVIII/FvW son casi normales y generalmente se encuentran normales al final del embarazo. En pocos casos, las concentraciones del FVIII/FvW no son normales durante el embarazo y estas mujeres requieren tratamiento profiláctico con desmopresina o concentrados de FVIII/FvW antes del parto. Las pacientes con enfermedad de von Willebrand tipos 2A, 2B y 3 usualmente requieren tratamiento con terapia de reemplazo posparto.

Los pacientes con enfermedad de von Willebrand manifiestan síntomas hemorrágicos que son típicos de defectos de hemostasia primaria. La enfermedad debe sospecharse en cualquier paciente con antecedente de hemorragia mucocutánea (epistaxis, metrorragias, gingivorragias, etc.) y posoperatoria, especialmente si los antecedentes familiares sugieren un patrón de herencia autosómica. Los pacientes con enfermedad de von Willebrand tipo 3 tienen hemorragias que semejan la hemofilia: hemartrosis, hemorragias musculares, etc. (defectos de hemostasia secundaria).

La interpretación de los valores de laboratorio del factor de von Willebrand (FvW) con frecuencia es difícil debido a que el diagnóstico se establece con la imagen global de todas las pruebas de hemostasia. Por regla general, no hay un valor de corte aceptado en el que el padecimiento de un individuo pueda clasificarse como enfermedad de von Willebrand en forma definitiva. Existen, además, variaciones importantes de las concentraciones del FvW plasmático en el mismo paciente. Variables como el ejercicio, el tabaquismo, enfermedad subyacente, fármacos (por ejemplo, los anticonceptivos orales) y el em-

barazo pueden modificar las concentraciones del FvW, el grupo sanguíneo ABO y otros antígenos fuera del sistema ABO, como el Lewis. Debido a la variabilidad biológica de la enfermedad de von Willebrand, el diagnóstico resulta difícil y únicamente logra establecerse después de varias determinaciones de las pruebas de hemostasia. Por tanto, con la variabilidad del FvW un solo valor normal no excluye la enfermedad de von Willebrand en el paciente sintomático, asimismo, los valores anormales deben confirmarse y repetir las pruebas posteriormente.

Diagnóstico

Pruebas de escrutinio

En las pruebas de escrutinio la cuenta de plaquetas (CP) es usualmente normal; la trombocitopenia leve puede ocurrir en pacientes con tipo 2B. El tiempo de hemorragia (TH) usualmente está prolongado, pero puede ser normal en pacientes con formas leves de la enfermedad, como ocurre en el tipo 1. El tiempo de protrombina (TP) es normal y el tiempo de tromboplastina parcial activado (TTPa) puede estar prolongado de acuerdo con la concentración del FVIII. El FvW: Antigénico (FvW:Ag) y el cofactor de ristocetina (FvW:RiCo) son las pruebas básicas para establecer el diagnóstico de enfermedad de von Willebrand. Estudios adicionales, como la agregación plaquetaria inducida por ristocetina (RIPA) y el estudio de los multímeros, permiten caracterizar a la enfermedad de von Willebrand para un tratamiento apropiado.

FvW:Ag

Varias pruebas inmunológicas miden la concentración del FvW:Ag en plasma: inmunoelectroforesis, ELISA, inmunorradiométricas y radioinmunoanálisis. La concentración plasmática del FvW:Ag es aproximadamente de 10 mg/mL. El FvW:Ag no se detecta en la enfermedad de von Willebrand tipo 3, está disminuido en la enfermedad de von Willebrand tipo 1 y bajo o normal en la tipo 2.

FvW: RCo

Mide la interacción del FvW con la GpIb/IX y es un método que mide la función del FvW, por esta razón la prueba de FvW:RiCo es también conocida como actividad del FvW. Se basa en la propiedad del antibiótico ristocetina para adherirse a las plaquetas en presencia del FvW. Esta prueba es la piedra angular en el diagnóstico de la enfermedad de von Willebrand. En pacientes con una estructura normal del FvW (enfermedad de von Willebrand tipo 1) el valor del FvW:RiCo es similar al FvW:Ag, las concentraciones del FvW:RiCo son más bajas que las del FvW:Ag en el tipo 2 de la enfermedad de von Willebrand. La actividad normal del FvW es de 50-150% o 50-150 UI/dL.

FVIII:C

Estos valores están muy bajos (1-5%) en los pacientes con el tipo 3, en pacientes con tipos 1 o 2 el FVIII puede estar normal o ligeramente disminuido.

Analizador de la función plaquetaria (PFA)

Mide la capacidad de las plaquetas para obstruir una apertura en una membrana biológicamente activa en condiciones de alto flujo (5000-6000/s). La membrana está cubierta con colágena, ADP o epinefrina. El sistema PFA es una prueba de escrutinio para establecer el diagnóstico de la enfermedad de von Willebrand, es una prueba sensible y específica y es más sensible que el tiempo de hemorragia (88 *vs* 65%). El PFA está prolongado en todos los subtipos de enfermedad de von Willebrand, excepto el tipo 2N, en el que se encuentra normal. Por otro lado, el PFA vigila los efectos del tratamiento con concentrados de FVIII/FvW o desmopresina.

Para establecer el diagnóstico correcto de los pacientes con enfermedad de von Willebrand se necesitan pruebas adicionales para definir los subtipos:

Agregación plaquetaria inducida por ristocetina (RIPA)

Esta prueba se mide por la mezcla en el agregómetro de diferentes concentraciones de ristocetina y plasma rico en plaquetas (PRP) del paciente. La mayor parte de los subtipos de enfermedad de von Willebrand tienen disminución en la respuesta a la ristocetina, excepto en los pacientes con tipo 2B, que se caracterizan por aumento en la respuesta a la ristocetina, esto se debe a mayor afinidad del FvW a la GpIb/IX.

Análisis de los multímeros del factor de von Willebrand en plasma

Con gel de agarosa de alta resolución pueden identificarse los tipos 1, 2 y 3 de la enfermedad de von Willebrand.

Factor de von Willebrand plaquetario

El factor de von Willebrand plaquetario juega un papel importante en la hemostasia primaria, porque es liberado de los alfa gránulos directamente al sitio del daño vascular, con base en esta medición se ha logrado subclasificar a la enfermedad de von Willebrand tipo 1 en tres subtipos: tipo 1 "plaquetas normales" con contenido normal de FvW y funcionalmente normal; tipo 1 "plaquetas bajas" con bajas concentraciones de FvW funcionalmente normal; tipo 1 "plaquetas discordantes" con concentración normal de FvW disfuncional. Varios reportes insisten en la importancia de la medición cuantitativa y cualitativa del FvW plaquetario, particularmente porque el FvW plaquetario correlaciona mejor con el TH más que el FvW plasmático.

Prueba de unión al FVIII

Las mediciones de la afinidad del FvW al FVIII permiten diferenciar la enfermedad de von Willebrand tipo 2N de la hemofilia A leve o moderada.

Análisis de ADN. La identificación de las mutaciones del factor de von Willebrand por PCR y la digestión de enzimas de restricción de estas regiones pueden realizarse para identificar con mejor precisión estas mutaciones y clasificar así la enfermedad de von Willebrand e identificar el diagnóstico definitivo del subtipo de enfermedad de von Willebrand.

Tipos de factor de von Willebrand

De acuerdo con la caracterización de la enfermedad de von Willebrand, tenemos las siguientes variedades:

Tipo 1. Es la forma más común (70% de los casos) que se caracteriza por disminución cuantitativa del FvW que es funcionalmente normal y representa un grupo muy heterogéneo de enfermedades. En la mayoría de los tipos 1 no se logra explicar su defecto molecular; clásicamente, el tipo 1 se hereda en forma autosómica dominante, pero existen algunas excepciones. La enfermedad de von Willebrand tipo 1 se caracteriza por hemorragias leves a moderadas, tiempo de hemorragia normal o discretamente prolongado y concentraciones bajas de FvW:Ag, FvW:RiCo y FVIII, con multímeros presentes. Hay muchas dificultades para establecer los criterios diagnósticos estrictos en esta enfermedad, un diagnóstico definitivo requiere concentraciones bajas del FvW en más de una ocasión (usando grupos sanguíneos ajustados al intervalo normal), antecedente de hemorragia y antecedente familiar positivo; sin uno de los dos últimos criterios el diagnóstico debe considerarse probable. Los valores bajos del FvW:Ag y FvW:RiCo son difí-

ciles de evaluar porque entre otros factores las concentraciones dependen del grupo ABO y la concentración de FvW:Ag está disminuida aproximadamente en 25% en personas con grupo sanguíneo O comparado con los otros grupos, en estos casos los pacientes compatibles con el tipo 1 se consideran cuando las concentraciones de FvW:Ag y FvW:RiCo se encuentran dos desviaciones estándar más abajo y debe ajustarse de acuerdo con el grupo sanguíneo.

Tipo 2. Se refiere a deficiencias cualitativas del FvW. No existen datos de la incidencia correcta de esta enfermedad; sin embargo, se estima que de todos los tipos de enfermedad de von Willebrand 20-30% pertenecen al tipo 2. El tipo 2 es muy heterogéneo e incluye cuatro subtipos: 2A, 2B, 2M y 2N.

2A. Se hereda en forma autosómica dominante, las mutaciones ocurren en el dominio A2 que interfiere con el ensamblaje y el transporte intracelular de los grandes multímeros. Estos pacientes se identifican por concentraciones bajas o normales del FvW:Ag y concentraciones marcadamente disminuidas de FvW:RiCo, con un patrón multimérico anormal caracterizado por pérdida de los multímeros de alto peso molecular y aumento en la intensidad de los multímeros de bajo peso molecular. El sitio de multimerización se localiza actualmente en los dominios D3-A1, así que el mecanismo detallado de las mutaciones A2 permanece sin explicación. Otras mutaciones localizadas en el dominio A2 se asocian con elevada sensibilización de los multímeros a la proteólisis en la circulación. Otros pacientes tienen un tipo recesivo de la enfermedad con mutaciones en el dominio D2, que son compatibles con el papel propuesto del propéptido en la unión del puente de disulfuro, que es necesario para el proceso de multimerización.

2B. Se distingue por el aumento de la afinidad del FvW por la GPIb de las plaquetas, se detecta por la agregación plaquetaria a bajas concentraciones de ristocetina. Al igual que otros subtipos de la enfermedad de von Willebrand también es muy heterogénea en las concentraciones de FvW:Ag, el patrón multimérico se reporta con deficiencia de los multímeros de alto peso molecular y algunas veces trombocitopenia. Las mutaciones están localizadas en el dominio A1, la mayor parte en la región N-terminal del asa de unión del puente disulfuro. Se hereda en forma autosómica dominante.

2M (multímero). La unión a plaquetas se encuentra afectada, pero el patrón multimérico es normal. Las mutaciones que se observan en este subtipo están localizadas en la región del exón 28 igual que en el tipo 2B, las mutaciones en este subtipo inactivan el sitio de unión para la unión a plaquetas o colágena. Los resultados de laboratorio son similares al subtipo 2A, pero el patrón multimérico ayuda a diferenciarlas.

2N (Normandy). En este subtipo existe disminución de la afinidad por el factor VIII, todas las mutaciones se localizan en la región N-terminal de la subunidad madura que contiene el sitio de unión del FVIII, en el dominio D', aunque algunos casos se encuentran en el dominio D3. La enfermedad se hereda en forma recesiva. La función plaquetaria se encuentra normal, las concentraciones de FvW:Ag y FvW:RiCo son normales, la estructura multimérica es normal, pero las concentraciones de FVIII se encuentran disminuidas. La hemorragia en estos pacientes es causada principalmente por la disminución del FVIII:C y debe diferenciarse de la hemofilia clásica leve.

Tipo 3. La enfermedad de von Willebrand tipo 3 es la variedad que originalmente informó en 1926 Erick von Willebrand y se define como la ausencia de FvW:Ag circulante y concentraciones disminuidas de FVIII:C (1-5%). Se hereda en forma autosómica recesiva y es la forma más

severa de la enfermedad de von Willebrand. La prevalencia se estima en 1:1,000,000 de sujetos. Las hemorragias no sólo son mucocutáneas, sino también hemartrosis y hematomas, como las que se observan en pacientes con hemofilia. Las mutaciones se han encontrado en el exón 18, algunos casos del tipo 3 resultan de deleciones completas o parciales del gen del FvW, estos pacientes tienen predisposición para generar aloanticuerpos (5-8%) por la existencia de deleciones, por tanto, es importante evaluar el riesgo del desarrollo de inhibidores.

En México, se llevó a cabo un estudio con la finalidad de confirmar el diagnóstico y clasificar a pacientes con sospecha de enfermedad de von Willebrand mediante el análisis del patrón multimérico. Se estudiaron 30 pacientes de los que 19 tuvieron tipo 1, 8 de los tipos 2 y 3 la variedad tipo 3.

Muchas de las mutaciones que causan diferentes formas de enfermedad de von Willebrand se han identificado y correlacionan sus efectos en la estructura y función del FvW. Asimismo, otras enfermedades pueden estar relacionadas con defectos cuantitativos o cualitativos del FvW, como la enfermedad de von Willebrand adquirida y la púrpura trombocitopénica trombótica recurrente. El FvW se ha asociado también con la trombosis arterial, además, como un marcador plasmático de la activación endotelial en algunas enfermedades vasculares crónicas, como las angiopatías en los pacientes con diabetes mellitus.

Tratamiento

El objetivo del tratamiento en la enfermedad de von Willebrand es corregir el defecto dual de la hemostasia, las anormalidades en la hemostasia primaria (adhesión y agregación plaquetaria) y los defectos de la hemostasia secundaria. El tratamiento habitualmente es para corregir la hemorragia o prevenirla en caso de un procedimiento quirúrgico. A diferencia de la hemofilia, la profilaxis regularmente no se prescribe a los pacientes con enfermedad de von Willebrand porque usualmente las hemorragias son menos severas. Sin embargo, los pacientes con enfermedad de von Willebrand tipo 3 tienen hemorragias más graves y hemartrosis recurrentes, lo que ocasiona, al igual que la hemofilia, artropatías, por tanto, en estos pacientes puede estar indicada la profilaxis.

La elección del tratamiento depende del subtipo de la enfermedad de von Willebrand y la naturaleza de la diátesis hemorrágica. A pesar de la prevalencia elevada de la enfermedad de von Willebrand, existen pocos estudios bien controlados de la duración e intensidad del tratamiento. Las concentraciones de FVIII deben tener un nivel hemostático adecuado de 30 UI/dL y el objetivo principal es corregir los defectos de la hemostasia primaria. La corrección del tiempo de sangrado y el incremento de las concentraciones de FvW:RiCo a 50 UI/dL son los parámetros más importantes. En el caso de la enfermedad de von Willebrand tipo 3 en el que el comportamiento es semejante a la hemofilia y los pacientes tienen hemorragia por defectos de hemostasia secundaria, las concentraciones del FVIII deben estar entre 30-50 UI/dL dependiendo del sitio de la hemorragia.

Hay dos tratamientos de elección en la enfermedad de von Willebrand, la desmopresina y la terapia transfusional con productos sanguíneos. Entre los tratamientos coadyuvantes están los inhibidores de la fibrinólisis, las preparaciones de estrógenos-progestágenos orales y las fibrinas adhesivas.

Desmopresina

La desmopresina es un derivado sintético de la hormona antidiurética, originalmente descubierto para el tratamiento de la diabetes insípida.

La desmopresina es un agonista selectivo para el receptor V2 (V2R); es probable que la desmopresina actúe sobre una célula intermedia que excreta una hormona liberadora del FvW, que más tarde actúa sobre la célula endotelial. En pacientes con hemofilia leve y en algunos pacientes con enfermedad de von Willebrand la desmopresina incrementa de manera transitoria las concentraciones plasmáticas del factor VIII y FvW de los cuerpos de Weibel-Palade en las células endoteliales, también libera el factor de plasminógeno tisular (t-PA) e interleucina 8 (IL-8).

Las ventajas de prescribir desmopresina es su costo relativamente bajo, con ilimitada disponibilidad y al ser un medicamento sintético no trasmite enfermedades infecciosas.

La desmopresina es administrada en niños y adultos a dosis de 0.3 mg/kg de peso en 20-30 mL de solución en infusión continua durante 30 minutos por vía intravenosa, en promedio aumentará el factor VIII y el FvW tres a cinco veces las concentraciones basales de estos factores en un lapso de 30-60 minutos. La desmopresina también puede administrarse por vía subcutánea a la misma dosis que la intravenosa y por inhalación nasal. La administración subcutánea o intranasal son convenientes para tratamiento profiláctico y tratamiento en casa. La administración oral no se ha evaluado para administración en pacientes con enfermedad de von Willebrand.

Al prescribir la desmopresina es muy importante realizar previamente la prueba a la desmopresina antes de administrarla para fines terapéuticos debido a que hay pacientes que no responden al tratamiento. Una vez que en el paciente se ha comprobado la respuesta al tratamiento, esta respuesta generalmente será consistente. La prueba terapéutica a la desmopresina debe administrarse a la misma dosis anteriormente señalada. Se tiene un valor basal de las concentraciones de factor VIII y FvW:RiCo o la prueba de unión a la colágena, se administra la desmopresina y 30-60 minutos después se determinan los factores, para conocer las concentraciones máximas de los factores y a las 4 horas para obtener la vida media. En caso de que las concentraciones de factor VIII y FvW se encuentren entre 10-20% de la actividad es suficiente para cubrir hemorragias leves a moderadas; sin embargo, se requieren concentraciones de 30-50% de actividad en caso de extracciones dentales, pero no en cirugía mayor. Por lo que es muy importante evaluar las concentraciones de estos factores después de la administración de la desmopresina para valorar en qué tipo de hemorragia puede prescribirse. La desmopresina puede administrarse cada 12-24 horas, si es necesario. No se recomienda administrarla más de tres días por la liberación del t-PA.

Concentrados de factor de von Willebrand/ FVIII

Para los pacientes en los que no está indicada la administración de desmopresina, la opción terapéutica son productos manufacturados del plasma que contengan una suficiente cantidad de FvW. Los productos que contienen FvW originalmente se prescribieron para el tratamiento de la hemofilia, pero la cantidad de FvW dependía, en gran medida, del proceso de purificación de cada producto.

Los compuestos que eran derivados originalmente del plasma normal requerían una gran cantidad de plasma fresco congelado, trayendo consigo los riesgos de trasmisión de enfermedades, principalmente hepatitis. Al utilizar varias técnicas, como la nanofiltración, detergente/solvente, terapia a diferentes temperaturas, el riesgo de trasmisión viral ha disminuido. La elección del compuesto se basa en su cantidad de FvW y de FVIII. En situaciones de hemorragia severa se prefieren agentes con mayor cantidad de FVIII seguidos de mantenimiento con compuestos con

Cuadro 1. Tipos de concentrados de factor VIII/factor de von Willebrand

Concentrado	Procedimiento de purificación	Tratamiento de inactivación viral	Relación FvW:Ricof/ FvW:Ag	Relación FvW:Ricof/ FvW:Ag	Fabricante
Wilate	Afinidad por cromatografía	Solvente/detergente-calor seco	1.0	0.8-1.0	Octapharma (Alemania)
Wilfactin	Intercambio iónico y afinidad por cromatografía	Solvente/detergente-nanofiltración-calor seco	0.7	60	LFB (Francia)
Haemate-p	Precipitación polihidroelectrolítica	Pasteurización	0.9	2.5	CSL Behring (Alemania)
Alphanate	Afinidad por cromatografia ligada a heparina	Solvente/detergente-calor seco	0.9	1.2	Grifols (EUA)
Fandhi	Precipitación y afinidad por cromatografía	Solvente/detergente-calor seco	0.8	1.6	Grifols (España)

alta cantidad de FvW (preparados recombinantes de FvW).[9-12]

Los principales compuestos FvW/FVIII administrados en el tratamiento de la enfermedad de von Willebrand se muestran en el **Cuadro 1**, entre ellos destacan el Haemate P (factor antihemofílico; CSL Bering, Alemania) y el Humate-P (factor antihemofílico/complejo de von Willebrand humano; CSL Behring, Marburg, Alemania).

REFERENCIAS

1. Ng Ch, Motto DG, Di Paola J. Diagnostic approach to von Willebrand disease. Blood 2015;26:2029-2037.
2. Leebeek FW, Jeroen C.J. Eikenboom. Von Willebrand's Disease. N Engl J Med 2016;375:2067-2080.
3. Von Willebrand E. Hereditar pseudohemofili. Fin Lakaresallsk Handl 1926;68:87-112.
4. Springer TA. Von Willebrand factor, Jedi knight of the bloodstream. Blood 2014;124:1412-25.
5. Zimmerman TS, Ratnoff OD, Powell AE. Immunologic differentiation of classic hemophilia (factor 8 deficiency) and von Willebrand's disease, with observations on combined deficiencies of antihemophilic factor and proaccelerin (factor V) and on an acquired circulating anticoagulant against antihemophilic factor. J Clin Invest 1971;50:244-54.
6. Nichols WL, Hultin MB, James AH, et al. Von Willebrand disease (VWD): evidence-based diagnosis and management guidelines, the National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI) Expert Panel report (USA). Haemophilia 2008;14:171-232.
7. Rodeghiero F, Castaman G, Dini E. Epidemiological investigation of the prevalence of von Willebrand's disease. Blood 1987;69:454-9.
8. Federici AB, Berntorp E, Lee C. The 80th anniversary of von Willebrand's disease: history, management and research. Haemophilia 2006;12:563-572.
9. Windyga J, von Depka-Prondzinski M; European Wilate Study Group. Efficacy and safety of a new generation von Willebrand factor/factor VIII concentrate (Wilate) in the management of perioperative haemostasis in von Willebrand disease patients undergoing surgery. Thromb Haemost 2011;105(6):1072-1079.
10. Gill JC, Castaman G, Windyga J, et al. Hemostatic efficacy, safety, and pharmacokinetics of a recombinant von Willebrand factor in severe von Willebrand disease. Blood 2015;126(17):2038-2046.
11. Coppola A, Franchini M, Makris M, Santagostino E, Di Minno G, Mannucci PM. Thrombotic adverse events to coagulation factor concentrates for treatment of patients with haemophilia and von Willebrand disease: a systematic review of prospective studies. Haemophilia 2012;18(3):e173-87.
12. Mannucci PM, Kempton C, Millar C, et al. Pharmacokinetics and safety of a novel recombinant human von Willebrand factor manufactured with a plasma-free method: a prospective clinical trial. Blood 2013;122:648-57.

Special article
Rev Hematol Mex. 2018 April-June;19(2):73-76.

Revista de Hematología

Disorders of iron metabolism: Too little, too much, too late.*

Trastornos del metabolismo del hierro: muy poco, demasiado, demasiado tarde

Marc J Kahn

Abstract

Elemental iron is essential for life and the biochemistry and physiology of iron balance and metabolism are now understood at the molecular level. Although iron deficiency remains a worldwide problem due to nutritional inadequacy, malabsorption, and blood loss, iron is often easily replaced. On the opposite end of the spectrum, mutations in genes responsible for normal iron hemostasis can result in hereditary hemochromatosis, a disease of iron overload. In this paper, the molecular biology of iron will be discussed in the context of human disease.

KEYWORDS: Iron; Hepcidin; Iron deficiency; Iron overload; Hemochromatosis

Resumen

El hierro elemental es esencial para la vida, y la bioquímica y fisiología del equilibrio del hierro y el metabolismo ahora se entienden desde el punto de vista molecular. Aunque la deficiencia de hierro sigue siendo un problema mundial debido a deficiencias nutricionales, malabsorción y pérdida sanguínea, el hierro es con frecuencia fácilmente reemplazado. Por otro lado, las mutaciones en genes responsables de la hemostasia normal del hierro pueden resultar en hemocromatosis hereditaria, enfermedad de sobrecarga de hierro. En este artículo la biología molecular del hierro se discutirá en el contexto de enfermedad humana.

PALABRAS CLAVE: Hierro; hepcidina; deficiencia de hierro; sobrecarga de hierro; hemocromatosis.

* Presented at LIX National Congress of Hematology, 25-29 April, 2018. Nuevo Vallarta, Mexico.

Tulane University School of Medicine. Department of Medicine, Section of Hematology/Medical Oncology. New Orleans, LA 70112.

Received: 5 April 2018

Accepted: 9 April 2018

Correspondence
Marc J Kahn
somdom@tulane.edu

This article must be quoted
Kahn MJ. Disorders of iron metabolism: Too little, too much, too late. Hematol Méx. 2018 April-June;19(2):73-76.

BACKGROUND

Iron is a critical human element that is necessary for oxygen transport in the blood, needed for muscle metabolism, required for energy production, and important for proper immune function. The majority of the body's iron is found in the circulating red cell mass, although iron is also found in the erythroid marrow, muscle, and reticuloendothelial macrophages. The absorption of iron from the digestive track is highly regulated as iron is an essential element, yet humans have a limited ability to eliminate iron aside from gastrointestinal cell turnover and blood loss. Dietary iron is obtained mostly from heme-based sources such as red meats, but soybeans, lentils, tofu, cereals and spinach are sources of non-heme iron. In contrast to heme-based iron, non-heme iron is absorbed less well because iron contained in vegetables and grains is often chelated to oxalates and phytates which limit bioavailability.[1]

The critical peptide responsible for iron absorption is hepcidin, a 25-amino acid peptide produced by the liver.[2] Hepcidin controls iron entry into plasma via the enteric basilar membrane protein ferroportin. Ferroportin allows for iron entry into the blood stream and allows for scavenged iron following erythrocyte turnover to be released from macrophages. Hepcidin causes internalization and proteolysis of ferroportin, which inhibits iron absorption from the gut and inhibits iron release from macrophages. As such, elevated hepcidin levels are associated with decreased iron absorption and decreased iron release by macrophages in the reticulendothelial system. Hepcidin synthesis is regulated by four pathways: *1)* Iron regulation where high transferrin saturation leads to increased hepcidin production; *2)* Erythroid regulation where anemia leads to decreased hepcidin; *3)* Inflammatory regulation where elevated IL-6 leads to increased hepcidin, and *4)* Hypoxic regulation where hypoxia leads to decreased hepcidin. All of these pathways work to increase iron absorption when iron is needed (anemia, hypoxia, etc.) and to decrease iron when iron is unnecessary or potentially harmful.

In addition to the regulation of iron absorption by hepcidin, iron homeostasis is regulated at the cellular level. This is primarily accomplished through the regulation of the transcription and translation of two proteins, ferritin and transferrin.[3] Ferritin is the major iron storage molecule and transferrin allows for the transport of iron from the gut to the marrow, muscle, reticuloendothelial system and hepatocyte. The system works such that when cells are deficient in iron, ferritin translation is repressed and transferrin translation is augmented. The opposite occurs when the cell is iron replete; ferritin translation is augmented and transferrin translation is repressed. This is accomplished through binding of iron response proteins (IRPs), which act as transcription factors to iron response elements (IREs) found in the nuclear DNA. In the case of ferritin, a single 5′ IRE is found, and in the case of transferrin five 3′ IREs are found. Binding of IRPs to the 5′ IRE in ferritin inhibits transcription, whereas binding if IRPs to the 3′ IREs in transferrin stabilizes the mRNA. Iron deficiency allows for the binding of IRPs to IREs. As such, when cells are iron deficient, ferritin translation is repressed by transcriptional inhibition, whereas transferrin translation is augmented via the stabilization of mRNA. When the cell is iron replete, IRPs do not bind to IREs. As a result, ferritin translation is augmented due to absence of transcriptional inhibition, and transferrin translation is repressed due to a less stable mRNA. This elegant biochemistry helps to regulate iron balance at the cellular level.

Iron deficiency

Iron deficient patients present with a myriad of symptoms including fatigue, lack of sense of well-being, headache, difficulty concentrating,

and craving for ice or starch (pica). Most iron deficient patients are best treated with supplemental oral iron. Traditionally, iron replacement is recommended as oral ferrous sulfate 325 mg three times daily. Recent data suggests that this may be incorrect. A study looking at hepcidin levels with iron replacement found that iron administration as multiple daily doses, actually decreased absorption due to elevation in hepcidin levels.[4] The study suggested, based on ferrokinetics, that a single dose every other day may be the preferred method of iron replacement. A follow up study in iron deficient women found that there was increased fractional and total iron absorption with alternate day oral dosing when compared with daily dosing.[5] Not surprisingly, this study also found higher hepcidin levels with daily as compared with alternate day dosing. Based on these studies, alternate day dosing of ferrous sulfate should be preferred over the traditional thrice-daily regimen. Additionally, because oral iron replacement is fraught with side effects including constipation and gastrointestinal upset, alternate day dosing should be preferred as it is much better tolerated.

Occasionally, it is not clear whether patients are compliant with oral iron therapy or if they are not absorbing oral iron. A potentially useful and inexpensive test that seems to have been forgotten is the oral iron challenge test.[6] For this test, the serum iron is checked followed by ingestion of a single 325 mg iron sulfate tablet. One hour later, the serum iron is repeated. If absorption is normal, serum iron should increase by 100 mcg/dL.

For patients unable to absorb oral iron, particularly those with inflammatory bowel disease who not only lose blood but also have very high hepcidin levels due to inflammation, parenteral iron is necessary.[7] Although there have been many complicated formulas for calculating iron deficit, a very simple formula can be used that is simplified due to cancellation of units:

Iron deficit (mg) = Weight (lb) x (hgb desired – actual hgb).

To this, 600 mg are added for women and 1000 mg added for men to replace iron stores. Parenteral iron is available in several preparations including iron dextran, iron gluconate, iron sucrose, ferumoxytol and ferric carboxymaltose. Iron dextran, the oldest of these, has a 1% risk of anaphylaxis and has more limited bioavailability than the newer preparations. For this reason, the newer preparations are often preferable.[8] The newer preparations differ in dosing frequency and infusion duration but are otherwise interchangeable.

Hepcidin production is regulated upstream by bone morphogenic protein/SMAD, which in turn is regulated by a cluster of proteins including hemojuvelin, HFE, transferrin receptor 1 and 2, and matriptase-2 (TMPRSS6). When the protein cluster is intact, hepcidin production is responsive to normal regulation. Matriptase-2 is able to cleave hemojuvelin from the protein cluster. As such, activation of matriptase-2 leads to decreased hepcidin synthesis, which in turn increases iron absorption. A rare cause of anemia, iron refractory iron deficiency anemia (IRIDA), is characterized by profound anemia that does not respond to oral iron in spite of often undetectable iron levels. IRIDA is caused by mutations in matriptase-2 which allows for unencumbered hepcidin synthesis and resulting inhibition of iron absorption.[9] These patients require infusion of parenteral iron on a regular basis to preserve erythropoiesis.

Iron overload

Hereditary hemochromatosis (HH) is classically characterized by iron overload that produces skin bronzing, hepatic failure, cardiac failure and endocrine failure and was described as early as the 19th century. HH is best screened for by

an elevated transferrin saturation of over 45%. Increased hepatic iron can be detected with liver biopsy or with specialized magnetic resonance imaging for T2*. The most commonly associated mutations in patients with HH are in the HFE gene, part of the upstream regulatory complex for hepcidin.[10] Although mutations in HFE were described in 1996, the mechanism by which these mutations caused iron overload were unknown for several years as original investigations focused on potential HFE interactions in the gut. It is now known that HFE does not directly interact with the gut to affect iron absorption, but rather regulates hepcidin which directly interacts with ferroportin in the enterocyte. HFE is a class 1-like membrane associated protein that associates with transferrin receptors 1 and 2, hemojuvelin and others to regulate hepcidin synthesis. Two important mutations in HFE are responsible for the majority of cases of HH. Between 60 and 90% of patients with HH are homozygous for the C282Y HFE mutation. Up to 4% of patients with HH are homozygous for the HFE H63D mutation. Up to 10% of patients are compound heterozygotes for both HFE C282Y and H63D. Heterozygotes are only rarely affected with iron overload and its consequences. About 30% of patients with HH have mutations in other genes including hemojuvelin, ferroportin, hepcidin or transferrin receptor. Especially in the case of mutations in hemojuvelin, affected patients present at a much younger age with stigmata of iron overload than those with HFE mutations. HH is treated with phlebotomy. In contrast, patients with secondary iron overload, hemosiderosis, are most often treated with iron chelators.

Understanding the biochemistry of iron absorption has led to the development of novel therapeutics. Examples include the development of mini hepcidins and matriptase-2 inhibitors to treat iron overload.[11]

Because iron is essential for life, living creatures have evolved complex methods to regulate its absorption and metabolism. In the future, knowledge of these processes will allow us to develop novel therapeutics useful in the care of patients with iron related disorders.

REFERENCES

1. Sotelo A, González-Osnaya L, Sánchez-Chinchillas A, Trejo A. Role of oxalate, phytate, tannins and cooking on iron bioavailability from foods commonly consumed in Mexico. Int J Food Sci Nutr 2010;61:29-39.
2. Reichert CO, da Cunha J, Levy D, Maselli LMF, Bydlowski SP, Spada C. Hepcidin: Homeostasis and diseases related to iron metabolism. Acta Haematol 2017;137:220-236.
3. Wang J, Pantopoulos K. Regulation of cellular iron metabolism. Biochem J 2011;434:365-81.
4. Moretti D, Goede JS, Zeder, et al. Oral iron supplements increase hepcidin and decrease iron absorption form daily or twice-daily dose in iron depleted young women. Blood 2015;126:1981-9.
5. Stoffel NU, Cercamondi CI, Brittenham G, et al. Iron absorption from oral iron supplements given on consecutive versus alternate days and as single morning doses versus twice daily split dosing in iron-depleted women: two open-lable, randomised controlled trials. Lancet Haematol 2017;11:e524-e533.
6. Christenson WN, Grace WJ, Henley ED, Wolff HG. Absorption of iron from the gastrointestinal tract; a comparative study of the oral iron tolerance test in human beings using stable and radioactive iron. Am J Clin Nutr 1956;4:609-18.
7. Eliadoue E, Kini G, Huang J, Champion A, Inns SJ. Intravenous iron replacement improves quality of life in hypoferritinemic inflammatory bowel disease patients with and without anemia. Dig Dis 2017;35:444-448.
8. Macdougall IC. Strategies for iron supplementation: oral versus intravenous. Kidney Int Suppl 1999;69:S61-6.
9. Poggiali E, Andreozzi F, Nava I, Consonni D, Graziadei G, Cappellini MD. The role of TMPRSS6 polymorphisms in iron deficiency anemia partially responsive to oral iron treatment. Am J Hematol 2015;90:306-9.
10. Gerhard GS, Paynton BV, DiStefano JK. Identification of genes for hereditary hemochromatosis. Methods Mol BiolA 2018;1706:353-365.
11. Casu C, Nemeth R, Rivella S. Hepcidin agonists as therapeutic tools. Blood 2018;Mar 9 [epub ahead of print].

Artículo especial
Rev Hematol Mex. 2018 abril-junio;19(2):77-82.

Revista de Hematología

El tratamiento moderno de la leucemia linfocítica crónica: una aproximación a la terapia personalizada*

The modern treatment of chronic lymphocytic leukemia: An approach of the personalized therapy.

Carlos Best-Aguilera, Alicia Elizabeth Guzmán-Hernández

Resumen

En los últimos años hemos pasado de una comprensión limitada de los mecanismos patogénicos de la leucemia linfocítica crónica a un panorama más amplio que incluye diversas vías de señalización para supervivencia y proliferación, lo que nos ha provisto de un número significativo de fármacos novedosos, cuya administración clínica debe ajustarse a las características clínicas del paciente y de su leucemia en particular. De la misma forma, hemos pasado de un tratamiento paliativo a otro ambicioso que idealmente debería buscar el estado de enfermedad mínima residual negativo. En este artículo se revisan estos conceptos con insistencia en las respuestas a las preguntas: cuándo tratar, cómo tratar y el papel de la enfermedad mínima residual como factor pronóstico.

PALABRAS CLAVE: Leucemia linfocítica crónica; enfermedad mínima residual.

Abstract

In recent years, we have gone from a limited comprehension of the pathogenic mechanisms of chronic lymphocytic leukemia to a broader picture that includes a myriad of signaling pathways for survival and proliferation, which has provided with a significant number of novel drugs whose clinical use should be tailored to the clinical characteristics of the patient and to his/her particular leukemia. Under the same pattern, we have gone from a palliative treatment to an ambitious one, that ideally should aim towards the negative minimum residual disease status. Here we review the above concepts with emphasis on the answers to key questions that deals with: when to treat, how to treat and the role of the minimum residual disease as an independent prognostic factor.

KEYWORDS: Chronic lymphocytic leukemia; Minimum residual disease.

* Presentado en el LIX Congreso Nacional de Hematología, 25-29 de abril de 2018. Nuevo Vallarta, México.

Departamento de Hematología, Hospital General de Occidente, Universidad de Guadalajara, Guadalajara, Jalisco, México.

Recibido: 22 de marzo 2018

Aceptado: 27 de marzo 2018

Correspondencia
Carlos Best Aguilera
carlosbest@gmail.com

Este artículo debe citarse como
Best-Aguilera C, Guzmán-Hernández AE. El tratamiento moderno de la leucemia linfocítica crónica: una aproximación a la terapia personalizada. Hematol Méx. 2018 abril-junio;19(2):77-82.

ANTECEDENTES

Hasta hace poco los avances terapéuticos en la leucemia linfocítica crónica eran prácticamente inexistentes, salvo la aproximación a observar y esperar que racionalizó la escala pronóstica de Rai[1] y que posteriormente ratificó Binet.[2] Clorambucil fue el tratamiento de los pacientes que lo requerían y, a excepción del conocimiento de que se trata de una condición que ocurre más bien por acumulación paulatina de linfocitos resistentes a la apoptosis, en realidad, poco se agregó al estudio de la patobiología de esta enfermedad.

Hace poco asistimos a una explosión en el entendimiento de los mecanismos moleculares que no sólo permiten la resistencia a la apoptosis, sino que también están implicados en la proliferación, supervivencia e interrelación con el microambiente. Todo esto ocurre en la época de la medicina traslacional, justo cuando es posible sacar ventaja de estos conocimientos y responder con fármacos dirigidos a blancos moleculares capaces de modificar estas variables biológicas.

Asimismo, parte también relevante es la estimación de la reserva funcional orgánica de los pacientes y su capacidad de tolerar las diversas combinaciones de fármacos.

Por último, el papel que juega en el pronóstico el fondo citogenético de la enfermedad, particularmente las alteraciones en los cromosomas 17 y 11, el estado mutacional de los genes que codifican la cadena pesada de la inmunoglobulina (IGHVMS, por sus siglas en inglés)[3] y, por último, el estado de la enfermedad mínima residual (EMR).

Todos estos aspectos serán revisados en este documento y también se abordará la ruta que conduce a la aproximación para el tratamiento personalizado en leucemia linfocítica crónica.

A quién tratar y a quién no: escalas de pronóstico

En 1975, Rai y colaboradores informaron sus observaciones respecto a la supervivencia relacionada con la carga y actividad tumoral en un grupo de 125 pacientes, los estratificaron en función de la infiltración por linfocitos neoplásicos a los ganglios linfáticos, bazo y médula ósea.[1] Más tarde Binet, en 1977, corroboró los resultados de Rai con datos de 129 pacientes.[2] Estas escalas de pronóstico son simples y fáciles de establecer debido a que los criterios recaen principalmente en la exploración física y estudios de laboratorio habituales. Ambas describen tres grupos de pronóstico con diferencias significativas en la supervivencia de cada uno de ellos.

En la actualidad, el estudio de la leucemia linfocítica crónica se caracteriza por la generación de una plétora de marcadores de pronóstico independientes de la etapa clínica; sobre todo, algunas aberraciones cromosómicas y genéticas que por sí solas confieren mala respuesta al tratamiento y, consecuentemente, supervivencias más cortas.

En un afán de unificar toda la información de pronóstico clínica, biológica y genética disponible, el consorcio internacional del grupo para el estudio de la leucemia linfocítica crónica desarrolló una escala, en la que se identificaron cinco factores de pronóstico independientes: la mutación o deleción de p53, IGHVMS, β2 microglobulina, el estadio clínico y la edad, todos en conjunto llamados Índice Pronóstico Internacional de Leucemia Linfocítica Cronica. Éste separa cuatro grupos de riesgo con diferentes posibilidades de supervivencia global (SG) a cinco años y propone un enfoque terapéutico para los casos en que el tratamiento está indicado.[4]

La decisión más importante se refiere a la necesidad o no de iniciar el tratamiento de un paciente

en particular, especialmente cuando se le han encontrado marcadores moleculares o genéticos ominosos, pero se encuentra en un estadio temprano de la enfermedad y asintomático. Al respecto, la información disponible no apoya el inicio temprano del tratamiento porque no existe evidencia de una modificación favorable del horizonte clínico.[5]

Los criterios para el inicio del tratamiento se basan en características clínicas que reflejan una enfermedad en progresión, sintomática o activa; como lo son: síntomas B, citopenias no causadas por fenómenos autoinmunitarios, síntomas o complicaciones de linfadenopatía, esplenomegalia o hepatomegalia, tiempo de duplicación de linfocitos menor a seis meses (solo en pacientes con más de 30 x 10^9/L linfocitos), así como anemia, trombocitopenia (o ambas) autoinmunitaria que no han respondido a la administración de esteroides.[6]

Cómo tratar

En la decisión del tratamiento se considera, además del estadio clínico, el estado funcional del paciente y las variables biológicas de la enfermedad más poderosas: deleción/mutación de p53 y el IGHVMS. Vale la pena recordar que el intervalo de edad al diagnóstico de leucemia linfocítica crónica está entre 67 y 72 años. De tal suerte que establecer el estado funcional de acuerdo con las escalas pertinentes[7] resulta el paso inicial. Esto clasificará al paciente como un sujeto en quien su tolerancia al tratamiento es razonable (Go-Go) o, bien, cuando su reserva funcional tiene limitaciones y habrá de proceder en la selección del tratamiento de forma cautelosa (Slow-Go) o simplemente su deterioro es tal que el tratamiento debe ser absolutamente paliativo (No-Go). Con lo anterior en mente, la tercera consideración es el perfil citogenético molecular en el que la deleción/mutación del p53 actúa como un selector del tratamiento a administrar. Además, el IGHVMS ha empezado a ser otro jugador en la toma de decisiones para el tratamiento, no obstante, su disponibilidad es aún limitada. En adición a lo anterior, el estado de la enfermedad, ya sea al diagnóstico o en recaída, es otro factor a tomar en cuenta a fin de implementar la estrategia terapéutica.

En pacientes físicamente activos, con reserva funcional adecuada, función renal normal y sin deleción/mutación de p53, fludarabina-ciclofosfamida-rituximab (FCR) administrada en primera línea ha demostrado mejoría de la supervivencia global.[8] Sin embargo, este esquema en pacientes Go-Go pero de edad avanzada demostró mayor tasa de infecciones graves en comparación con bendamustina-rituximab (BR), que mostró no ser inferior en un estudio con distribución al azar, de tal suerte que esta combinación puede considerarse en sujetos mayores de 65 años.[9]

Para los pacientes con un rendimiento menor, es decir, Slow-Go y sin alteraciones en p53 y cuyo objetivo terapéutico será el control de los síntomas, una línea de tratamiento adecuada es la combinación de clorambucil y un anticuerpo monoclonal anti-CD20 (rituximab, ofatumumab u obinutuzumab), lo que ha demostrado mejor supervivencia libre de progresión comparada con clorambucil en monoterapia.[10] Obinutuzumab, comparado con rituximab, resultó tambien en mejores supervivencias libres de progresión, respuestas completas y enfermedad mínima residual negativa.[11] Ibrutinib en administración única también es una alternativa viable en este tipo de pacientes.

Deleción/mutación p53

Aunque poco común, la deleción del brazo corto del cromosoma 17 ocurre en menos de 10% de los pacientes al momento del diagnóstico y se vincula con progresión rápida de la enfermedad, escasa respuesta al tratamiento y supervivencia

corta. Esta deleción ocurre en el locus de p53 a nivel del cromosoma 17p13 y está claro que las deleciones y las mutaciones en el gen p53 pueden contribuir a la progresión de la enfermedad y alterar la sensibilidad de las células de leucemia linfocítica crónica a los agentes quimioterapéuticos.[12]

Los pacientes con esta mutación, a pesar de tener una reserva funcional adecuada, tienen mal pronóstico incluso después de la terapia FCR.[8] Por tanto, se recomienda que los pacientes con deleción/mutación p53 sean tratados con ibrutinib en primera línea.[13,14] El inhibidor de fosfatidilinositol 3 cinasa (PI3K): idelalisib, combinado con rituximab solo, se recomienda para la terapia de primera línea en pacientes no adecuados para recibir ibrutinib, en tal caso deberán seguirse las medidas de profilaxis antiinfecciosas adecuadas, esto debido a las complicaciones infecciosas graves vinculadas con este tratamiento. Los pacientes no aptos para recibir inhibidores de receptor de células B pueden tratarse con el inhibidor de BCL2, venetoclax.[15]

Trasplante de médula ósea

El papel del trasplante de progenitores hematopoyéticos, a pesar de haberse considerado en algún momento el tratamiento de elección en pacientes en riesgo alto, aún puede considerarse para pacientes que no responden, así como ciertos respondedores, principalmente jóvenes, sin comorbilidades y con un buen donante. Hoy día, en la era de la terapia blanco, podemos reservarlo para una primera o segunda recaída, debido a la mayor toxicidad y mortalidad relacionada con el trasplante, a diferencia del mejor perfil de seguridad que ofrecen los medicamentos novedosos.[16,17]

Enfermedad en recaída/resistente

Dentro del estado de la enfermedad en recaída, un parámetro a considerar es el tiempo de remisión, esto con la finalidad de implementar una nueva estrategia terapéutica o como regla general reutilizar la primera línea, si la recaída sucedió después de 36 meses de remisión. Nuevamente, los datos de enfermedad activa nos marcarán la pauta para retomar el tratamiento.

En las recaídas que ocurren en los primeros 36 meses o en la enfermedad resistente y habiendo descartado la aparición de la mutación de p53, debe realizarse un cambio en el esquema de inmunoquimioterapia, debido a que la duración de las segundas remisiones es más corta. Las opciones de tratamiento incluyen fármacos solos o en combinación, como ibrutinib o idelalisib en combinación con rituximab o venetoclax (de preferencia si hubo fracaso de la terapia con inhibidores del receptor de células B, así como fármacos ya no tan novedosos como alemtuzumab.[13]

Los pacientes Go-Go, principalmente los que tienen la deleción/mutación de p53, que alcancen una segunda remisión después de un inhibidor del receptor de células B en segunda línea, en condiciones óptimas deberían considerarse para trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos, así como los que han fallado a varias líneas de tratamiento.[13]

Por último, los ensayos clínicos son una opción para los pacientes con enfermedad resistente, siempre que sea posible.

El papel de la enfermedad mínima residual

Hace poco se extendió el concepto de enfermedad mínima residual al tratamiento de la leucemia linfocítica crónica, los primeros ensayos clínicos que explotaron este concepto datan de la muy reciente era de la inmunoquimioterapia, principalmente de los ensayos con esquema FCR. En la actualidad se clarifica cada día más la importancia de obtener una enfer-

medad mínima residual negativa en asociación con una respuesta completa, una vez que tal combinación provee supervivencia libre de progresión y supervivencia global significativamente mayores a las de los sujetos que no la obtienen. El método más común para la detección de la enfermedad mínima residual es la citometría de flujo multiparamétrica de cuatro colores que, sin embargo, tiene sensibilidad limitada, pues solamente detecta una célula leucémica entre 10,000 células nucleadas. La sangre periférica suele ser el sitio de evaluación utilizado con más frecuencia, pero cuando se utilizan en el tratamiento anticuerpos monoclonales, también se hace deseable evaluar directamente la médula ósea. Los anticuerpos cargados con fluorocromo utilizados van dirigidos más comúnmente a los siguientes determinantes antigénicos: CD20, CD79b, CD19, CD5, CD43 y CD 81.[18]

Cuando se combina la respuesta clínica con la enfermedad mínima residual, varias categorías pueden clasificarse: respuesta completa con enfermedad mínima residual negativa, respuesta parcial (PR) con enfermedad mínima residual negativa, respuesta completa con enfermedad mínima residual positiva y respuesta parcial con enfermedad mínima residual positiva. En dos estudios fundamentales del grupo German el CLL8 y CLL10, se estableció una diferencia significativa en términos de supervivencia libre de progresión de la siguiente forma: 61, 54, 35 y 21 meses, respectivamente para las categorías enunciadas.[19]

Asimismo, la negatividad de la enfermedad mínima residual se correlaciona con la supervivencia libre de progresión y la supervivencia global, independientemente de la línea de tratamiento y de los factores de pronóstico conocidos, incluida la citogenética adversa. El efecto de alcanzar una enfermedad mínima residual negativa con la primera línea de tratamiento se tradujo en supervivencia libre de progresión a 10 años de 65% contra 10% respecto a los pacientes con enfermedad mínima residual positiva. Además de supervivencia global a 10 años de 70 *vs* 30%, respectivamente.

Los ensayos dirigidos al tratamiento de continuación en función del estado de la enfermedad mínima residual están en curso y estudian el efecto de los nuevos fármacos en este contexto.

CONCLUSIÓN

En los últimos años hemos pasado de una comprensión limitada de los mecanismos patogénicos de la leucemia linfocítica crónica a un panorama más amplio de diversas vías de señalización para supervivencia y proliferación. Este avance que ocurre en la era de la medicina traslacional nos ha provisto de un número significativo de fármacos novedosos, dirigidos a blancos moleculares. El reto ha pasado a ser la mejor utilización de las combinaciones de estos fármacos en el contexto clínico adecuado y en el tiempo apropiado para cada paciente y su leucemia en particular. Esto constituye una verdadera aproximación al tratamiento personalizado del cáncer que empieza a ser ya, una realidad.

REFERENCIAS

1. Kanti RR, Sawitsky A, Cronkite EP, et al. Clinical staging of chronic lymphocytic leukemia. Blood 1975;46(2):219-234.
2. Binet JL, Auquier A, Dighiero G, et al. A new prognostic classification of chronic lymphocytic leukemia derived from a multivariate survivial analysis. Am Cancer Society 1981;48:198-206.
3. Rai KR, Jain P. Chronic lymphocytic leukemia (CLL)—Then and now. Am J Hematol 2016;91:330-340.
4. International CLLIPI Working Group. An international prognostic index for patients with chronic lymphocytic leukaemia (CLL-IPI): a meta-analysis of individual patient data. Lancet Oncol 2016;17:779-790.
5. Shustik C, Mick R, Silver R, et al. Treatment of early chronic lymphocytic leukemia: intermittent chlorambucil *versus* observation. Hematol Oncol 1988;6:7-12.
6. Cheson BD, et al. National Cancer Institute-sponsored working group guidelines for chronic lymphocytic leukemia: Revised guidelines for diagnosis and treatment. Blood 1996;87:4990-4997.

7. Extermann M, Overcash J, Lyman GH, Parr J, Balducci L. Comorbidity and functional status are independent in older cancer patients. J Clin Oncol 1998 Apr;16(4):1582-7.
8. Hallek M, Fischer K, Fingerle-Rowson G, et al. Addition of rituximab to fludarabine and cyclophosphamide in patients with chronic lymphocytic leukemia: a randomised, open-label, phase III trial. Lancet 2010;376:1164-1174.
9. Eichhorst B, Fink AM, Busch R, et al. Frontline chemoimmunotherapy with fludarabine (F), cyclophosphamide (C), and rituximab (R) (FCR) shows superior efficacy in comparison to bendamustine (B) and rituximab (BR) in previously untreated and physically fit patients (pts) with advanced chronic lymphocytic leukemia (CLL): final analysis of an international, randomized study of the German CLL Study Group (GCLLSG) (CLL10 Study). Blood 2014;124: Abstract 19.
10. Hillmen P, Robak T, Janssens A, et al. Ofatumumab + chlorambucil *versus* chlorambucil alone in patients with untreated chronic lymphocytic leukemia (CLL): results of the phase III study complement 1 (OMB110911). Blood 2013;122: Abstract 528.
11. Goede V, Fischer K, Busch R, et al. Obinutuzumab plus chlorambucil in patients with CLL and coexisting conditions. N Engl J Med 2014;370:1101-1110.
12. Gribben JG. How I treat CLL up front. Blood 2010;115:187-197.
13. Eichhorst B, Robak T, Montserrat E, et al. Chronic lymphocytic leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2015;26 (suppl 5):v78-v84.
14. Byrd JC, Furman RR, Coutre SE, et al. Targeting BTK with ibrutinib in relapsed chronic lymphocytic leukemia. N Engl J Med 2013;369:32-42.
15. Roberts AW, Davids MS, Pagel JM, et al. Targeting BCL2 with venetoclax in relapsed chronic lymphocytic leukemia. N Engl J Med 2016;374:311-322.
16. Jaglowski SMT. Transplant for CLL: still an option? Blood 2014;124(26):3835-3836.
17. Dreger P, Schetelig J, Andersen N, et al Managing high-risk CLL during transition to a new treatment era: stem cell transplantation or novel agents? Blood 2014;124:3841-3849.
18. García Vela JA, García Marco JA. Enfermedad mínima residual en la leucemia linfocítica crónica. Med Clin (Barc) 2017. http://dx.doi.org/10.1016/j.medcli.2017.06.067
19. Kovacs G, Robrecht S, Fink AM, et al. Minimal residual disease assessment improves prediction of outcome in patients with chronic lymphocytic leukemia (CLL) who achieve partial response: comprehensive analysis of two phase III studies of the German CLL study group. J Clin Oncol 2016.

Artículo especial
Rev Hematol Mex. 2018 abril-junio;19(2):83-90.

Revista de Hematología

Indicaciones de transfusión de hemocomponentes*

Indications of blood components transfusion.

Erika Maricela Gil-García

Resumen

La medicina transfusional es una disciplina que interactúa con todas las especialidades, con mayor prescripción en el paciente onco-hematológico como tratamiento coadyuvante o paliativo y es piedra angular en el choque hemorrágico. La recomendación al prescribir hemocomponentes es individualizar la terapia con base en el estado clínico del paciente, causa del déficit del componente sanguíneo y considerar alternativas a la transfusión. Se describen las recomendaciones, indicaciones y consideraciones especiales en los distintos procedimientos transfusionales. En la transfusión masiva, el éxito conlleva evitar la aparición de la coagulopatía asociada. El objetivo de la transfusión de concentrados eritrocitarios es garantizar la perfusión celular, considerar alternativas como transfusión de sangre autóloga, hierro y eritropoyetina. Las indicaciones de la transfusión plaquetaria se basan en las guías ASCO 2018 y AABB. El uso del plasma fresco congelado se basa en el análisis de la biometría hemática, tiempo de hemorragia y tiempos de coagulación. Los crioprecipitados están indicados en protocolo de transfusión masiva, disfirinogenemia, enfermedad de von Willebrand y deficiencia del factor FXIII. El objetivo de los productos irradiados es la prevención de enfermedad injerto contra huésped. En conclusión, antes de prescribir una transfusión es importante establecer el riesgo-beneficio, individualizar la terapia en el contexto clínico, identificar la causa y establecer el objetivo terapéutico, así como cumplir con la normativa y contar con los documentos pertinentes en el expediente clínico del paciente.

PALABRAS CLAVE: Hemocomponentes; transfusión plaquetaria.

Abstract

Transfusion medicine is a discipline that interacts with all specialties, with a greater prescription in the onco-hematological patient as a coadjutant or palliative treatment and is a cornerstone in hemorrhagic shock. The recommendation in prescribing blood components is to individualize the therapy based on the patient's clinical status, the etiology of the blood component deficit and consider alternatives. The recommendations, indications and special considerations are described in the different transfusion procedures. Massive transfusion, the success in resuscitation is to avoid the development of coagulopathy associated with trauma. Transfusion erythrocyte concentrates, the objective is to guarantee cellular perfusion, and consider alternatives such as transfusion of autologous blood, iron and erythropoietin. Platelet transfusion, indications are based on the ASCO 2018 and AABB guidelines. Fresh frozen plasma, its use is based on the analysis of blood count, bleeding time and coagulation times. Cryoprecipitates, indicated in the massive transfusion protocol, Von Willebrand disease and deficiency of the FXIII factor. Irradiated products, the objective are the prevention of graft-versus-host disease. In conclusion, it is important before prescribing a transfusion to establish the risk-benefit, to individualize the therapy in the clinical context, to identify etiology and to establish the therapeutic objective. Comply with the regulations and have the relevant documents in the patient's clinical file.

KEYWORDS: Blood components; Platelet transfusion.

* Presentado en el LIX Congreso Nacional de Hematología, 25-29 de abril de 2018. Nuevo Vallarta, México.

Banco de Sangre, UMAE, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Ciudad de México, México.

Recibido: 5 de abril 2018

Aceptado: 9 de abril 2018

Correspondencia
Erika Maricela Gil García
erygil@hotmail.com

Este artículo debe citarse como
Gil-García EM. Indicaciones de transfusión de hemocomponentes. Hematol Méx. 2018 abril-junio;19(2):83-90.

ANTECEDENTES

La medicina transfusional constituye una disciplina que interactúa con las todas las especialidades del área de la salud, con mayor prescripción en el paciente onco-hematológico y quirúrgico. La administración de hemocomponentes tradicionalmente se enfoca al tratamiento coadyuvante o, bien, paliativo; sin embargo; en diversas enfermedades es piedra angular, como lo es en choque hemorrágico. En todo el mundo se registran alrededor de 14 millones de transfusiones de concentrados eritrocitarios. En Estados Unidos se registran alrededor de 36 mil concentrados eritrocitarios transfundidos, 7000 unidades de plaquetas y 10,000 unidades de plasma fresco congelado anualmente (PFC).[1] Estas prescripciones deben estar dirigidas a objetivos terapéuticos, por lo que en la actualidad la recomendación es individualizar la terapia, todo ello con el conocimiento de que el uso clínico de los hemocomponentes no está carente de riesgos, es bien conocido para todos que la transfusión salva vidas, pero es necesario establecer que el mismo acto puede incrementar la morbilidad y mortalidad en el receptor. En la primera reunión de hemovigilancia en Bordeaux, en 1992, reportaron la muerte de 5 personas por transfusión, en ese momento se reconoció que la transfusión causa reacciones adversas imputables directamente al acto transfusional. En el reporte anual del Reino Unido de hemovigilancia se reportaron, en un periodo de cinco años, 93 muertes imputables a la transfusión.[2]

La Organización Mundial de la Salud reconoce la importancia de la hemovigilancia para detectar y prevenir la manifestación o la recurrencia de eventos indeseados relacionados con las transfusiones, incrementando así la seguridad, la eficacia y la eficiencia de la transfusión sanguínea. Con base en ello y debido a que el acto transfusional es responsabilidad de quien lo prescribe, debe racionalizarse su uso con base en el estado clínico del paciente y no en la corrección de cifras de estudios paraclínicos, bajo el sustento fisiopatológico por el que se desencadena el déficit del componente sanguíneo y tener presentes otras alternativas a la transfusión, como hierro y otros hematínicos, eritropoyetina, trombopoyetina, factor estimulante de colonias de granulocito, liofilizados de factores de coagulación, antifibrinolíticos, etc.[3]

Transfusión masiva

Se define transfusión masiva con base en los siguientes criterios:

a) Reemplazo de una volemia o más en un periodo de 24 horas.

b) Hemorragia calculada a una velocidad > 150 mL/min, que causa pérdida de más de 35% del volumen sanguíneo en un lapso de 24 horas, llevando a colapso vascular.

c) Requerimiento de > 5 concentrados eritrocitarios por pérdida hemática en una hora.

d) Reemplazo de 50% del volumen sanguíneo en 3 horas.

En la actualidad dos protocolos están establecidos con base en la causa, pacientes con trauma-quirúrgicos y obstétricas; en los primeros 1:1:1 (concentrado eritrocitario, plasma fresco y pool o aféresis plaquetaria [o ambas]) y en el segundo 2:1:1 (dos PFC, concentrado plaquetario y pool plaquetario o aféresis plaquetaria [o ambas]).

En el paciente con hemorragia masiva deben vigilarse diferentes variables, que están directamente relacionadas con incremento en la morbilidad y la mortalidad (**Cuadro 1**).[4-10]

Cuadro 1. Valores asociados con incremento de la morbilidad y mortalidad del paciente con hemorragia masiva

Temperatura	< 35°C
pH	< 7.2
Exceso de base	> -6, lactato > 4 mmol/L
Calcio ionizado	< 1.1 mmol /L
Plaquetas	< 50 x 10^9/L
TP	> 1.5 veces el control
TTPa	> 1.5 veces el control
Fibrinógeno	< 1 g/L

El éxito en la resucitación del paciente con hemorragia masiva fue cambiar la reposición exclusiva de concentrado eritrocitario, evitando así la aparición de la coagulopatía relacionada con el trauma, antes definida como dilucional, porque la pérdida masiva de sangre condiciona hipoperfusión tisular, acidosis, hipotermia, dilución de factores de coagulación, disfibrinogenemia e hiperfibrinólis.[7]

Se recomienda que cada centro implemente un protocolo de transfusión masiva con base en la situación a tratar: traumatismo, cirugía, ginecología, etc.

El remplazo de hemocomponentes o tratamiento farmacológico (antifibrinolítico, FVIIa, liofilizados de fibrinógeno o los tres) para mantener la hemostasia es recomendable basado en el estado hemostático lo más cercano al tiempo real y para ello podemos apoyarnos de pruebas como tromboelastrografía, que, con base en la curva graficada, permite identificar el componente deficitario.[9-10]

El fibrinógeno participa en hemostasia primaria y en la fase de amplificación del modelo celular, por lo que conocer su concentración y calidad forma parte vital en este protocolo. Las concentraciones recomendadas son de más de 1 g/L en pacientes con traumatismo, en pacientes obstétricas son de más de 2 g/L. Para su reposición la primera opción es el liofilizado de fibrinógeno, de no contar con ello puede administrarse crioprecipitado.[4-10]

Transfusión de concentrados eritrocitarios

Objetivo. Garantizar la perfusión tisular.

Indicaciones. Anemia sintomática, anemia crónica y repercusiones hemodinámicas particularmente en pacientes con cardiopatía concomitante, en hemorragia aguda para recuperar la capacidad de oxigenación, recambio eritrocitario (anemia de células falciformes, metahemoglobinemias o en la enfermedad hemolítica perinatal).[11]

Prescripción. Es importante identificar la causa del descenso de la masa eritrocitaria, en especial cuando está vinculada con deficiencias de hierro, vitamina B_{12} y folatos.

Dosis. Un concentrado eritrocitario incrementa 1-1.5 g la Hb. Sin embargo, en la actualidad se recomienda el suministro de una unidad y, con base en la respuesta hemodinámica, deberá considerarse el siguiente componente.

Tiempo. Se recomienda lenta los primeros 15 minutos y no exceder cuatro horas.

Es necesario tomar en cuenta algunas consideraciones especiales, como el tipo de cirugía que se realizará (cirugía de corazón, cirugía electiva, etc.), enfermedad oncológica, anemia por enfermedad crónica, etc.[12-20]

El rescate celular intraoperatorio de sangre autóloga se recomienda para disminución de transfusión de hemocomponentes, en especial en pacientes que serán sometidos a cirugías en donde se prevé pérdida de alto volumen sanguíneo.

El hierro es uno de los principales reguladores de la eritropoyesis, por lo que es fundamental cono-

cer los depósitos de hierro prequirúrgicos, en los que se tengan reservas bajas (definido por una concentración de ferritina < 100 µg/L). El primer punto es identificar el sitio de pérdida, corregir la causa y el inicio de terapia con hierro intravenoso (ambulatoria). En el posoperatorio, en especial cuando las complicaciones favorecen un entorno proinflamatorio, no es recomendable el suministro de hierro intravenoso.

En los pacientes con daño renal crónico habrán de evaluarse las concentraciones de eritropoyetina y la cinética de hierro. Este grupo de pacientes tiene excelente respuesta al suministro de eritropoyetina y hematínicos. Publicaciones recientes consideran mantener terapia restrictiva debido a que la multitransfusión puede generar mayor daño renal por depósitos renales de hemosiderina, que generan oxidación del órgano por hemoglobina libre y liberación de radicales libres. La decisión transfusional deberá tomarse con base en el estado de perfusión tisular.

A medida que avanza la hemovigilancia se ha identificado correlación directa de efectos inmudomoduladores tras la transfusión de concentrados eritrocitarios.[18]

Indicaciones de transfusión plaquetaria

Algunas de las indicaciones de transfusión de plaquetas incluyen trombocitopenia postrasplante o por administración de quimioterapia, trombocitopenia crónica (anemia aplásica, mielodisplasia) con síndrome purpúrico, colocación de acceso venoso central, biopsia hepática, cirugía del sistema nervioso central, etc.[21-24]

En las siguientes situaciones se recomienda la administración restringida de plaquetas profilácticas porque se asocia con incremento del riesgo de trombosis, en especial en la microvasculatura, como pacientes con estabilidad hemodinámica y trombocitopenia > 10 x 10^{11}/L, destrucción plaquetaria de origen inmunitario relacionada con fármacos, como la inducida por heparina y microangiopatía trombótica.[21]

Recomendaciones. Con respecto a RhD, ante la indicación de transfusión en receptor RhD negativo y no contar con ello es factible proteger al receptor mediante inmunoprofilaxis RhIG a dosis de 20 µg (100 UI) protegiendo hasta 1 mL de eritrocitos que pudieran estar en los productos plaquetarios, en especial los obtenidos de sangre total.[22]

Dosis y frecuencia de la transfusión. Impera la condición clínica del paciente, la actividad física y si requiere procedimiento invasivo mayor. La frecuencia dependerá de la causa por la que se prescribe la transfusión, no existe evidencia para considerar suministro horario o prescripciones periódicas, debido a que la condición clínica del paciente es dinámica y el reservorio esplénico ante el descenso plaquetario es altamente efectivo.[21-24]

Reacciones adversas. La aloinmunización contra HLA es la complicación más importante a largo plazo de los pacientes que tienen altos requerimientos de transfusión plaquetaria, particularmente los pacientes con leucemia mieloide aguda de diagnóstico reciente en tratamiento de inducción a la remisión y pacientes pediátricos. Se considera altamente benéfico transfundir productos leucorreducidos o, de ser factible, con cuenta de leucocitos < 1 x 10^5 prealmacenamiento, con ello se previene la aloinmunización, infección de CMV y reacciones vinculadas con citocinas liberadas por los leucocitos durante el almacenamiento (**Cuadro 2**).

El término resistencia plaquetaria se refiere a dos transfusiones consecutivas de plaquetas con medición a la hora de transfusión y el incremento corregido (ICC) de plaquetas esté por debajo de 5000, sin coexistir destrucción inmunitaria

Cuadro 2. Efectos adversos potenciales de la transfusión de plaquetas

Reacción febril transfusional (asociada con leucocitos)
Infección asociada con transfusión (bacterias, virus, hongos, protozoarios)
Lesión pulmonar aguda asociada con transfusión
Hipersensibilidad a proteínas de plasma
Hemólisis por incompatibilidad a grupo
Sobrecarga circulatoria asociada con transfusión
Enfermedad injerto contra huésped asociada con transfusión
Resistencia plaquetaria

plaquetaria, choque séptico, coagulación intravascular diseminada, hemorragia masiva. El tratamiento se hará con transfusión de plaquetas HLA compatibles si la causa es linfocitaria o, bien, con determinación de acticuerpos antiplaqueta y transfusión con antígeno plaquetario humano compatible.

$$\text{El ICC} \geq 5000 = \frac{\text{incremento absoluto x m}^2 \text{ de superficie corporal}}{\text{núm. de concentrados plaquetarios transfundidos x } 10^{11}}$$

Indicaciones de transfusión de plasma fresco congelado

Para conocer el estado hemostático del paciente, en primer lugar debemos hacer uso de la clínica y apoyarnos en estudios paraclínicos que nos permitan valorar integralmente al paciente. El enfoque debe iniciar desde la biometría hemática en la que podemos identificar trombocitopenia, tiempo de hemorragia que evalúa la hemostasia primaria (función plaquetaria y vascular), así como los tiempos de coagulación: tiempo de protrombina (TP), tiempo de trombina parcialmente activado (TTPa) y tiempo de trombina (TT): evalúa la función del fibrinógeno. Con base en la interpretación de estos tiempos se puede definir el origen de la anormalidad en la coagulación como se esquematiza en el **Cuadro 3**.[25]

La transfusión de plasma fresco congelado es una intervención terapéutica utilizada en una variedad de escenarios clínicos, que incluyen hemorragia crítica, transfusión masiva, cirugía, reversión de warfarina en pacientes con y sin hemorragia grave, enfermedad hepática, deficiencias de factor de coagulación y púrpura trombocitopénica trombótica; sin embargo, las evidencias cambian y hoy día se prefiere el uso de factores deficitarios mediante liofilizados o, bien, recombinantes.[26,27]

El plasma fresco congelado se transfunde a menudo con base en dos suposiciones: que las pruebas predicen con precisión el sangrado y que la transfusión reducirá ese riesgo. La administración de plasma se relaciona con una serie de efectos secundarios. Por tanto, los riesgos y beneficios de la transfusión en pacientes críticamente enfermos necesitan considerarse cuidadosamente antes de su administración (**Cuadro 4**).[4,7,22]

El estado fibrinolítico se determina de manera cualitativa con la lisis de euglobulinas o, bien, cuantitativamente con los productos de degradación de fibrinógeno-fibrina y su tratamiento será con aplicación de terapia antifibrinolítica.[24,25]

Indicaciones de transfusión de crioprecipitados

Contenido de cada crioprecipitado. Fibrinógeno: ≥ 150 g/L, FVIII: ≥ 70 U, FvW: ≥ 100 U, FXIII: 60 ± 30 U fibronectina, micropartículas plaquetarias: 4 x 10^8.

La determinación de fibrinógeno y su rango de normalidad se basarán en el ensayo clínico establecido en cada centro (se recomienda el método de Clauss).

Indicaciones. Protocolo de transfusión masiva, en hipo, disfibrinogenemia o ambas, enfermedad de von Willebrand (de no contar con liofilizado) y deficiencia del FXIII.

Cuadro 3. Interpretación de los tiempos de coagulación

	Anomalías congénitas	Anomalías adquiridas
TP alargado y TTPa normal	Déficit de FVII	Déficit de vitamina K Enfermedad hepática Tratamiento con anticoagulantes orales Amiloidosis
TTPa alargado y TP normal	Déficit de FVII, FIX o FXI Déficit de FXII, precalicreína o cininógeno Enfermedad de von Willebrand	Inhibidor adquirido anti-FVII u otros Anticoagulante lúpico Presencia de heparina Hematócrito elevado
TP y TTPa alargados	Déficit de FX o FV Déficit de protrombina Déficit de fibrinógeno	Déficit de vitamina K Enfermedad hepática Tratamiento con anticoagulantes orales Hematócrito elevado Anticoagulante circulante Tratamiento trombolítico Coagulación intravascular diseminada Fibrinólisis
TP y TTPa normales	Déficit de FXIII Déficit de alfa-2-antiplasmina Disfibrinogenemia Déficit leve factores (> 20% y < 40%)	Trombopenia, trombopatía o ambas Anomalías vasculares Gammapatía monoclonal

Cuadro 4. Recomendaciones para la administración de plasma

Recomendaciones	Referencias
Plasma fresco congelado en protocolo de transfusión masiva Regla 1:1:1 (trauma-cirugía). Regla 2:1:1 (ginecológico)	*National Blood Transfusion Committee* (2016)
No es la primera opción para revertir sobreanticoagulación a factores vitamina K-dependientes, si no hay evidencia de hemorragia	*National Institute for Health and Care Excellence* (2015a)
Concentrados de complejo protrombínico para revertir sobreanticoagulación a vitamina K: Pacientes con hemorragia grave Pacientes con sospecha de hemorragia intracraneana Pacientes con urgencia quirúrgica Pacientes mayores de 16 años con traumatismo mayor y hemorragia	*National Institute for Health and Care Excellence* (2015a, 2016b)
Sin recomendación de administración de plasma en pacientes hepatópatas sin evidencia de hemorragia, sólo por tener tiempos de coagulación alargados	*National Blood Transfusion Committee* (2016)
Plasma fresco congelado (PFC): no tiene sustento transfundir en pacientes con tiempos de coagulación prolongados sin evidencia de hemorragia, no se transfunde para corrección de estudios de laboratoro. Preparación quirúrgica: recomendación 2 h previas a la cirugía 10-20 mL PFC/kg dosis total (puede ser fraccionada, mitad de la dosis precirugía y segunda infusión a las 8 h).	*National Institute for Health and Care Excellence* (2015a)

Infusión. La reconstitución se lleva a cabo con cuidado y en condiciones de esterilidad. A cada unidad podrán infundirse 10 a 15 mL de solución salina a 0.9% para obtener la globulina, mezcla suave para evitar la formación de espuma, lo que dificultará el suministro, aparte de que la espuma desnaturaliza las proteínas.

Dosis. ≥ 2 u/10 kg de peso y la infusión ha de ser rápida o, bien, mediante el cálculo que se muestra en el **Cuadro 5**.[28]

Productos irradiados

Objetivo. Prevención de la enfermedad injerto contra huésped.

Fisiopatología. Tres factores deben estar presentes para la aparición de la enfermedad injerto contra huésped y son: cantidad y viabilidad de linfocitos T que contenga el producto transfundido (concentrados eritrocitarios y concentrados plaquetarios), similitud HLA donador *vs* receptor y estado de inmunocompetencia del receptor. Por lo que el criterio primordial para solicitar productos irradiados estará estrechamente ligado a la condición del estado de competencia inmunológica del receptor, ya sea por la enfermedad de base o, bien, por el tipo de tratamiento al que sea sometido el paciente en el que se afecten directamente los linfocitos T del receptor; estas indicaciones se describen en el **Cuadro 6**.[1,29]

Cuadro 5. Fórmula para reposición de fibrinógeno con crioprecipitados

Volumen sangre = (Nadler)
Hombres: talla (m) x 0.367 + peso (kg) x 0.032 + 0.604
Mujeres: talla (m) x 0.356 + peso (kg) x 0.033 + 0.183
Volumen de plasma = Vol. de sangre x 1 – hematócrito (en cuenta absoluta)
mg de fibrinógeno requerido = (fibrinógeno deseado – fibrinógeno actual en mg/dL) x volumen de plasma 100 mg/dL
Número de bolsas requeridas = mg de fibrinógeno/250 mg

Modificado de la referencia 28.

Cuadro 6. Indicaciones para prescribir productos irradiados

Hemocomponentes de donador familiar relacionado
Hemocomponentes de donador HLA seleccionado
Hemocomponentes de donador dirigido con interrelación familiar
Transfusión intrauterina
Exanguinotransfusión en neonatos
Inmunodeficiencias congénitas
Leucemia aguda reciban componentes HLA haploidéntico o familiar
Linfoma de Hodgkin
Análogos de purina (fludarabina, azacitidina, clorfarabina, bendamustina)
Tratamiento con alentuzumab
Receptor de CPH hasta reconstitución inmunitaria (cuenta normal de CD4)
Trasplante órgano sólido e inmunosupresión
Pacientes aptos para recibir trasplante de médula con anemia aplásica
Paciente con hipoplasia tímica, síndrome de Wiskott-Aldrich, enfermedad de Leiner, deficiencia de 5′ nucleotidasa
Leucemia linfocítica crónica
Pacientes en tratamiento con globulina anti-timocito
Prematurez, bajo peso al nacer y requerimientos de apoyo con oxigenación por membrana extracorpórea

CONCLUSIONES

Con base en lo descrito en esta revisión, antes de prescribir una transfusión es importante conocer y establecer el riesgo-beneficio de la misma, individualizar la terapia en el contexto clínico, identificar la causa y establecer el objetivo terapéutico por el que se prescribe la transfusión de algún hemocomponente.

Al tratarse de un tejido, debe tomarse en cuenta el estado inmunológico, cardiaco y renal del receptor y prevenir complicaciones, como lesión pulmonar aguda relacionada con transfusión, sobrecarga circulatoria vinculada con transfusión, aloinmunizaciones, enfermedad injerto contra huésped, etc.

Debe cumplirse con la normativa y contar en el expediente clínico con consentimiento bajo

información, nota pre y postransfusional, reportar los eventos adversos al comité de medicina transfusional hospitalaria y tomar acciones para prevenir otros eventos.

REFERENCIAS

1. Frazier K, Higgins J, Bugajski, Jones AR, Brown MR. Adverse Reactions to Transfusion of Blood Products and Best Practices for Prevention. Crit Care Nurs Clin North Am 2017;29(3):271-290.
2. Daffyd T, et al. SHOT Annual Report Web Edition Final bookmarked. 2015:1-190.
3. Schoettker P, Marcucci CE, CassoG, Heim C. Revisiting transfusion safety and alternatives to transfusion. La Presse Medicale 2016;45(7-8Pt2):331-40.
4. Quiltenet Mc, Crighton G, Brunskill S, et al. Optimal dose, timing and ratio of blood products in massive transfusion: results from a systematic review. Transfus Med Rev 2018;32(1):6-15.
5. Mays J, Hess J. Modelling the effects of blood component storage lesions on the quality of haemostatic resuscitation in massive transfusion for trauma. Blood Transfus 2017;15:153-7.
6. Cantle PM, Cotton BA. Prediction of massive transfusion in trauma. Crit Care Clin 2017 Jan;33(1):71-84.
7. Cannon J. Hemorrhagic shock. N Engl J Med 2018;378:370-9.
8. Hayakawa M. Pathophysiology of trauma-induced coagulopathy: disseminated intravascular coagulation with the fibrinolytic phenotype. J Intensive Care 2017;31:5-14.
9. Veigas P, Callum J, Sandro Rizoli, Nascimento B, da Luz LT. A systematic review on the rotational thrombelastometry (ROTEM®) values for the diagnosis of coagulopathy, prediction and guidance of blood transfusion and prediction of mortality in trauma patients. Scand J Trauma Resusc Emerg Med 2016;24(1):114.
10. DaviesL, BrownTJ, Haynes S, Payne K, Elliott RA, McCollum C. Cost effectiveness of cell salvage and alternative methods of minimising perioperative allogeneic blood transfusion: a systematic review and economic model. Health Technol Assess 2006;10(44):1-228.
11. Blood transfusión. 2015 NICE guidelinenice.org.uk/guidance/ng24.
12. Franchini M, Marano G, Mengoli C et al. Red blood cell transfusion policy: a critical literature review. Blood Transfus 2017;15:307-17.
13. Simon GI, Craswell A, Thom O, Fung YL. Outcomes of restrictive versus liberal transfusion strategies in older adults from nine randomised controlled trials: a systematic review and meta-analysis Lancet/Haematology 2017;4(10):465-474.
14. Roberts DJ. Expanding Access to Transfusion Medicine and improving practice: guidelines, patient blood management, protocols and products. Transfus Med 2017;27(3):15-317.
15. Carson J, Darrell J. Triulzi, and Ness P. Indications for and adverse effects of red-cell transfusion. N Engl J Med 2017;377(13):1261-1272.
16. Shander A, Javidroozi M, Lobel G. Patient blood management in the intensive care unit. Transfus Med Rev 2017;31(4):264-271
17. Pagano D, Milojevic M, Meestersa M, Benedetto U, et al. Guidelines on patient blood management for adult cardiac surgery. Eur J Cardiothorac Surg 2018;53(1):79-111.
18. Remy K, Hall M, Cholette J, et al. Mechanisms of red blood cell transfusion-related immunomodulation. Transfusion 2018;58(3):804-15.
19. Delaney M, Wendel S, Bercovitz RS, et al. Transfusion reactions: prevention, diagnosis, and treatment. Lancet 2016;388:2825-2836.
20. Peters J, Pendry K. Patient blood management: an update of current guidance in clinical practice. Br J Hosp Med (Lond) 2017;78(2):88-95.
21. Schiffer C, Bohlke K, Delaney M, et al. Platelet transfusion for patients with cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. J Clin Oncol 2018;36(3):283-299.
22. Etchill E, Myers S, Raval J, Hassoune A, SenGupta A, Neal MD. Platelet transfusion in critical care and surgery: evidence-based review of contemporary practice and future directions. Shock 2017;47(5):537-49.
23. Kaufman R, Djulbegovic B, Gernsheimer T, et al. Platelet transfusion: A Clinical Practice Guideline From the AABB. Ann Intern Med 2015;162(3):205-13.
24. Uhl L, Assmann SF, Hazma TH, Harrison RW, Gernsheimer T, Slichter SJ. Laboratory predictors of bleeding and the effect of platelet and RBC transfusions on bleeding outcomes in the PLADO trial. Blood 2017;130(10):1247-58.
25. Martínez MC. Hemostasia y Trombosis. 2ª ed. México: Editorial Prado, 2008:167-184.
26. Levy JH, Grottke O, Fries D, Kozek-Langenecker S. Therapeutic plasma transfusion in bleeding patients: A systematic review. Anesth Analg 2017;124(4):1268-1276.
27. Winearls J, Reade M, Miles H. Targeted coagulation management in severe trauma: the controversies and the evidence. Anesth Analg 2016;123(4):910-24.
28. Nascimento B, Goodnough LT, Levy JH. Cryoprecipitate therapy. Br J Anaesth 2014;113(6):922-34.
29. Kopolovic I, Ostro J, Tsubota H, et al. A systematic review of transfusion-associated graft-*versus*-host disease. Blood 2015;126(3):406-14.

Special article
Rev Hematol Mex. 2018 April-June;19(2):91-94.

Revista de Hematología

Current therapeutic approaches in pediatric acute lymphoblastic leukemia.*

Esquemas terapéuticos actuales en leucemia linfoblástica aguda pediátrica

Hiroto Inaba

Abstract

Acute lymphoblastic leukemia (ALL) is the most common pediatric cancer. The current approach to treating ALL uses risk stratification based on the biological features of the leukemic cells and the response to treatment. However, to further improve survival to as close to 100% as possible and to reduce the adverse effects of treatment, innovative approaches are needed. Currently, many frontline ALL treatment protocols are incorporating novel precision-medicine strategies based on inherited and leukemia/lymphoma-specific genomic features and targeted treatment approaches, which could lead to improved cure rates and reduced toxicities.

KEYWORDS: Acute lymphoblastic leukemia; Immunotherapy.

Resumen

La leucemia linfoblástica aguda es el cáncer pediátrico más común. Los esquemas terapéuticos actuales de la leucemia linfoblástica aguda usan estratificación del riesgo con base en las características biológicas de las células leucémicas y la respuesta al tratamiento. Sin embargo, para mejorar la supervivencia lo más cercano posible al 100% y para reducir los efectos adversos del tratamiento se necesitan enfoques innovadores. En la actualidad muchos protocolos de tratamiento de primera línea contra la leucemia linfoblástica aguda están incorporando nuevas estrategias de medicina de precisión basadas en características genómicas heredadas y específicas de la leucemia-linfoma y enfoques de tratamiento dirigido, que podrían mejorar las tasas de curación y reducir la toxicidad.

PALABRAS CLAVE: Leucemia linfoblástica aguda; inmunoterapia.

* Presented at LIX National Congress of Hematology, 25-29 April, 2018. Nuevo Vallarta, Mexico.

Department of Oncology, St. Jude Children's Research Hospital, Memphis, TN 38105.

Received: 9 April 2018

Accepted: 11 April 2018

Correspondence
Hiroto Inaba
hiroto.inaba@stjude.org

This article must be quoted
Inaba H. Current therapeutic approaches in pediatric acute lymphoblastic leukemia. Hematol Méx. 2018 April-June;19(2):91-94.

BACKGROUND

Acute lymphoblastic leukemia (ALL) is the most common pediatric cancer. Over the past few decades, the survival of children with ALL has improved significantly; the St. Jude Children's Research Hospital Total XV study demonstrated a 5-year overall survival of around 94%.[1] The current approach to treating ALL uses risk stratification based on the biological features of the leukemic cells and the response to treatment, treatment modification based on the patients' pharmacodynamics and pharmacogenomics, and improved supportive care.[2] However, to further improve survival to as close to 100% as possible and to reduce the adverse effects of treatment, innovative approaches are needed. Next-generation sequencing of leukemia samples (whole-genome, exome, and transcriptome sequencing), as well as of germline samples (whole-genome and exome sequencing), can be used to study leukemogenesis, to define new ALL subtypes, to identify new prognostic markers and therapeutic targets to facilitate personalized precision medicine, to monitor treatment response with sensitive assays, and to predict adverse effects.[3]

It is considered that ALL pathogenesis starts in utero and that promotional exposure events are probably important for disease emergence.[4] Infection is the strongest candidate for a causal exposure in pediatric ALL.[5] The incidence of ALL is significantly lower in infants who were placed in day care during their first few years of life than in those who were not placed in day care during that time. Immune-cell programming occurs with infection during infancy. Good hygiene can prevent infection, but infection after infancy can cause aberrant/pathologic immune responses that may lead to a second hit for leukemogenesis. In addition, genome-wide association studies of childhood ALL that compared the whole genomes of a large series of ALL patients to those in an ethnically matched control group identified leukemia-susceptibility genes as common allelic variants in *IKZF1*, *ARID5B*, *CEBPE*, and *CDKN2A* and as rare germline mutations in *PAX5, ETV6,* and *TP53*.[6]

High-resolution profiling of genetic alterations in leukemia samples has transformed our understanding of the genetic basis of ALL.[2,6] ALL can be subdivided into more than 20 genetic subtypes, which is important for risk stratification and for selecting an appropriate treatment strategy (**Figure 1**). Although the outcomes are excellent for patients with National Cancer Institute (NCI) standard-risk ALL (e.g., those with the *ETV6-RUNX1* fusion or hyperdiploid ALL), significant improvements are needed in the cure rates for patients with NCI high-risk and very high-risk ALL, such as those with *MLL* rearrangements (especially infants), hypodiploid ALL, iAMP21, *BCR-ABL1*–like ALL, or *MEF2D* rearrangements. *BCR-ABL1*–like ALL (also known as Ph-like ALL) has a gene-expression profile similar to that of *BCR-ABL1*–positive (Ph-positive) ALL; a diverse range of genetic alterations activating tyrosine kinase signaling; the mutation of lymphoid transcription factor genes such as *IKZF1* (in 70%–80% of cases); and a poor outcome.[7] The kinase-activating alterations can be targetable with tyrosine kinase inhibitors (TKIs), such as dasatinib/imatinib (for ABL-class fusions) and ruxolitinib (for mutations that cause JAK-STAT signaling alterations). **Table 1**

Minimal residual disease evaluation is critical for evaluating treatment response and risk classification in contemporary ALL protocols.[8] Flow cytometry analysis uses aberrant immunophenotypes to detect leukemia cells and has a sensitivity of approximately 1 in 10^4 cells. PCR can monitor immunoglobulin and T-cell receptor genes or fusion transcripts with a sensitivity of approximately 1 in 10^5 cells. However, next-generation massive parallel sequencing technology

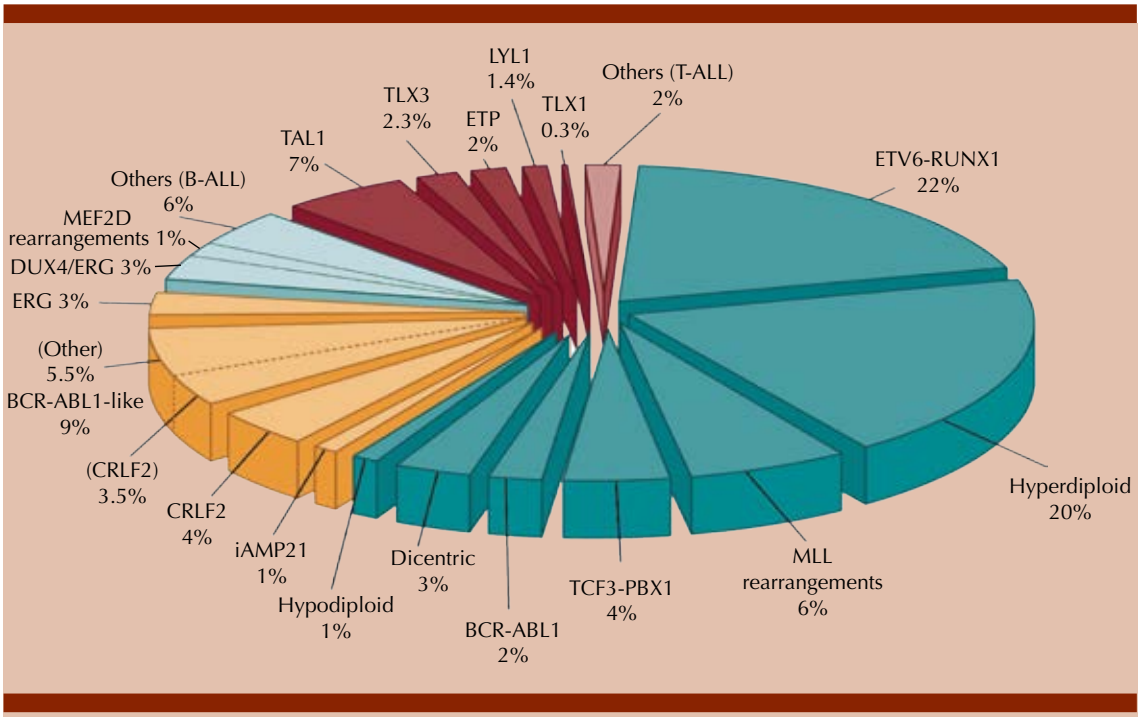


Figure 1. Genetic subtypes of ALL.

may allow analysis with even greater sensitivity (capable of detecting as few as 1 in 10^6 cells). Patients with persistent minimal residual disease after conventional chemotherapy may be considered for immunotherapy (with chimeric antigen receptor T cells and/or antibody therapy [e.g., blinatumomab/inotuzumab]).[9-11]

Analysis of inherited genomic features can identify genotypes associated with treatment toxicities. For example, individuals with the TT genotype in the *CEP72* promotor regions have a higher incidence of vincristine-associated peripheral neuropathy than do those with the CC or CT genotype.[12] The *TPMT* and *NUDT15* genotypes are associated with 6-mercaptopurine tolerability:[13] TPMT deficiency is common in patients with European ancestry and NUDT15 deficiency is often seen in patients with Asian or American Indian ancestry. This information can be used for dose adjustments of chemotherapeutic agents.

Currently, many frontline ALL treatment protocols are incorporating novel precision-medicine strategies based on inherited and leukemia/lymphoma-specific genomic features and targeted treatment approaches, which could lead to improved cure rates and reduced toxicities.

Acknowledgement

We thank Keith A. Laycock, PhD, ELS, (St. Jude Children's Research Hospital) for editorial assistance.

Conflict of interest statement

Hiroto Inaba: Bristol-Myers-Squibb and Incyte provided drug support.

Table 1. Kinase rearrangements and therapeutic targets in *BCR-ABL*-like ALL

Kinase	Tyrosine kinase inhibitor	Number of gene partners	Fusion partner genes
ABL1	Dasatinib	12	*CENPC, ETV6, FOXP1, LSM14, NUP153, NUP214, RCSD1, RANBP2, SNX2, SFPQ, SPTAN1, ZMIZ1*
ABL2	Dasatinib	3	*PAG1, RCSD1, ZC3HAV1*
CSF1R	Dasatinib	3	*SSBP2, MEF2D, TBL1XR1*
PDGFRB	Dasatinib	7	*ATF7IP, EBF1, ETV6, SSBP2, TNIP1, ZEB2, ZMYND8*
PDGFRA	Dasatinib	1	*FIP1L1*
CRLF2	JAK2 inhibitor	2	*IGH, P2RY8*
JAK2	JAK2 inhibitor	19	*ATF7IP, BCR, EBF1, ETV6, PAX5, PCM1, PPFIBP1, RFX3, SSBP2, STRN3, TERF2, TPR, USP25, ZNF274, GOLGA5, SMU1, HMBOX1, SNX29, ZNF340*
EPOR	JAK2 inhibitor	4	*IGH, IGK, LAIR1, THADA*
TSLP	JAK2 inhibitor	1	*IQGAP2*
DGKH	Unknown	1	*ZFAND3*
IL2RB	JAK1/JAK3 inhibitor	1	*MYH9*
NTRK3	TRK inhibitor	1	*ETV6*
PTK2B	FAK inhibitor	3	*KDM6A, STAG2, TMEM2*
TYK2	TYK2 inhibitor	3	*MYB, SMARCA4, ZNF340*
FLT3	FLT3 inhibitor	1	*ZMYM2*
FGFR1	Sorafenib/dasatinib	1	BCR

Funding

This work was supported by grant no. CA21765 from the National Institutes of Health and by ALSAC.

REFERENCES

1. Pui CH, Campana D, Pei D, et al. Treating childhood acute lymphoblastic leukemia without cranial irradiation. N Engl J Med 2009;360:2730-41.
2. Inaba H, Greaves M, Mullighan CG: Acute lymphoblastic leukaemia. Lancet 2013;381:1943-55.
3. Inaba H, Azzato EM, Mullighan CG. Integration of next-generation sequencing to treat acute lymphoblastic leukemia with targetable lesions: the St. Jude Children's Research Hospital approach. Front Pediatr 2017;5:258.
4. Greaves MF, Wiemels J. Origins of chromosome translocations in childhood leukaemia. Nat Rev Cancer 2003;3:639-49.
5. Greaves M. Infection, immune responses and the aetiology of childhood leukaemia. Nat Rev Cancer 2006;6:193-203.
6. Hunger SP, Mullighan CG. Acute lymphoblastic leukemia in children. N Engl J Med 2015;373:1541-52.
7. Roberts KG, Li Y, Payne-Turner D, et al. Targetable kinase-activating lesions in Ph-like acute lymphoblastic leukemia. N Engl J Med 2014;371:1005-15.
8. van Dongen JJ, van der Velden VH, Brüggemann M, et al. Minimal residual disease diagnostics in acute lymphoblastic leukemia: need for sensitive, fast, and standardized technologies. Blood 2015;125:3996-4009.
9. Maude SL, Laetsch TW, Buechner J, et al. Tisagenlecleucel in children and young adults with B-cell lymphoblastic leukemia. N Engl J Med 2018;378:439-48.
10. Kantarjian H, Stein A, Gökbuget N, et al. Blinatumomab versus chemotherapy for advanced acute lymphoblastic leukemia. N Engl J Med 2017;376:836-47.
11. Kantarjian HM, DeAngelo DJ, Stelljes M, et al. Inotuzumab ozogamicin versus standard therapy for acute lymphoblastic leukemia. N Engl J Med 2016;375:740-53.
12. Diouf B, Crews KR, Lew G, et al. Association of an inherited genetic variant with vincristine-related peripheral neuropathy in children with acute lymphoblastic leukemia. JAMA 2015;313:815-23.
13. Yang JJ, Landier W, Yang W, et al. Inherited *NUDT15* variant is a genetic determinant of mercaptopurine intolerance in children with acute lymphoblastic leukemia. J Clin Oncol 2015;33:1235-42.

Artículo especial
Rev Hematol Mex. 2018 abril-junio;19(2):95-100.

Revista de Hematología

Trombocitopenia inmunitaria primaria en niños*

Primary immune thrombocytopenia in children.

Bruna Isabella Taboada-Mascarin

Resumen

La trombocitopenia inmunitaria primaria (TIP) es una enfermedad autoinmunitaria adquirida de manifestación variable; causada por destrucción de plaquetas mediada por autoanticuerpos dirigidos contra antígenos de la membrana de la plaqueta, pero también está relacionada con la deficiencia de producción. Con base en las nuevas guías se postuló según el tiempo de evolución de la siguiente manera: diagnóstico reciente en tres meses o menos de evolución, persistente mayor de tres meses y menor de un año y crónica mayor a 12 meses del diagnóstico. Proponemos realizar aspiración de médula ósea en todo paciente pediátrico con un cuadro de síndrome hemorrágico relacionado con trombocitopenia en ausencia de proceso infeccioso activo asociado o no con otros factores, como medicamentos o vacunación. El tratamiento de primera línea se basa en la administración de corticoesteroides e inmunoglobulina intravenosa (IV). En segunda línea se incluyen: vincristina, ciclosporina A, danazol, azatioprina, rituximab, eltrombopag y romiplostim según las características clínicas. En tercera línea en pediatría se considera la esplenectomía. En conclusión, se plantean estrategias de tratamientos individualizados. Todo lo anterior hace la diferencia en plantear esplenectomía, a ofrecer otro tratamiento que incluye el trasplante de médula ósea y el tratamiento no hematológico en las manifestaciones clínicas relacionadas con síndromes.

PALABRAS CLAVE: Trombocitopenia inmunitaria primaria; aspirado de médula ósea; eltrombopag; esplenectomía.

Abstract

Primary immune thrombocytopenia (IPT) is an acquired autoimmune pathology of variable presentation; caused by destruction of platelets mediated by autoantibodies directed against antigens of the platelet membrane but also related to production deficiency. Based on the new guidelines, according to the time of evolution as follows: recent diagnosis in 3 months or less of evolution, persistent over 3 months and less than 1 year and chronic over 12 months after diagnosis. We propose to perform bone marrow aspiration in all pediatric patients with a hemorrhagic syndrome associated with thrombocytopenia in the absence of an active infectious process associated or not with other factors such as medication and/or vaccination. The first line treatment is based on the use of corticosteroids and intravenous immunoglobulin (IV). The second line includes: vincristine, cyclosporine A, danazol, azathioprine, rituximab and eltrombopag, depending on the clinical characteristics. In the third line in pediatrics, splenectomy is considered. Individualized treatment strategies are proposed. All of the above makes the difference in considering splenectomy, or offer other lines of treatment including bone marrow transplantation and non-hematological treatment in clinical manifestations associated with syndromes.

KEYWORDS: Primary immune thrombocytopenia; Bone marrow aspiration; Eltrombopag; Splenectomy.

* Presentado en el LIX Congreso Nacional de Hematología, 25-29 de abril de 2018. Nuevo Vallarta, México. Hospital Universitario Dr. Ángel Leaño, Zapopan, Jalisco, México.

Recibido: 13 de abril 2018

Aceptado: 14 de abril 2018

Correspondencia
Bruna Isabella Taboada Mascarin
purpura5@gmail.com

Este artículo debe citarse como
Taboada-Mascarin BI. Trombocitopenia inmunitaria primaria en niños. Hematol Méx. 2018 abril-junio;19(2):95-100.

ANTECEDENTES

La trombocitopenia inmunitaria primaria (TIP), antes púrpura trombocitopénica inmunitaria, es una enfermedad autoinmunitaria adquirida de manifestación variable, se observa en adultos y en pacientes pediátricos; es causada por destrucción de plaquetas mediada por autoanticuerpos dirigidos contra antígenos de la membrana de la plaqueta, pero también está relacionada con la deficiencia de producción.

La trombocitopenia inmunitaria primaria es un trastorno complejo de regulación inmunológica con desenlace de pérdida de tolerancia del sistema inmunológico a los autoantígenos localizados en la superficie de plaquetas y megacariocitos.

Como mecanismo fisiopatológico, se ha establecido la participación de células B con producción de anticuerpos antiplaquetarios, células T autorreactivas que producen autoestimulación descontrolada mediante IL-2 autóloga, una relación TH1 (promotora de inflamación)/TH2 (tendencia a regulación y limitación del proceso inflamatorio) aumentada; además de un nuevo tipo de célula T cooperadora productora de citocinas como IL-17 que aumentan el desequilibrio TH1/TH2 y se aumentan las concentraciones de células T oligoclona y células T citotóxicas contra las plaquetas.[1]

La destrucción está a cargo de macrófagos del sistema reticuloendotelial y los anticuerpos están dirigidos contra epítopes de glicoproteínas de la membrana plaquetaria; principalmente el complejo GPIIb/IIa y GPIb/IX; éstos se detectan entre 43 y 57% en trombocitopenia inmunitaria primaria y entre 18 y 50% de las formas crónicas. La resistencia a la administración de inmunoglobulina como tratamiento guarda relación con la existencia de GPIb/IX. Se observa disminución de la secreción de IL-10 en su participación imunopatológica que proviene de linfocitos B CD5+ y esta disminución puede ser favorecida con la administración de dexametasona.

El grupo internacional para el estudio de la trombocitopenia inmunitaria primaria (ICIS siglas en inglés), fundado en 1997, realizó una revisión en 2011 y encontró criterios de clasificación discrepantes; concluyendo la dificultad para aplicar guías clínicas.

Desde 2010 cayó en desuso el término púrpura trombocitopénica idiopática al conocerse la naturaleza inmunológica de la enfermedad, con lo que se establecieron las siglas TIP. La Sociedad Española de Hematología acepta las siglas PTI, pero más cercano a una costumbre en el lenguaje médico.[2] En consenso, el grupo internacional de trabajo reunido en 2007 en Italia ya había adoptado esta postura,[1] concluyendo, además, que el término púrpura era inadecuado porque algunos pacientes podían, incluso, no tener manifestaciones de sangrado y en este entorno se define como trombocitopenia inmunitaria primaria al descenso de plaquetas sin problemas o enfermedades justificantes, reconociéndolo como un diagnóstico de exclusión, y como trombocitopenia secundaria a la relacionada con otras afecciones, como enfermedades autoinmunitarias, como el lupus eritematoso sistémico, síndrome antifosfolipídico, infecciones virales y bacterianas documentadas, síndromes linfoproliferativos, inmunodeficiencias, medicamentos, incluidas vacunas, postrasplantados y postransfundidos.[1]

Con base en las nuevas guías se postuló según el tiempo de evolución de la siguiente manera: diagnóstico reciente cuando tiene tres meses o menos de evolución; persistente cuando es mayor de tres meses y menor de un año, y crónica cuando transcurrieron más de 12 meses del diagnóstico.

Sigue siendo controvertido el término de crónica por la duración mayor a seis meses o mayor a 12

meses. La Asociación Italiana de Hematología y Oncología Pediátrica considera la forma crónica al recuento de plaquetas por debajo de lo normal durante más de seis meses, el grupo alemán lo considera con 12 meses, al igual que el grupo español; nosotros proponemos la posibilidad de agregar la clínica y la cuenta de plaquetas con conducta aberrante por más de seis meses, por lo menos para realizar la investigación de proceso inmunológico asociado.

Se incluyen, además, criterios de respuesta; se considera remisión completa a la cuenta de plaquetas igual o superior a 100,000 plaquetas, remisión parcial a la cuenta de plaquetas entre 30,000 y 100,000, ausencia de respuesta cuando no hay modificaciones clínicas ni biológicas, respuesta transitoria a la cuenta de plaquetas inferior a 30,000 después de seis semanas de haber finalizado tratamiento con remisión completa previamente.[2]

Además, se incluye el concepto corticodependiente, que se refiere a pacientes con más de una recaída durante su primer año de tratamiento y con requerimientos de corticoesteroides para evitar manifestaciones de sangrado, incrementar cuenta de plaquetas o ambas situaciones. El término resistente es para los sujetos con falla o pérdida de respuesta después de esplenectomía o necesidad de tratamiento para sostener plaquetas > 30,000 según el consenso de 2016.[3,4]

Se considera resistencia cuando los pacientes no responden a esplenectomía y la severidad se vincula con la manifestación clínica de sangrados.

Debido a la heterogeneidad de manifestación y que no necesariamente la cuenta de plaquetas marca la condición de síndrome hemorrágico, en forma individual, el hematólogo establece periodicidad del seguimiento. El punto de diferencia es la realización o no de aspirado de médula ósea.

Nosotros hemos considerado riesgo/beneficio y debido a la incidencia de casos donde se puede escapar a un examen acucioso la existencia de otros datos clínicos, proponemos realizar aspirado de médula ósea en todo paciente pediátrico con un cuadro de síndrome hemorrágico concomitante con trombocitopenia en ausencia de proceso infeccioso activo asociado o no con otros factores, como medicamentos o vacunación, ante la posibilidad que se inicie tratamiento con esteroides y en casos de hemopatías malignas enmascarar el cuadro de base.[2,5]

Es un esfuerzo del hematólogo ayudar al claro diagnóstico de estos pacientes y se debe considerar que otras causas de trombocitopenia deberán definirse en diagnóstico de trombocitopenia inmunitaria, como es el caso de la inducida por medicación, que incluye vacunación o claros eventos infecciosos que cursan con otros datos hematológicos y de rápido alivio, como inducidos por medicamentos o de alivio relacionado con tratamiento dirigido, como el caso de procesos infecciosos.

Para el diagnóstico se requieren pruebas de tendencia hemorrágica, como biometría hemática completa con revisión de frotis de sangre periférica, tiempo de protrombina, tiempo de tromboplastina parcial activado, tiempo de trombina y fibrinógeno, además de tiempo de sangrado de Ivy.

Los tratamientos establecidos se consideran escalonados; los de primera línea de tratamiento incluyen los siguientes:

El tratamiento con corticoesteroides tiene mecanismo de acción sobre la membrana vascular y acción sobre anticuerpos antiplaquetarios y sus uniones con la superficie de la plaqueta, como es la prednisona e incluyendo metilprednisolona y dexametasona.[1]

La inmunoglobulina intravenosa (IV) básicamente bloquea los receptores Fc con bloqueo de anticuerpos contra la glicoproteína IIb/IIIa, estimulación celular y disminución de fagocitosis de plaquetas en los macrófagos. La dosis propuesta es de 800 mg/kg de peso a 1 g/kg de peso en dosis única en infusión lenta de 6 a 8 horas.

La publicación de un estudio realizado en 2015, con la colaboración de Irán y Estados Unidos, en el que se reporta un análisis retrospectivo de 187 pacientes diagnosticados en un periodo de ocho años resume las estrategias que se utilizaron en tres grupos: administración de esteroides parenteral, esteroides orales o la combinación de corticoesteroides e inmunoglobulina que básicamente es la conducta habitual en pediatría, y realizaron aspiración de médula ósea a todos los pacientes reportados;[5] en discrepancia con la publicación del mismo año por la Asociación Americana de Hematología donde, según medicina basada en evidencias, no se considera necesario realizar el procedimiento en niños y adolescentes con manifestaciones típicas de trombocitopenia inmunitaria primaria (grado IB) y tampoco en los que no mostraron respuesta a la administración de inmunoglobulinas (grado IB).[6]

IG anti D (en pacientes Rh+) dosis de 50 a 75 µg/kg/día en dosis única. En 2010 fue considerado de segunda línea por la Asociación Española de Pediatría[2] y de primera línea en publicaciones de adultos.[1] La inmunoglobulina y IG anti D condicionan efectos adversos, como anemia hemolítica y se debe considerar no repetir la dosis si la bilirrubina indirecta es mayor a 1.5 mg%.[2]

Los tratamientos de segunda línea incluyen:

Alcaloides de la vinca (vincristina) a dosis de dosis de 1.5 mg/m² SC semanal, ciclosporina a dosis de 5 mg/kg/día, danazol 10 mg/kg/día, azatioprina a dosis de 1 a 4 mg/kg/día con dosis promedio de 2 mg/kg/día, recomendando un mínimo de seis meses de tratamiento. Rituximab (375 mg/m²/semana durante cuatro semanas), eltrombopag en pacientes de 1-5 años a dosis de 25 mg/día VO y mayores de 6 años 50 mg/día con dosis máxima de 75 mg/día, romipostin (agonistas TPO) y esplenectomía.[1,3,4,7] También se incluye tratamiento con dexametasona oral a dosis de 0.6 mg/kg/día durante cuatro días cada mes durante cuatro ciclos con adecuadas respuestas o la administración de bolos de metilprednisolona a dosis de 30 mg/kg/día durante tres días y también junto con inmunoglobulina.[2]

La Sociedad Americana de Hematología (ASH) y los consensos internacionales mencionan en tercera línea los agonistas de receptores TPO para pacientes adultos y hay controversias en la agrupación entre líneas de tratamiento. Los tratamientos mencionados también se prescriben a pacientes pediátricos con las dosis mencionadas, discrepando cuáles se consideran de primera, segunda o tercera línea.

En tercera línea de tratamiento en pediatría se considera la esplenectomía. Básicamente por los riesgos inherentes al procedimiento, por procesos infecciosos, formas crónicas por otras afecciones, como enfermedades de la colágena, el procedimiento se difiere si el paciente no tiene manifestaciones de sangrado que representen un riesgo vital a pesar de no tener respuesta a otros tratamientos, postura compartida con otros grupos.[6,8]

El micofenolato de mofetilo a dosis de 600 mg/m²/día se ha prescrito en trombocitopenia inmunitaria primaria crónica con respuestas completas superiores a 40% y en menor porcentaje de respuestas parciales.

Una vez establecido el diagnóstico se valoran las manifestaciones clínicas y el inicio de prednisona de 1 a 2 mg/kg/día vía oral. La persistencia de

sangrado activo durante las siguientes 72 horas plantea la administración de inmunoglobulina. Hemos observado que la supresión rápida de esteroides parece favorecer recaídas, por lo que proponemos la administración de esteroides sin modificación de dosis en las siguientes cuatro semanas, acorde con otros grupos pediátricos, aunque algunos refieren entre 2 y 4 semanas y otros marcan la pauta a 21 días[6] y posterior a esto, de no existir respuesta, inicia la reducción progresiva para suspenderlo, en este proceso las manifestaciones clínicas marcarán la pauta para otras estrategias de tratamiento con fármacos alternativos.

Algunos estudios encontraron relación con la manifestación de trombocitopenia inmunitaria primaria y la administración de la vacuna de sarampión, paperas y rubéola; sin embargo, no se ha justificado suspender las siguientes aplicaciones[6] y se hace mención a otras vacunas, como DPT e, incluso, polio y hepatitis.[5]

La hemorragia intracraneana descrita entre las causas de morbilidad y mortalidad tienen una incidencia baja, su prevención guarda relación con mayores recursos terapéuticos, como la inmunoglobulina e incluso la utilización de transfusión de concentrado de plaquetas para incrementar rápida, aunque no sostenidamente, la cuenta de plaquetas y los reportes refieren porcentajes tan pequeños como 0.2%;[6] en nuestra casuística ningún paciente la ha padecido.

La cuenta de plaquetas por debajo de 20,000 no es el parámetro de manejo porque muchos pacientes con cuentas de 10,000[4] no tienen manifestaciones y el conocimiento del comportamiento clínico del paciente permite individualizar los tratamientos. El manejo de formas crónicas establece matices, incluidos los pacientes corticodependientes, identificando otras causas vinculadas, como la búsqueda de *Helicobacter pylori* que también es pertinente; en pediatría es menos frecuente, pero ante su existencia, el tratamiento debe establecerse y apoyarse con especialistas de gastroenterología.

La esplenectomía será un recurso indicado en pacientes de seis años o más, algunos grupos la aceptan con cinco años de edad,[3] previa vacunación contra neumococo (23 cepas) meningococo y *Haemophilus influenzae*, mínimo dos semanas previas al procedimiento y revacunación cada cinco años según la vacuna. La cobertura con tratamiento antibiótico como profilaxis postesplenectomía con eritromicina o penicilina en los primeros tres años puede ser controvertida; sin embargo, el paciente debe informar de su estado ante cualquier proceso infeccioso que padezca, incluso, en tratamientos dentales. Por resistencia a la esplenectomía se retoman algunos medicamentos antes expuestos, como prednisona en combinación con danazol y rituximab, entre otras combinaciones.

Por último, cabe hacer mención de estudios complementarios en pediatría para tratar las formas crónicas que podrían ser concomitantes con cambios morfológicos de las plaquetas para identificar, entre otros, síndromes como los de macrotrombocitopenia asociado con mutación del gen MYH9 y otros, conocidos como inherentes trastornos plaquetarios, presentados en febrero 2018 por el Dr. J Rivera España, quien describió a este grupo heterogéneo de enfermedades raras que incluye; inherente trombocitopenia caracterizada por cuenta de plaquetas disminuidas, inherente trastorno de la función plaquetaria, afecciones con problemas de diagnóstico por la escasa reproductividad y especificidad de las pruebas de función plaquetaria y en nuestro medio por la falta de acceso a la secuencia de genes.[9]

Se plantean estrategias de tratamientos individualizados; como se describe la eficacia por ejemplo del eltrombopag en enfermedades relacionadas

con el MYH9, que también se ha prescrito en pacientes con enfermedad de Wiskott-Aldrich reduciendo los riesgos de sangrado y se postula la administración de romiplostim en nuevas formas de trombocitopenia inherente causadas por mutaciones al TPO como efecto adverso a la administración durante meses de eltrombopag.[10]

Todo lo anterior hace la diferencia en plantear esplenectomía, ofrecer otras líneas de tratamiento incluido el trasplante de médula ósea y el tratamiento no hematológico en las manifestaciones clínicas relacionadas con estos síndromes.

REFERENCIAS

1. García-Reyes B, Espinoza-Valdespino L, Nava-Zavala A, Rubio-Jurado B. Trombocitopenia inmune primaria. El Residente 2015;10(3):154-165.
2. Monteagudo E, Fernández-Delgado R, Sastre A, Tool T y col. Protocolo de estudio y tratamiento de la trombocitopenia inmune primaria (PTI- 2010). An Pediatri (Barc) 2011;74(6):414.e1_414.e8.
3. Alvarado- Ibarra M, Aguilar Andrade C, Álvarez-Vera JL, Amador-Pérez AO, et al. Trombocitopenia inmunitaria primaria. Consenso 2016 por hematólogos del ISSSTE. Rev Hematol Mex 2016 Oct;17(4):268-286.
4. Provan D, Stasi R, Newland A, Blanchette V, et al. International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. Blood 2010;115(2):168-186.
5. Farhangi H, Ghasemi A, Banihashem A, Badiei Z, Jarahi L, Eslami G, Langaee T. Clinical features and treatment outcomes of primary immune thrombocytopenic purpura in hospitalized children under 2-year old. Iranian J Pediatrics Hematol Oncol 2015;6(1):24-31.
6. Neunert C, Lim W, Crowther M, Cohen A, L. Solberg, M. Crowther. The American Society of Hematology 2011 evidence-based practice guideline for immune thrombocytopenia. Blood, 2011; 117, 16:4190-4206.
7. Gutiérrez Espíndola G, Martínez-Murillo C, Oropeza-Martínez P, et al. Guía de Práctica Clínica. Diagnóstico y Tratamiento de Púrpura Trombocitopénica Inmunológica, México; Secretaría de Salud, 2009. http://www.cenetec.salud.gob.mx/interior/gpc.html
8. Beck C, Boydell K, Stasiulis E, Blanchette V, et al. J Pediatr Hematol Oncol Oct 2014;36(7):559-565.
9. Rivera J, Lozano ML, Palma-Barqueros V, Bastida JM. Old and novel platelet disorder: Experience in the Spanish national project. Haemophilia Feb 2018;24(1):16.
10. Balduini C, Melazzini F. Treatment of inherited thrombocytopenia. Haemophilia Feb 2018;24(1):17.

Rev Hematol Mex. 2018 abril-junio;19(2):101-104.

Revista de Hematología

El trasplante de células hematopoyéticas en México. Una perspectiva desde la III Jornada Académica de Trasplante Hematopoyético en el IMSS de Puebla

J Alejandro Limón Flores

El 20 de octubre de 2017 se verificó la III Jornada Académica de Trasplante Hematopoyético, organizada por el Servicio de Hematología del Hospital de Especialidades Manuel Ávila Camacho del IMSS en la ciudad de Puebla. El objetivo del evento fue, además de la actualización académica, conmemorar que en este Centro Médico se ha arribado a la cifra de 500 trasplantes de células hematopoyéticas efectuados. En la jornada se contó con la participación de profesores nacionales y extranjeros, quienes impartieron conferencias magistrales con diferentes temas relacionados con el trasplante de células hematopoyéticas, aportando un análisis de la estadística de diferentes hospitales que realizan este tipo de trasplantes

Los profesores participantes fueron:

1. Miguel Ángel Sanz Alonso del Hospital Universitario La Fe en Valencia, España.
2. Katy Rezvani del MD Anderson Cancer Center en Houston, Texas.
3. David Marín Costa del MD Anderson Cancer Center en Houston, Texas.
4. María Guadalupe Rodríguez González del HE CMN La Raza, IMSS en la Ciudad de México.
5. María de los Ángeles del Campo Martínez del HG CMN La Raza, IMSS en la Ciudad de México.
6. Enrique Báez de la Fuente del Hospital 25 IMSS en Monterrey, Nuevo León.

Hospital Manuel Ávila Camacho, IMSS, Puebla, Puebla, México.

Recibido: 10 de enero 2018

Aceptado: 31 de enero 2018

Correspondencia
J Alejandro Limón Flores
jose.limonf@imss.gob.mx

7. Marta L González Bautista del HE del CMN Siglo XXI en la Ciudad de México.
8. Gerardo López Hernández del Instituto Nacional de Pediatría en la Ciudad de México.
9. David Gómez Almaguer del Hospital Universitario de Nuevo León en Monterrey, Nuevo León.
10. Guillermo J Ruiz Argüelles de la Clínica Ruiz de Puebla.
11. Roberto Ovilla Martínez del Hospital Ángeles de las Lomas en la Ciudad de México.
12. Uendy Pérez Lozano del Hospital Manuel Ávila Camacho del IMSS en Puebla (organizadora).
13. Lilia A García Stivalet del Hospital Manuel Ávila Camacho del IMSS en Puebla (organizadora).
14. J Alejandro Limón Flores del Hospital Manuel Ávila Camacho IMSS en Puebla (organizador).

Con la finalidad de conocer la actividad nacional en materia de trasplante de células hematopoyéticas, los profesores participantes en la Jornada Académica presentaron información estadística propia de sus centros hospitalarios, misma que al analizarse de manera conjunta arroja los siguientes datos relevantes y de interés general:

1. Con la información obtenida de 17 centros médicos que realizan trasplante de células hematopoyéticas, incluidos los 10 más importantes del país, se tiene una cifra histórica acumulada de trasplantes realizados de 6043 procedimientos (**Cuadro 1**). Es posible que con las cifras de los centros no incluidos en este cálculo, se tengan alrededor de 6500 trasplantes totales realizados en México a octubre de 2017.
2. En total, 21 centros de trasplante, incluidos los 10 más importantes del país, informaron su actividad correspondiente a 2016, misma que ascendió a 673 procedimientos (**Cuadro 2**): 9 hospitales de la Secretaría de Salud y de atención pública de las Secretarías federales y estatales realizaron 255 trasplantes; 3 centros privados efectuaron 232 procedimientos y el IMSS realizó 186 en sus nueve hospitales que trasplantan (**Cuadro 3**). Es posible que al agregar los trasplantes que se realizan en los centros no incluidos en este cálculo, se tenga una cifra que ronda los 700 procedimientos realizados en 2016.
3. Al analizar los primeros 24 años de trasplante hematopoyético en México (1979-2003) se sabe que se realizaron alrededor de 1500 trasplantes;[1,2] es decir, un promedio anual poco mayor a 60 en ese lapso. Por los datos reseñados, se hace evidente que los hematólogos de México han incrementado más de 10 veces la actividad en trasplante hematopoyético en los últimos tres lustros. No obstante, la tasa de trasplantes hematopoyéticos por millón de habitantes por año en nuestro país continúa siendo raquítica y se aloja entre 5 y 6, aproximadamente 10 veces menor que la tasa de España y unas dos a tres veces menor que la de Argentina.

Como conclusión del análisis realizado durante esta Jornada Académica en Puebla, resulta claro que las cifras obtenidas ubican a nuestro país en el subdesarrollo en el ámbito del trasplante hematopoyético, considerando la población (123.5 millones de habitantes a 2017) y la gran cantidad de pacientes con indicación de trasplante que no reciben el procedimiento (> 90%) por diferentes motivos.

Cuadro 1. Trasplantes realizados por cada centro hasta octubre del año 2017

Centro	Trasplantes autólogos	Trasplantes alogénicos	Total
HE CMN La Raza	470	536	1006
Hospital Universitario Dr. José Eleuterio González, UANL	338	513	851
Centro de Hematología y Medicina Interna, Clínica Ruiz de Puebla	565	216	781
Instituto Nacional de Cancerología	468	250	718
Hospital de Especialidades del IMSS en Puebla	258	248	506
UMAE núm. 25, IMSS de Monterrey	201	172	373
Instituto Nacional de Pediatría	64	274	338
Centro Médico 20 de Noviembre, ISSSTE	230	95	325
HE CMN Siglo XXI, IMSS	38	272	310
HG CMN La Raza, IMSS	156	121	277
Instituto Nacional de Nutrición Salvador Zubirán	84	123	207
Hospital Civil de Guadalajara	14	102	116
Hospital Ángeles Lomas	19	61	80
Centro Médico 20 de Noviembre, Pediatría	5	58	63
Hospital Infantil de México Federico Gómez	10	37	47
Hospital Durango	19	6	25
Hospital Militar Naval	10	10	20
Total	2949	3094	**6043**

Cuadro 2. Total de trasplantes realizados en todo el país durante 2016

Centro médico	Total
Centro de Hematología y Medicina Interna, Clínica Ruiz de Puebla	218
IMSS	186
Institutos Nacionales de Salud (Cancerología, Pediatría, Nutrición)	103
Hospital Universitario Dr. José Eleuterio González, UANL	80
ISSSTE	39
Hospital Infantil de México Federico Gómez	17
Hospital Civil de Guadalajara	12
Hospital Durango	11
Hospital Militar Naval	4
Hospital Ángeles Lomas	3
Total	**673**

Cuadro 3. Total de trasplantes realizados en cada sector durante 2016

Centro médico	Trasplantes autólogos	Trasplantes alogénicos	Total
Hospitales públicos, Secretaría de Salud e ISSSTE			
Hospital Universitario Dr. José Eleuterio González, UANL	30	50	80
Instituto Nacional de Pediatría	7	38	45
Instituto Nacional de Cancerología	21	12	33
Centro Médico 20 de Noviembre, ISSSTE	23	5	28
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán	16	9	25
Hospital Infantil de México Federico Gómez	4	13	17
Hospital Civil de Guadalajara	1	11	12
Centro Médico 20 de Noviembre, ISSSTE. Pediatría	2	9	11
Hospital Militar Naval	2	2	4
Total			255
Hospitales del Instituto Mexicano del Seguro Social			
HE CMN La Raza	48	7	55
UMAE Núm. 25 de Monterrey	22	23	45
HE IMSS de Puebla	12	23	35
HE CMN Siglo XXI	0	22	22
HG CMN La Raza	0	9	9
HO CMN Siglo XXI	7	0	7
HGR núm. 1 Carlos MacGregor	4	4	8
HP CMN Siglo XXI	0	4	4
HE núm. 71 de Torreón	0	1	1
Total			186
Otros hospitales			
Centro de Hematología y Medicina Interna de Puebla	211	7	218
Hospital Durango	8	3	11
Hospital Ángeles Lomas	1	2	3
Total			232

Agradecimientos por compartir la casuística de sus centros hospitalarios: Dr. Eduardo Cervera del Instituto Nacional de Cancerología, Dr. Félix Gaytán del Hospital Infantil de México Federico Gómez, Dra. Christiane Bourlon del INCMN Salvador Zubirán.

REFERENCIAS

1. Limón Flores JA, González Pérez ME, Tolama RD. Jornadas de trasplante hematopoyético en el IMSS de Puebla. Resultados. Revista de Hematología 2004;5(Supl. 1):S-11.
2. Limón-Flores JA, Pérez-Lozano U y col. El programa de trasplante hematopoyético del Hospital de Especialidades del IMSS de Puebla. Experiencia de 15 años. Revista de Hematología 2010;11(4).

Normas para autores

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

1. El texto debe enviarse por correo electrónico a la atención del Editor: comite_editorial@amehac.org
2. Las secciones se ordenan de la siguiente manera: autores, adscripciones, dirección para envío de correspondencia al editor
3. La extensión máxima de los *originales* será de 15 hojas, de los *casos clínicos* 8 hojas y cuatro figuras o cuadros. Las *revisiones* no excederán 15 hojas.

   Si todos los autores pertenecen a servicios diferentes pero a una misma institución el nombre de ésta se pondrá una sola vez y al final. La identificación de los autores deberá hacerse con números en superíndice.
4. Todo el material gráfico (cuadros, figuras y fotografías) deberá ser de calidad (nitidez y enfoque) para que su reproducción sea excelente. Se recomienda incluir todo tipo de ilustración enseguida de las referencias bibliográficas.
5. Las gráficas, dibujos y otras ilustraciones deben dibujarse profesionalmente o elaborarse con un programa de cómputo y adjuntarlas al mismo archivo del texto.
6. Los cuadros (y no tablas) deberán numerarse con caracteres arábigos. Cada uno deberá tener un título breve; al pie del mismo se incluirán las notas explicativas que aclaren las abreviaturas poco conocidas. No se usarán líneas horizontales o verticales internas. Todos los cuadros deberán citarse en el texto.
7. Tipo de artículos: la revista publica artículos originales en el área de investigación clínica o de laboratorio, editoriales, artículos de revisión, biotecnología, comunicación de casos y cartas al editor. Se reciben artículos en los idiomas español e inglés.
8. Resumen no mayor de 250 palabras, y deberá estar estructurado en antecedentes, material y método, 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 proporcionarán de 3 a 10 palabras o frases clave. Enseguida se incluirá un resumen (abstract) en inglés.
9. Abstract. Es una traducción correcta del resumen al inglés.
10. Texto. Deberá contener antecedentes, material y métodos, resultados y discusión, si se tratara de un artículo experimental o de observación. Otro tipo de artículos, como comunicación de casos, artículos de revisión y editoriales no utilizarán este formato.
    a) Introducción. Exprese brevemente el propósito del artículo. Resuma el fundamento lógico del estudio u observación. Mencione las referencias estrictamente pertinentes, sin hacer una revisión extensa del tema. No incluya datos ni conclusiones del trabajo que está dando a conocer.
    b) Material y método. Describa claramente la forma de selección de los sujetos observados o que participaron en los experimentos (pacientes o animales de laboratorio, incluidos los testigos). Identifique los métodos, aparatos (nombre y dirección del fabricante entre paréntesis) y procedimientos con detalles suficientes para que otros investigadores puedan reproducir los resultados. Explique brevemente los métodos ya publicados pero que no son bien conocidos, describa los métodos nuevos o sustancialmente modificados, manifestando las razones por las cuales se usaron y evaluando sus limitaciones. Identifique exactamente todos los medicamentos y productos químicos utilizados, con nombres genéricos, dosis y vías de administración.
    c) Resultados. Preséntelos siguiendo una secuencia lógica. No repita en el texto los datos de los cuadros o figuras; sólo destaque o resuma las observaciones importantes.
    d) Discusión. Insista en los aspectos nuevos e importantes del estudio. No repita pormenores de los datos u otra información ya presentados en las secciones previas. Explique el significado de los resultados y sus limitaciones, incluidas sus consecuencias para la investigación futura. Establezca el nexo de las conclusiones con los objetivos del estudio y absténgase de hacer afirmaciones generales y extraer conclusiones que carezcan de respaldo. Proponga nueva hipótesis cuando haya justificación para ello.
    e) Referencias. Numere las referencias consecutivamente siguiendo el orden de aparición en el texto (identifique las referencias en el texto colocando los números en superíndice y sin paréntesis). Cuando la redacción del texto requiera puntuación, la referencia será anotada después de los signos pertinentes. Para referir el nombre de la revista utilizará las abreviaturas que aparecen enlistadas en el número de enero de cada año del Index Medicus. No debe utilizarse el término "comunicación personal". Sí se permite, en cambio, la expresión "en prensa" cuando se trata de un texto ya aceptado por alguna revista, pero cuando la información provenga de textos enviados a una revista que no los haya aceptado aún, citarse como "observaciones no publicadas". Se mencionarán todos los autores cuando éstos sean seis o menos, cuando sean más se añadirán las palabras *y col.* (en caso de autores nacionales) o *et al.*(si son extranjeros). Si el artículo referido se encuentra en un suplemento, agregará *Suppl X* entre el volumen y la página inicial.

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

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

    Si se trata de libros o monografías se referirá de la siguiente forma:

    Hernández RF. Manual de anatomía. 2ª ed. México: Méndez Cervantes, 1991;120-129.

    Si se tratara del capítulo de un libro se indicarán el o los autores del capítulo, nombre del mismo, ciudad de la casa editorial, editor del libro, año y páginas.
11. Transmisión de los derechos de autor. Se incluirá con el manuscrito una carta firmada por todos los autores, conteniendo el siguiente párrafo: "El/los abajo firmante/s transfiere/n todos los derechos de autor a la revista, que será propietaria de todo el material remitido para publicación". Esta cesión tendrá validez sólo en el caso de que el trabajo sea publicado por la revista. No se podrá reproducir ningún material publicado en la revista sin autorización.

Revista de Hematología se reserva el derecho de realizar cambios o introducir modificaciones en el estudio en aras de una mejor comprensión del mismo, sin que ello derive en un cambio de su contenido. Los artículos y toda correspondencia relacionada con esta publicación pueden dirigirse al e-mail: comite_editorial@amehac.org

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

    In the case of a journal, bibliographic citations will be ordered in this way:
    Torres BG, García RE, Robles DG et al. Late complications of diabetes mellitus of pancreatic origin. Rev Gastroenterol Mex 1992; 57:226-229.
    In the case of books or monographs, reference will be:
    Hernández RF. Anatomy manual. 2nd edition. Mexico: Méndez Cervantes, 1991; 120-129.
    In the case of a book chapter, indicate the author(s) in the chapter, the name of the chapter, city of the publishing house, the book's editor, year and pages.
12. Transfer-of-copyright. Along with the manuscript, deliver a letter signed by all the authors, with the following paragraph: "The undersigned author(s) transfer all copyrights to the journal, which will be the holder of all submitted material for publication". This transfer will be valid only in the case that the journal publishes the paper. No material can be reproduced without the journal's authorization.
13. We recommend to include citations from Mexican or Latin American authors in the bibliographic references.

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

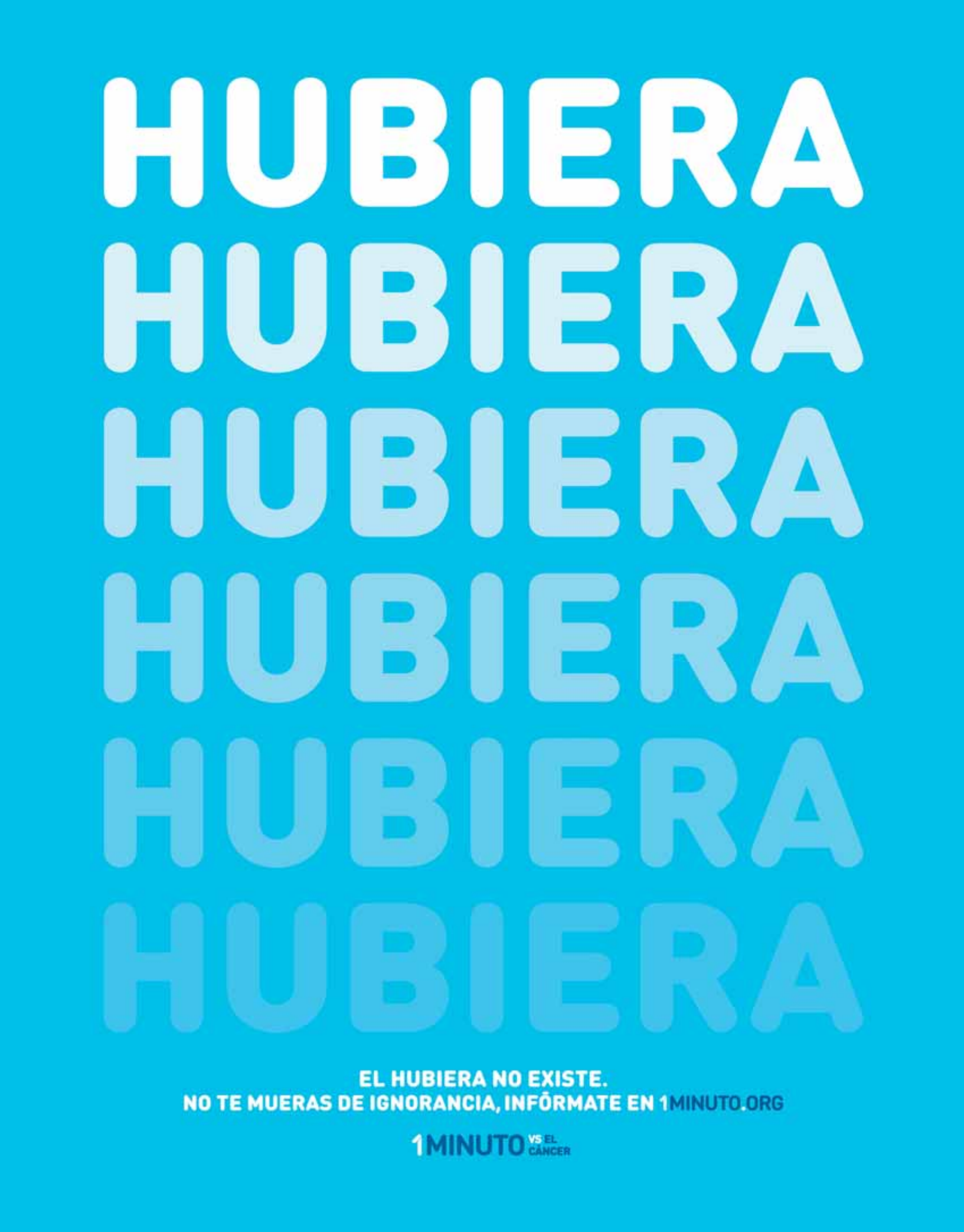
Información científica en cualquier lugar, en cualquier medio

Editorial
Evangelina Andraca Alcalá
eandraca@nietoeditores.mx

Atención a clientes
Alejandra Nieto Sánchez
anieto@nietoeditores.mx
Celular: 04455-5966-4509

Ventas
Georgina Gónzalez Tovar
ggonzalez@nietoeditores.mx
Celular: 04455-1825-0224

Cda. Antonio Maceo No. 68 C, Col. Escandón 1 Secc., CP 11800, CDMX
Teléfono: 5678-2811
www.nietoeditores.com.mx


HUBIERA
HUBIERA
HUBIERA
HUBIERA
HUBIERA
HUBIERA
EL HUBIERA NO EXISTE.
NO TE MUERAS DE IGNORANCIA, INFÓRMATE EN 1MINUTO.ORG
1MINUTO VS EL CÁNCER