



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN**

INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN SALVADOR ZUBIRÁN

**SÍNDROME DE HIPERVICOSIDAD: EXPERIENCIA DE 3 DÉCADAS EN EL INSTITUTO NACIONAL DE
CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN SALVADOR ZUBIRÁN**

TESIS DE POSGRADO

PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA

PRESENTA

DR. ISMAEL ANTONIO GÓMEZ RUIZ

TUTORES DE TESIS:

**DRA. DÉBORAH MARTÍNEZ BAÑOS
DR. YEMIL ATISHA FREGOSO**

CO-TUTOR:

DR. JOSÉ ANTONIO FONSECA LAZCANO

MÉXICO, D.F.

JULIO 2015



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN
FACULTAD DE MEDICINA

INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN SALVADOR ZUBIRÁN

SÍNDROME DE HIPERVICOSIDAD: EXPERIENCIA DE 3 DÉCADAS EN EL INSTITUTO NACIONAL DE
CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN SALVADOR ZUBIRÁN



INCMNSZ
INSTITUTO NACIONAL
DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN
DR. "SALVADOR ZUBIRÁN"
DIRECCIÓN DE ENSEÑANZA
México, D.F.

DR. SERGIO PONCE DE LEON ROSALES

Director de Enseñanza

DR. ALFONSO GULLIAS HERRERO

Profesor Titular del Curso de Medicina Interna

DRA. DEBORAH MARTINEZ BAÑOS

Tutor de tesis

Departamento de Hematología y Oncología

DR YEMIL ATISHA FREGOSO

Tutor de tesis

Departamento de Medicina Interna

AGRADECIMIENTOS

A mis tutores.

A mi familia.

Y a todas las personas que directa o indirectamente me apoyaron en la realización de esta tesis.

RESUMEN

Introducción – Justificación: El síndrome de hiperviscosidad (SHV) se refiere a las alteraciones clínicas causadas por el aumento en la viscosidad sanguínea, debido al incremento anormal del componente celular o acelular de la sangre, suele ocurrir sobretodo en neoplasias hematológicas asociadas a discrasias de células plasmáticas (DCP), enfermedades reumatológicas e infecciones crónicas. A pesar de haberse descrito desde hace medio siglo, aún existe un gran desconocimiento de esta entidad. El Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán es un centro de referencia, por lo tanto es importante conocer la presentación de esta entidad con la finalidad de mejorar las estrategias de abordaje diagnóstico y terapéutico.

Objetivo(s): Describir la etiología, características clínico-bioquímicas, tratamiento y desenlace del SHV, en aquellos pacientes diagnosticados en el INCMNSZ entre 1984 y 2015.

Material y métodos: Estudio retrolectivo, observacional, longitudinal y descriptivo.

Resultados: Durante el periodo de estudio, se presentaron 20 episodios de SHV, en 14 pacientes, 50% fueron mujeres y 50% hombres, la edad promedio de presentación fue de 59.2 ± 13 años. Diez de los 14 (71%) debutaron con SHV como cuadro inicial de la enfermedad subyacente. La etiología del SHV se distribuyó de la siguiente manera: 5 casos (35.7%) se debieron a mieloma múltiple, 4 (28.5%) a macroglobulinemia de Waldenström, 4 (28.5%) a síndrome de Sjögren y 1 (7%) a linfoma no Hodgkin. El 70% (14/20) de los casos de SHV fueron secundarios a DCP. En el 100% (20/20) de los episodios de SHV se presentaron síntomas neurológicos, en el 70% (14/20) manifestaciones hemorrágicas, en el 65% (13/20) alteraciones visuales y tan solo en el 30% (6/20) cardiovasculares. La viscosidad sérica promedio al diagnóstico del SHV fue de 12.60 ± 14.4 , mientras que postratamiento fue de 3.7 ± 2 . En los casos de SHV secundarios a gammopatías monoclonales, el pico monoclonal promedio al diagnóstico fue de 8 ± 6.5 g/dl. El tiempo promedio transcurrido entre el diagnóstico del SHV y la 1ra sesión de plasmaféresis fue de 3.8 ± 3.8 días. La mediana del número de sesiones requeridas fue de 2 (rango 1-3). En el 100% de los pacientes se realizó solo un recambio plasmático por sesión. El 95% (19/20) de los pacientes mostró mejoría clínica posterior a la administración de la plasmaféresis, solo en 1 de los 20 episodios se presentaron complicaciones asociadas (hipotensión arterial). La mediana de supervivencia global fue de 2071 días (IC 95% 0.000-6201.38 días) y la supervivencia a 5 años fue del 58%. Cuatro de los 14 pacientes (28%) presentaron por lo menos una recaída, la mediana de supervivencia libre de progresión fue de 485 días (IC 95% 0.000-1975.58 días). Al momento del corte de este estudio, 7 de los 14 pacientes habían fallecido, ninguno debido al SHV. El 100% falleció por complicaciones infecciosas asociadas a su enfermedad de base.

Conclusiones: El SHV en el INCMNSZ se debe exclusivamente a hiperglobulinemia, las principales causas son el mieloma múltiple y el síndrome de Sjögren. Más del 70% de los pacientes debutan con hiperviscosidad como manifestación inicial. Las manifestaciones clínicas más frecuentes de SHV son las neurológicas y hemorrágicas. El tiempo para iniciar el tratamiento con plasmaféresis por lo regular es corto, encontrándose una mejoría clínica cercana al 100% posterior al tratamiento. Ningún paciente murió a causa del SHV. Esta serie de casos es la más grande reportada en Latinoamérica y una de las más grandes a nivel mundial.

ABSTRACT

Introduction - Justification: The hyperviscosity syndrome (HVS) refers to the clinical consequences of increased blood viscosity due to abnormal increase in cellular or acellular components of blood, usually occurs mainly in hematological malignancies associated with plasma cell dyscrasias (PCD), autoimmune diseases and chronic infections. Despite its initial description half a century ago, there is still a great lack of information about this entity. The Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán is an important reference center, therefore It is important describe the presentation of this entity in order to improve strategies of diagnostic and therapeutic approach.

Objective: Describe the etiology, clinical and biochemical characteristics, treatment and outcome of HVS, in patients diagnosed in the INCMNSZ between 1984 and 2015.

Methods: retrolective, observational, longitudinal and descriptive study.

Results: During the study period, 20 episodes of HVS occurred in 14 patients, 50% were female and 50% male. The mean age at presentation was 59.2 ± 13 years. Ten of the 14 (71%) debuted with SHV as an initial manifestation of the underlying disease. The etiology of HVS is distributed as follows: 5 cases (35.7%) were due to multiple myeloma, 4 (28.5%) to Waldenström's macroglobulinemia, 4 (28.5%) to Sjögren's syndrome (7%) and only 1 to Hodgkin's lymphoma. Seventy (14/20) of the cases of HVS were due to PCD. In 100% (20/20) of the episodes of HVS neurological symptoms occurred, 70% (14/20) presented hemorrhagic manifestations, 65% (13/20) visual disturbances and only 30% (6/20) had cardiovascular manifestations. The mean serum viscosity at diagnosis was 12.60 ± 14.4 , while post-treatment was 3.7 ± 2 . In cases of monoclonal gammopathy etiology, average monoclonal peak at diagnosis was 8 ± 6.5 g / dl. The mean time between diagnosis of VHS and 1st session of plasmapheresis was 3.8 ± 3.8 days. The median number of sessions required was 2. All patients underwent plasmapheresis, only one plasma exchange was performed by session. 95% (19/20) of the patients showed clinical improvement subsequent to administration of plasmapheresis, only 1 of the 20 episodes presented complications associated with plasmapheresis (arterial hypotension). The median overall survival was 2071 days (CI 95% 0.000-6201.38 days) and 5 years survival was 58%. Four of the 14 patients (28%) had at least one relapse. Progression-free survival median was 485 days (CI 95% 0.000-1975.58 days). Seven of the 14 patients died during follow-up, none due to SHV. All deaths were secondary to infectious complications associated with their underlying disease.

Conclusions: The HVS at our Institute is due exclusively to hyperglobulinemia. The main causes are multiple myeloma and Sjögren's syndrome. More than 70% of patients debuted with HVS as the initial manifestation of their underlying disease. The most common clinical manifestations are neurological and hemorrhagic. The mean time elapsed between diagnosis and first session of plasmapheresis was 3.8 ± 3.8 days. Ninety five percent of the cases showed clinical improvement. No patient died from VHS. This case series is the largest reported in Latin America and one of the largest worldwide in the last 3 decades.

CONTENIDO

I MARCO TEÓRICO.....	6
-Introducción	6
-Antecedentes históricos.....	6
-Fisiopatología.....	7
-Epidemiología y Etiología	7
-Manifestaciones clínicas.....	7
-Diagnóstico.....	8
-Tratamiento	10
-Pronóstico.....	12
II DEFINICIÓN DEL PROBLEMA	12
III JUSTIFICACIÓN.....	12
IV OBJETIVO PRIMARIO.....	12
V OBJETIVOS SECUNDARIOS	13
VI METODOLOGÍA.....	13
-Diseño del estudio.....	13
-Recolección de datos.....	13
-Definición de caso	14
-Criterios de Inclusión, exclusión y eliminación.....	14
-Análisis estadístico	14
VII RESULTADOS.....	15
VIII DISCUSIÓN	18
IX CONCLUSIONES.....	22
X BIBLIOGRAFÍA.....	23
XI ANEXOS.....	25
Anexo 1 Hoja de recolección de datos.....	25
Anexo 2 Tablas	29

SÍNDROME DE HIPERVISCOSIDAD: EXPERIENCIA DE 3 DÉCADAS EN EL INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN SALVADOR ZUBIRÁN

I MARCO TEÓRICO

Introducción

El síndrome de hiperviscosidad (SHV) se refiere a las consecuencias clínicas del aumento de la viscosidad sanguínea secundaria al incremento anormal del componente celular o acelular de la sangre.¹ Suele ocurrir en una amplia variedad de neoplasias hematológicas, particularmente las que se acompañan de una proteína monoclonal. Además puede presentarse en enfermedades reumatológicas e infecciosas².

Antecedentes históricos

El reconocimiento inicial de esta entidad patológica se realizó en los años 1932 y 1937, cuando un grupo de médicos entre los que destacan Reismanm, Magnus-Levy y Albers reportaron el aumento de la viscosidad sérica en pacientes con mieloma múltiple (MM). Posteriormente en 1944 Jan Waldenström describió la hiperviscosidad de la sangre en pacientes con macroglobulinemia. Finalmente no fue sino hasta 1965 cuando el Dr. John Fahey describió la asociación de ciertas manifestaciones clínicas (alteraciones hemostáticas, visuales y neurológicas) y el aumento de la viscosidad sanguínea en 25 pacientes con macroglobulinemia de Waldenström (MW), denominándolo síndrome de hiperviscosidad sérica³.

Fisiopatología

La viscosidad es la medida de la resistencia o fricción molecular interna de un líquido al fluir, en el caso de la sangre esta propiedad es determinada por sus propiedades reológicas (Hemorreología), las cuales dependen de cada uno de sus componentes: proteínas, lípidos, hematíes, leucocitos y plaquetas.⁴ Normalmente el principal determinante de la viscosidad sanguínea es el hematocrito. Las proteínas séricas ejercen un rol secundario pero cuando se produce un cambio cualitativo y/o cuantitativo en estas, como es el caso de las paraproteinemias, se favorece la polimerización y la formación de agregados proteicos que incrementan la resistencia al flujo sanguíneo (hiperviscosidad), provocando estasis y congestión en los lechos capilares, que finalmente se traducen en hipoxia tisular y falla orgánica múltiple⁵.

Etiología y epidemiología

Las causas de SHV más comunes son las discrasias de células plasmáticas (DCP) y en particular la MW. Las series reportan una incidencia entre 40-90% en los pacientes que la padecen. En segundo puesto se encuentra el MM con una incidencia que va de 2 a 6%, sobre todo los isotipos IgA e IgG. Otras causas de SHV son el síndrome de Sjögren, la artritis reumatoide y las etiologías infecciosas.⁶ No se tiene una incidencia aproximada debido a que la mayoría son reportes de casos aislados.

Manifestaciones clínicas

Las manifestaciones clínicas asociadas son muy inespecíficas. Las más frecuentes y que conforman la triada del SHV, son las alteraciones en la *hemostasia*, sobre todo las hemorrágicas en mucosas y piel (epistaxis, gingivorragia y sangrado de tubo digestivo), las alteraciones *visuales* (“visión borrosa” y diplopia) y las alteraciones *neurológicas* (cefalea, vértigo, sordera, nistagmo, ataxia, confusión, enfermedad vascular cerebral, convulsiones y

coma).¹⁻⁵ Otras manifestaciones menos frecuentes son las cardiovasculares e incluyen a la anemia dilucional y la falla cardiaca congestiva, ambas secundarias al aumento del volumen plasmático.⁶

En cuanto a la exploración física, además de los signos encontrados por la enfermedad subyacente, la inspección del fondo de ojo puede mostrar hemorragias, exudados, microaneurismas, edema de papila y una marcada congestión de los vasos retinianos, dándoles un aspecto “en salchicha”.⁷

Diagnóstico

El diagnóstico es claramente de exclusión, por lo que siempre deben descartarse otras causas más frecuentes que expliquen la sintomatología de un probable SHV. En caso de haberse excluido estas, el diagnóstico se debe sospechar en un contexto adecuado (historia de un episodio previo o factores de riesgo para desarrollarlo), con una clínica sugerente, que se apoye en la determinación de una viscosidad sérica o sanguínea elevada¹.

a) Factores de riesgo o episodios previos

La sospecha o diagnóstico establecido de enfermedades que afecten la calidad y cantidad de los componentes de la sangre o suero, incluyendo neoplasias hematológicas, enfermedades reumatológicas e infecciosas asociadas a hiperviscosidad. Especialmente el MM, la MW, leucemias, linfomas, enfermedades mieloproliferativas, crioglobulinemias, síndrome de Sjögren e infecciones crónicas. En caso de haber presentado previamente episodios de SHV, la sospecha es aún mayor, sobre todo si la enfermedad subyacente ha progresado.⁸

b) Clínica

Las manifestaciones características ya mencionadas, sin ser necesario el cumplimiento de todos los componentes de la triada clásica de hiperviscosidad. La fundoscopia puede ayudar al diagnóstico temprano del SHV en los casos donde la determinación de la viscosidad sérica o

sanguínea no se pueda llevar a cabo, además se ha descrito una importante correlación entre las alteraciones encontradas en el fondo de ojo con el “umbral sintomático” del paciente, esto puede servir para valorar respuesta a la plasmaféresis o por el contrario identificar la necesidad de esta terapia.^{1,7,9.}

c) Medición de la viscosidad sérica

La medición de la viscosidad sanguínea, celular y no celular, es mejor que la medición de la viscosidad sérica debido a que en la determinación de la primera se incluyen todos los constituyentes de la sangre que pueden afectar su viscosidad. A pesar de esto la mayoría de los laboratorios generalmente solo realiza la determinación en el componente plasmático, reflejando la cantidad de paraproteína. De acuerdo al Colegio Americano de Patólogos, en la actualidad la mayoría de los laboratorios realizan las mediciones de la viscosidad sérica con viscosímetro o tubo de Ostwald.¹ Este método se utiliza desde 1944, es seguro y fácilmente reproducible, sin embargo no se ha estandarizado. El tubo de Ostwald determina la viscosidad en base al tiempo que una muestra de plasma requiere para fluir a través del tubo bajo la influencia de la gravedad. El resultado se reporta como la proporción de tiempo que necesita el suero del paciente para fluir por el tubo en comparación con el tiempo que necesita el agua para hacerlo, y no en unidades de viscosidad como los centipoise (cP). Entre más viscosa es una muestra el flujo será más lento, mientras que el tiempo para fluir por el tubo y la proporción con respecto a el agua serán mayores. Además la temperatura a la que se lleva a cabo la medición afecta el resultado, por lo que se recomienda realizar la medición a temperatura ambiente o a 37°C, tomando en cuenta que la viscosidad aproximada del agua por cada 20°C es de 1 cP. La viscosidad sérica normal es de 1.4-1.8 en relación al agua.¹⁰

d) Correlación entre las viscosidad sérica, la proteína monoclonal y las manifestaciones clínicas en el SHV

En la mayoría de las ocasiones la sintomatología se desarrolla a partir de una viscosidad sérica mayor a 4, aunque esto depende del tipo y concentración de la paraproteína en cada paciente, siendo el umbral más bajo (3 g/dL) en la MW, debido a las propiedades fisicoquímicas de la estructura pentamérica de la IgM anómala, y más alto en las paraproteinemias IgG (4 g/dL) e IgA (6g/dl) observadas en el MM. Si bien es cierto que no existe una correlación linear franca entre la concentración de la paraproteína y la viscosidad sérica, se ha descrito que cada paciente tiene un umbral de viscosidad y/o de paraproteína detectable, a partir del cual se manifiesta clínicamente el SHV. Este umbral paciente-específico puede ser de utilidad como punto de partida para la recuperación clínica y para la administración anticipada de plasmaféresis, sin tener que esperar a que los síntomas recurran.¹¹ Una manera indirecta en caso de no contar fácilmente con mediciones seriadas de la viscosidad sérica, es la inspección del fondo de ojo, ya que las alteraciones retinianas han mostrado una buena correlación con el umbral sintomático en pacientes con SHV.¹²

Tratamiento

El tratamiento del SHV se basa en las medidas generales de soporte, la plasmaféresis y el tratamiento definitivo de la enfermedad subyacente. La decisión de su instauración debe basarse en la clínica más que en una sola determinación de la viscosidad sérica.¹³

a) Medidas de soporte generales

Se basan principalmente en una reanimación hídrica juiciosa y en la corrección de los trastornos hidroelectrolíticos. La transfusión de paquetes globulares debe evitarse hasta que la viscosidad sanguínea haya disminuido (a menos que sea absolutamente necesario), ya que puede contribuir al SHV.

b) Plasmaféresis

Es el tratamiento más efectivo a corto plazo y debe iniciarse de forma urgente. De acuerdo a la Sociedad Americana de Aféresis tiene un grado de recomendación que va de la categoría IA a la IIB, en base a la etiología del SHV.¹⁴ Inicialmente debe administrarse de forma diaria y posteriormente espaciarse para mantener la viscosidad por debajo del umbral sintomático de cada paciente. Cada sesión aproximadamente disminuye un 20 a 30% la viscosidad sérica, revirtiendo rápidamente la sintomatología. Esto aplica sobre todo en las disproteinemias relacionadas a IgM, ya que su naturaleza intravascular permite una depuración más rápida con cada plasmaféresis, requiriendo así un menor número de sesiones en comparación con las relacionadas a otras inmunoglobulinas (IgA, IgG y cadenas ligeras). Cada sesión de plasmaféresis por lo regular comprende 1 a 1.5 recambios plasmáticos, sustituidos con cristaloides y albúmina.¹⁵ Las principales complicaciones de la plasmaféresis son la hipocalcemia, la trombocitopenia y la hipotensión arterial. Se presentan en un 10 a 30% de los casos. En caso de no contar con terapia de aféresis, se ha descrito la utilidad temporal de los intercambios plasmáticos de emergencia, los cuales consisten en una flebotomía equivalente a una unidad de sangre (250 a 300 ml) con reemplazo simultáneo de cristaloides o albúmina humana. Finalmente es muy importante considerar que la aféresis no afecta el curso de la enfermedad subyacente, por lo que concomitantemente debe administrarse el tratamiento específico.¹⁶

c) Tratamiento definitivo o específico

Es la parte más importante del tratamiento del SHV. Varía de acuerdo a la etiología y generalmente incluye inmunosupresores, agentes quimioterapéuticos y antimicrobianos. Debe administrarse lo más pronto posible si las condiciones generales del paciente lo permiten. Existen pocas consideraciones especiales, una de ellas se da en los pacientes con MW tratados con rituximab, ya que hasta en un 50% puede agravar los niveles de viscosidad sérica, por lo

que se puede considerar no administrarlo en los primeros ciclos de tratamiento quimioterápico.¹⁷

El tratamiento definitivo es el único capaz de evitar una recaída o prolongar el tiempo en que esta suceda.

Pronóstico

De acuerdo a los datos reportados en la literatura, la recurrencia del SHV se presenta principalmente en DCP y en particular en MW. El espectro del pronóstico es tan amplio que va de eventos únicos hasta un anecdótico reporte de caso en un paciente con MW que recibió más de 400 sesiones de plasmaféresis a lo largo de 23 años.¹⁷

No existe información disponible acerca de la mortalidad asociada a este síndrome, pero por lo general va de la mano del pronóstico de la enfermedad subyacente.

II DEFINICIÓN DEL PROBLEMA

Existe un gran desconocimiento acerca del síndrome de hiperviscosidad (SHV). La mayoría de la información proviene de reportes de casos aislados.

III JUSTIFICACIÓN

El reporte de los casos de SHV en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán (INCMNSZ) en tres décadas permitirá conocer la frecuencia, las causas más frecuentes y la forma de presentación del SHV en este centro de referencia, así como sus desenlaces. Posiblemente este conocimiento derive en una propuesta de mejora en las estrategias de abordaje diagnóstico y terapéutico de esta rara entidad.

IV OBJETIVO GENERAL

Describir las características clínico-bioquímicas y el desenlace de los pacientes con SHV en un hospital de tercer nivel de la Ciudad de México de 1984 al 2015.

V OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Identificar las principales causas de SHV en un hospital de tercer nivel de la Ciudad de México de 1984 al 2015.
- Describir el tiempo transcurrido entre el diagnóstico del SHV y la instauración de la plasmaféresis.
- Describir el número de sesiones recibidas de plasmaféresis y las complicaciones asociadas a estas en los pacientes con SHV.
- Describir el tiempo transcurrido entre el diagnóstico del SHV y la instauración del tratamiento específico de la enfermedad subyacente en los pacientes con síndrome de hiperviscosidad.
- Describir el desenlace del SHV en un hospital de tercer nivel de la Ciudad de México.

VI METODOLOGÍA

Diseño del estudio

Estudio retrolectivo, observacional, longitudinal y descriptivo.

Recolección de datos

Se solicitó al Departamento de Estadística y Archivo Clínico del INCMNSZ los números de registro de pacientes que a su egreso de camas censables hubiesen sido diagnosticados como SHV de 1984 al 2015. Adicionalmente se solicitó al Servicio de Medicina Transfusional y al

Laboratorio de Inmunología del INCMNSZ la información de estos pacientes. Se revisaron los expedientes físicos y electrónicos para consignar datos generales, epidemiológicos, clínicos, bioquímicos y aquellos relacionados con el tratamiento recibido, en un formato prediseñado (Anexo 1). Por último el día 30 de junio del 2015 se llamó por teléfono a cada uno de los pacientes que no habían acudido al INCMNSZ en los últimos seis meses para corroborar si seguían vivos.

Definición de caso

Se consideró caso comprobado de síndrome de hiperviscosidad a aquel con una viscosidad sérica equivalente a >2 veces la viscosidad del agua a una temperatura de 20 grados centígrados, medida con viscosímetro de Ostwald, que se de manifestaciones hemorráparas, visuales, neurológicas y cardiovasculares no atribuibles a otra causa.

Criterios de Inclusión, exclusión y eliminación

a) Criterios de inclusión.

- Pacientes atendidos en el INCMNSZ de 1984 a 2015 con el diagnóstico comprobado de SHV.

b) Criterios de exclusión.

- Pacientes con manifestaciones hemorrágicas, visuales y neurológicas atribuibles a otra causa.

c) Criterios de eliminación.

- Falta de información en el expediente clínico físico o electrónico.

Análisis estadístico

El análisis estadístico se realizó en el paquete Minitab 13.0. Los resultados se expresaron en promedio y desviación estándar, o en porcentajes cuando fue necesario. Cuando fue necesario

se construyeron intervalos de confianza al 95%. Para la comparación de medias se utilizó la t de student cuando hubo distribución normal, y prueba de Mann Whitney cuando no lo hubo. Para la comparación de proporciones se utilizó Chi cuadrada. Se tomó como significativa una $p < 0.05$. La correlación entre viscosidad y la concentración de picos monoclonales se realizó por prueba de Pearson, tomando como significativa una $p < 0.05$.

VII RESULTADOS

En el periodo de 1984 al 2015 se presentaron 20 episodios de SHV (Figura 1) en 14 pacientes. El 50% correspondía a género femenino ($n=7$) y 50% a género masculino ($n=7$). El promedio de edad de presentación fue de 59.2 ± 13 años. Las características generales de los pacientes se muestran en el Cuadro 1. La etiología del SHV se distribuyó de la siguiente manera: 5 casos (35.7%) se debieron a MM, 4 (28.5%) a MW, 4 (28.5%) a síndrome de Sjögren y 1 (7%) a linfoma no Hodgkin. El 85% (17/20) de los casos de SHV se debieron a DCP, 11 de los episodios se debieron a un pico monoclonal secundario a IgM (55%), 4 a IgG (20%) y 2 a IgA (10%). Solo el 15% se debió a condiciones diferentes de DCP.

El tiempo promedio de presentación del SHV con respecto al diagnóstico de la enfermedad subyacente fue de 774 ± 1013 días. Diez de los 14 pacientes (71%) debutaron con SHV como cuadro inicial de la enfermedad hematológica o reumatológica subyacente. En el Cuadro 2 se muestra el porcentaje de pacientes por etiología que presentó SHV como manifestación inicial. En el 100% (20/20) de los episodios de SHV se presentaron síntomas neurológicos, en el 70% (14/20) manifestaciones hemorrágicas, en el 65% (13/20) alteraciones visuales y tan solo en el 30% (6/20) manifestaciones cardiovasculares atribuibles al SHV. Los signos y síntomas presentados se muestran a detalle en el Cuadro 3. Al establecerse el valor de 5 como punto de corte de viscosidad sérica para evaluar la predisposición a los diferentes fenómenos clínicos (mediante prueba de chi cuadrada), se obtuvieron los siguientes resultados:

- Para síntomas cardiovasculares 2.5 (-0.05-0.65, p 0.09) veces más probable con respecto a una viscosidad menor a 5.
- Para síntomas visuales 1.6 (-0.09-1.69, p 0.138) veces más probable con respecto a una viscosidad menor a 5.
- Para síntomas hemorragíparos 0.75 (-0.59-1.19, p=0.317) veces más probable con respecto a una viscosidad menor a 5.

Al comparar la frecuencia de los síntomas del SHV entre las diferentes etiologías, se observó que los síntomas visuales fueron más frecuentes entre los pacientes con síndrome de Sjögren (100%) con respecto a los pacientes con MW (57%) con una $p=0.022$, y con respecto a los pacientes con MM (33%) con una $p=0.001$. No se observó diferencia significativa en la frecuencia de síntomas hemorrágicos por etiología y no se realizó comparación para síntomas neurológicos, pues esta variable estuvo presente en el 100% de los eventos. El resto de las comparaciones se observan en el cuadro número 4.

La viscosidad sérica promedio al diagnóstico del SHV fue de 12.60 ± 14.4 , mientras que posterior al tratamiento con plasmaféresis fue de 3.7 ± 2 . Se realizó una comparación entre las diferentes etiologías, observando una mayor viscosidad al diagnóstico entre los pacientes con MW (21.7) y síndrome de Sjögren (12.5) con respecto a los pacientes con MM (3.6), alcanzándose una significancia estadística de $p=0.0216$ y $p=0.0285$, respectivamente. En los casos de SHV secundarios a DCP, el pico monoclonal promedio al diagnóstico fue de 8 ± 6.5 g/dl. Al compararse este entre las diferentes etiologías tampoco se encontró diferencia significativa. No se observó correlación entre los valores de viscosidad y picos monoclonales $r=-0.175$ ($p=0.630$), con un coeficiente de determinación en 0%. A pesar de ello se observó una diferencia importante entre el promedio de la viscosidad pre y post plasmaféresis (2.7, IC95% 0.5-10, $p=0.007$), así como una diferencia importante en el pico monoclonal pre y post

plasmaféresis (2.4, IC 95% 1.10- 4.10, p 0.009). En el Cuadro 5 se muestran el resto de los estudios de laboratorio y valores promedio al diagnóstico del SHV.

El tiempo promedio transcurrido entre el diagnóstico del SHV y la primera sesión de plasmaféresis fue de 3.8 ± 3.8 días, mientras que el tiempo promedio transcurrido entre el diagnóstico y la administración del tratamiento específico de la causa subyacente fue de 7.95 ± 7.28 días. La mediana de sesiones requerida fue de 2 (rango 1-3). En el 100% de los pacientes se realizó solo un recambio plasmático por sesión. Los promedios de volumen sanguíneo total y volumen plasmático total por sesión de plasmaféresis fueron de 3972 ± 1052 y 3012 ± 888 ml, respectivamente. En el 100% de los casos se utilizaron albúmina al 5% y solución salina al 0.9% durante la plasmaféresis.

El 95% (19/20) de los pacientes mostró mejoría clínica posterior a la administración de la plasmaféresis. En 1 de los 20 episodios se presentaron complicaciones asociadas, manifestadas como hipotensión durante la sesión de plasmaféresis que corrigió con la administración de cristaloides. Cuatro de los 14 pacientes (28%) presentaron por lo menos una recaída, no se encontró diferencia significativa entre las diferentes etiologías. Al buscarse intencionadamente correlaciones entre las recaídas del SHV, el tiempo de instauración del tratamiento específico y/o la mortalidad no se encontró ninguna. Entre los pacientes que presentaron recaídas, la mediana del tiempo libre de un nuevo episodio de hiperviscosidad fue de 440 (rango 35-2389). Siete de los 14 pacientes fallecieron durante el seguimiento por complicaciones infecciosas asociadas a su enfermedad de base. Ninguno falleció por SHV. La supervivencia a uno y cinco años del diagnóstico fue de 84 y 58% respectivamente. Con una mediana de supervivencia de 2071 (IC95% 0.00-6201).

VIII DISCUSIÓN

En esta serie de casos se encontró una edad promedio de 59 años, aunque no existen reportes en la literatura acerca de la edad promedio de presentación del SHV, esta fue un poco menor que la presentada en las DCP (65 años en MM y 68 años en la MW), principales causas del SHV. Esto podría explicarse debido a que casi un tercio de nuestros pacientes tuvieron como etiología al síndrome de Sjögren, el cual se presenta a edades más tempranas. En nuestra población no se observó diferencia en cuanto al género.

La mayoría de los eventos de SHV se asociaron a gammapatías monoclonales (85%). A diferencia de lo reportado en otras series, la principal etiología fue el MM y no la MW. Una posible explicación podría ser la baja prevalencia de esta enfermedad en pacientes mexicanos, que de acuerdo a un estudio del grupo de Ruiz Arguelles, representa solo el 0.18% de todas las neoplasias hematológicas en México, cifra 11 veces menor que en las poblaciones caucásicas. Aún así, sumando los casos de las diferentes etiologías, más del 50% del incremento en inmunoglobulinas fueron secundarios a IgM (4 a MW, 4 a síndrome de Sjögren y 1 LNH), que a nivel mundial es el isotipo de inmunoglobulina que con mayor frecuencia causa SHV. En un alto porcentaje (28.5%, 4/14 pacientes) de los casos, el SHV se asoció a síndrome de Sjögren. Se desconoce la frecuencia del SHV en esta población. Desde los años setentas se han reportado casos con esta asociación, entre los que destaca una publicación del Dr. Donato Alarcón Segovia y de forma más reciente una segunda comunicación de este Instituto (uno de los pacientes incluidos en nuestro estudio). Debe de tomarse en cuenta que el INCMNSZ es un centro de referencia de enfermedades autoinmunes.

Por otro lado llama fuertemente la atención que más del 70% de los pacientes debutaron con SHV como manifestación inicial de la enfermedad subyacente, lo cual no se encuentra reportado en la literatura existente.

En cuanto a las manifestaciones clínicas presentadas, el 100% presentó al menos 1 de las 3 manifestaciones clínicas de la triada clásica de hiperviscosidad, lo que coincide con los reportes previos. Contrariamente a lo observado en la literatura, los síntomas neurológicos fueron los más frecuentes (100%), seguidos de las manifestaciones hemorrágicas (70%). Con respecto a estas, resaltó la presentación de hemorragia subependimaria en uno de los pacientes, manifestación poco reportada en el SHV.

Este trabajo es el primero en reportar la frecuencia de los síntomas cardiovasculares en esta entidad, la cual fue de un 30%. Curiosamente al establecer 5 como el nivel de viscosidad sérica en el que se presentan con mayor frecuencia la mayoría de las manifestaciones clínicas de hiperviscosidad, de acuerdo al estudio original de Fahey (5-7), ninguna alcanzó una probabilidad estadísticamente significativa y solo se observaron algunas tendencias, la principal en relación a una probabilidad 2.5 veces mayor, de presentar manifestaciones cardiovasculares en pacientes con una viscosidad sérica de más de 5. Por otra parte, la mayor frecuencia de síntomas visuales observada en los pacientes con síndrome de Sjögren no había sido descrita previamente, este hallazgo es relevante si se toma en cuenta que 75% de estos pacientes presentaron alteraciones retinianas típicas del SHV, las cuales son de gran utilidad en el diagnóstico temprano del SHV en medios donde no se cuenta con la determinación de la viscosidad sérica o sanguínea.

La viscosidad sérica promedio observada al diagnóstico del síndrome (12.60 ± 14.4), fue mayor a la reportada previamente en la literatura. Una explicación adecuada para esta diferencia en las cifras de viscosidad, es el hecho de que la mayoría de los eventos de SHV que reportamos en nuestra serie, se debieron a gammapatías monoclonales por IgM que por lo regular se asocian a cifras más elevadas de viscosidad sérica. A su vez esto mismo podría dilucidar la mayor viscosidad sérica observada en los pacientes con MW y síndrome de Sjögren con respecto a la de los pacientes con MM, ya que todos los eventos de SHV por MW y la mitad de

los ocasionados por Sjögren, se debieron a gammapatías monoclonales IgM, siendo clave para esto la alta viscosidad intrínseca de su molécula pentamérica. En los casos de SHV secundarios a DCP, el promedio del pico monoclonal (8 ± 6.5 g/dl) y los específicos de cada isotipo de inmunoglobulina al diagnóstico (IgM 5.3, IgG 6.6 e IgA 7.7 g/dl), fueron muy similares a lo descrito en publicaciones previas. El promedio de IgM fue mas bajo, ya que las características estructurales de este isotipo de proteínas favorecen la hiperviscosidad.

No se observó correlación entre los valores de viscosidad y el pico monoclonal, ni siquiera en las paraproteinemias debidas a IgA e IgG como se había reportado con anterioridad en algunas series. La correlación entre la concentración de la paraproteína y la viscosidad sérica está muy lejos de ser linear, por lo que inferir el riesgo de SHV basándose solo en los niveles de inmunoglobulinas, paraproteínas o viscosidad sérica es imposible debido a la variación interpaciente. Esto enfatiza la importancia del umbral de viscosidad o del pico monoclonal paciente-específico.

Con respecto al tratamiento, el tiempo promedio transcurrido entre el diagnóstico del SHV y la primera sesión de plasmaféresis fue de 3.8 ± 3.8 días. No existe información comparable con este hallazgo, ya que en la mayoría de las series no se menciona esta información. Si bien es cierto que la plasmaféresis no es el tratamiento definitivo, es el mejor tratamiento a corto plazo y su instauración siempre debe ser apremiante. En nuestra población el ligero retraso en su administración no se debe a desconocimiento médico sino a cuestiones relacionadas con el número reducido de máquinas de plasmaféresis para toda la población de nuestro hospital que requiere de esta terapia (crisis miasténica, rechazo humoral de injerto renal renal, púrpura trombocitopénica trombótica, etc.). Pese a ello, en el 65% de los episodios se administró en las primeras 72 horas posteriores a ser diagnosticados. La mejoría clínica observada en el 95% de los eventos posterior a la administración de esta terapia acompañó en paralelo la disminución significativa de la viscosidad y de la paraproteína (de 12.6 a 3.7, $p < 0.007$), así como en el pico

monoclonal pre y post plasmaféresis (de 8.09 a 3.89, p 0.009). La mediana de plasmaféresis requeridas en esta serie fue de 2 (rango 1-3), lo que coincide con lo reportado previamente. El número de complicaciones asociadas a esta terapia fue menor a lo reportado. Solo 1 paciente presentó hipotensión arterial sintomática que revirtió con la administración de cristaloides, sin eventos adversos mayores.

De igual forma tampoco se ha reportado con anterioridad, el tiempo entre el diagnóstico del SHV y el inicio del tratamiento específico, en la mayoría de las publicaciones solo se pondera la innegable importancia de su administración, en nuestra serie este fue en promedio de 7.95 ± 7.28 días, siendo la principal determinante de su administración, la condicional general del paciente.

Cuatro de los 14 pacientes (28%) presentaron por lo menos una recaída. No se encontró correlación entre la recaída y una etiología en particular. tampoco con el tiempo de instauración del tratamiento específico y/o mortalidad. Entre los pacientes que presentaron recaídas, el promedio del tiempo libre de un nuevo episodio de hiperviscosidad fue de 882.1 ± 1010 días. Siete de los 14 pacientes fallecieron durante el seguimiento por complicaciones infecciosas asociadas a su enfermedad de base. En ningún caso la muerte se asoció a SHV. La mediana de supervivencia global fue 2071 días. La supervivencia a uno y cinco años del diagnóstico fue de 84 y 58% respectivamente. . Al comparar por grupos etiológicos no se encontró diferencia significativa en ninguna de estas tres, por lo que este hallazgo esta en relación al tamaño de la muestra.

A pesar de ser la serie más grande reportada en Latinoamérica y una de las más grandes de las ultimas 3 décadas a nivel mundial, paradójicamente, la principal limitación de este estudio es el tamaño de la muestra, siendo necesario como en todas las enfermedades de baja incidencia y alto costo, la realización de estudios multicéntricos y prospectivos que permitan aumentar el

tamaño de la población estudiada y probar de forma contundente las relaciones aparentemente encontradas en esta rara enfermedad

IX CONCLUSIONES

En el periodo de 1884 al 2015 todos los casos de síndrome de hiperviscosidad en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán se debieron a hiperglobulinemia, siendo las principales causas el mieloma múltiple, la macroglobulinemia de Waldenström y el síndrome de Sjögren. Más del 70% de los pacientes debutaron con SHV como manifestación inicial de la enfermedad subyacente. Las manifestaciones clínicas más frecuentemente desarrolladas fueron las neurológicas. Los pacientes con síndrome de Sjögren tuvieron una mayor frecuencia de alteraciones visuales con respecto a las otras causas. Los pacientes con macroglobulinemia de Waldenström y síndrome de Sjögren presentaron viscosidades séricas mayores al momento del diagnóstico del SHV. No existió una relación lineal entre los niveles de globulinas y la viscosidad sérica. El tiempo promedio para la administración de la plasmaféresis fue de 4 días, con una mediana de tan solo 2 sesiones por evento. En el 95% de los eventos se obtuvo mejoría clínica y solo en el 5% se desarrollaron complicaciones. El tiempo promedio de instauración del tratamiento específico fue de aproximadamente una semana. Casi un tercio de los pacientes presentó recaídas del cuadro. Aunque la mitad de los pacientes falleció, ninguno lo hizo por SHV.

X BIBLIOGRAFIA

1. Stone MJ, Bogen SA. Evidence-based focused review of management of hyperviscosity syndrome. *Blood* 2012;23:2205-2208.
2. Behl D, Wahner A. Oncologic emergencies. *Crit Care Clin* 26 (2010):181-205.
3. Fahey JL. Serum hyperviscosity syndrome. *JAMA* 1965;192(6):120-123.
4. Baskurt OK, Meiselman HJ. Blood rheology and hemodynamics. *Semin Trom Hemos* 2003; 29 (5):435-450.
5. Adams BD, Baker R, López JA. Myeloproliferative disorders and the hyperviscosity syndrome. *Hematol Oncol Clin N Am* 2010 (24):585-602.
6. Simon JA, Lazo A, Duarte A, et al. Serum hyperviscosity syndrome responding to therapeutic plasmapheresis in a patient with primary Sjögren syndrome. *Journal of Clinical Apheresis* 2002(17):44-46.
7. Mehta J, Singhal S. Hyperviscosity syndrome in plasma cell dyscrasias. *Semin Trom Hemos* 2003; 29 (5):467-471.
8. Kwaan HC, Bongu A. The hyperviscosity syndromes. *Semin Trom Hemos* 1999 (25):199-208.
9. McGrath MA, Penny R. Paraproteinemia: blood hyperviscosity and clinical manifestations. *J Clin Invest* 1976 (58):1155-1162.
10. Rosencranz R, Bogen S. Clinical laboratory measurement of serum, plasma and blood viscosity. *Am J Clin Pathol* 2006 (125):78-86.
11. Beck JR, Quinn BM, Meier FA. Hyperviscosity syndrome in paraproteinemia. *Transfusion* 1982 (22):51-53.

12. Alexander P, Flanagan D, Rege K. Bilateral simultaneous central retinal vein occlusion secondary to hyperviscosity in Waldenstrom's macroglobulinaemia. *Eye* 2008 (22): 1089-1092.
13. Stone MJ. Waldenstrom's macroglobulinaemia: hyperviscosity syndrome and cryoglobulinemia. *Clin Lymphoma Myeloma* 2009;9(1):97-99.
14. Ballestri M, Ferrari F, Magistroni R. Plasma exchange in acute and chronic hyperviscosity syndrome: a rheological approach and guidelines study. *Ann Ist Super Sanita* 2007;43(2):171-175.
15. Grima K. Therapeutic apheresis in haematological and oncological diseases. *Journal of Clinical Apheresis* 2000;15:28-52.
16. Blum W, Porcu P. Therapeutic apheresis in hyperleukocytosis and hyperviscosity syndrome. *Semin Trom Hemos* 2007; 33 (4):350-354.
17. Treon S. How I treat Waldenström macroglobulinemia. *Blood* 2009;114(12):2375-2385.
18. Ruiz-Arguelles GJ. Waldenström's in Mexico. *Rev Invest Clin* 2000; 52 (5): 497 -499.

XI ANEXOS

Anexo 1. Hoja de recolección de datos

FORMATO DE CAPTURA DE DATOS PROTOCOLO DE SÍNDROME DE HIPERVISCOSIDAD (SHV) EN EL INCMNSZ

Datos generales

Nombre del paciente:

Edad: _____

Género: _____

Registro: _____

Lugar de nacimiento: _____

Fecha de nacimiento: _____

Enfermedad de base y SHV

Padecimiento que desencadenó el SHV y fecha de diagnóstico:

Estado del padecimiento que desencadenó el SHV (diagnóstico, recaída, progresión, etc) _____

Fecha del diagnóstico del SHV _____

Viscosidad plasmática al diagnóstico y posterior al tratamiento:

Método de medición de la viscosidad plasmática:

Plasmaféresis y tratamiento de la enfermedad subyacente

Tiempo de instauración de plasmaféresis entre esta y el diagnóstico de SHV:

No. de sesiones de plasmaféresis recibidas:

Volumen plasmático total, volumen sanguíneo total y número de recambios por sesión:

Solución utilizada durante la plasmaféresis _____

Hubo mejoría clínica posterior a la plasmaféresis: (si o no) _____

Tratamiento específico para la patología de base (MM, MW, etc):

Fecha y tiempo de instauración de la terapia específica para el padecimiento de base desde el diagnóstico de SHV:

Complicaciones asociadas a la plasmaféresis:

Síntomas y signos:

Visuales:

Neurológicos:

Cardiovasculares:

Síndrome hemorrágico:

Otros:

Laboratorios el día del diagnóstico del SHV

Hb____ Hto____ Leu____ Pla____ TP____ TPT____ INR____ Alb____ Glob____ Ca____

Cuantificación de Inmunoglobulinas (mg/dL) y/o electroforesis para determinar el pico monoclonal: _____

Componente que determinó la hiperviscosidad (IgG, IgM, cadenas ligeras,etc) al diagnóstico y posterior al tratamiento:

Gabinete

Imagen de cráneo (RMN o TC) _____

Revisión por Oftalmología _____

Pronóstico y Seguimiento

¿El paciente tuvo recaídas de SHV?

Supervivencia global (definida como tiempo entre el evento de SHV hasta ultimo seguimiento o muerte del paciente) _____

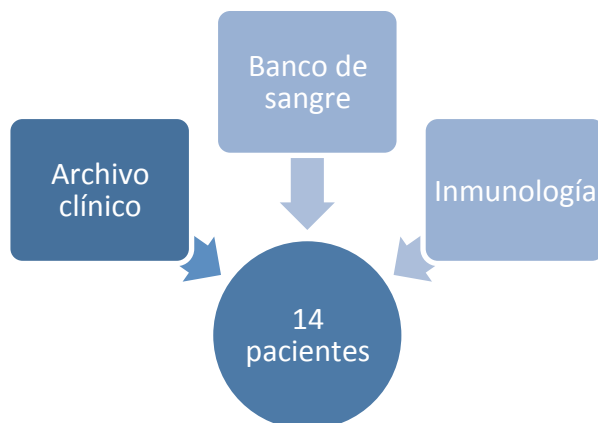
Supervivencia libre de progresión (definida como el tiempo entre un la presentación de SHV y la recaída SHV) _____

Vivo o muerto al terminar la recolección de datos (corroborado por expediente y llamado telefónico a casa) _____

Causa de muerte _____

Anexo 2. Tablas y figuras.

Figura 1.



Cuadro1. Características generales.

Parámetro	Total (14 pacientes, 20 episodios)
Hombres/Mujeres	7/7
Edad	59.2 ± 13 años
Etiología	
- Mieloma múltiple	5 (35.7%)
- Macroglobulinemia de Waldenström	4 (28.5%)
- Síndrome Sjögren	4 (28.5%)
- Linfoma no Hodgkin	1 (7%)
Tiempo de presentación	774 ± 1013 días
Estado de la enfermedad	
- Diagnóstico	10 (71%)
- Progresión o actividad	4 (29%)

Cuadro 2. Porcentaje de pacientes por etiología que presentaron SHV como manifestación inicial.

Diagnóstico	Porcentaje
Mieloma múltiple	60 (3/6)
Macroglobulinemia de Waldenström	100% (4/4)
Síndrome de Sjögren	50% (2/4)
Linfoma no Hodgkin	100% (1/1)

Cuadro 3. Manifestaciones clínicas.

Manifestaciones Clínicas del SHV.	
Neurológicas (100 %)	Cefalea, acúfenos, hipoacusia, desorientación, disartria, bradilalia, mareo, alucinaciones, crisis convulsivas, disestesias y parestesias
Hemorrágicas (70%)	Equimosis, epistaxis, gingivorragia, hemorragia intracraneal y sangrado de tubo digestivo
Visuales (65%)	Visión borrosa, amaurosis y alteraciones en los vasos de la retina
Cardiovasculares (30%)	Disnea, palpitaciones y aumento de la tensión arterial

Cuadro 4. Comparación de proporciones de la frecuencia de las manifestaciones clínicas entre los diferentes diagnósticos etiológicos.

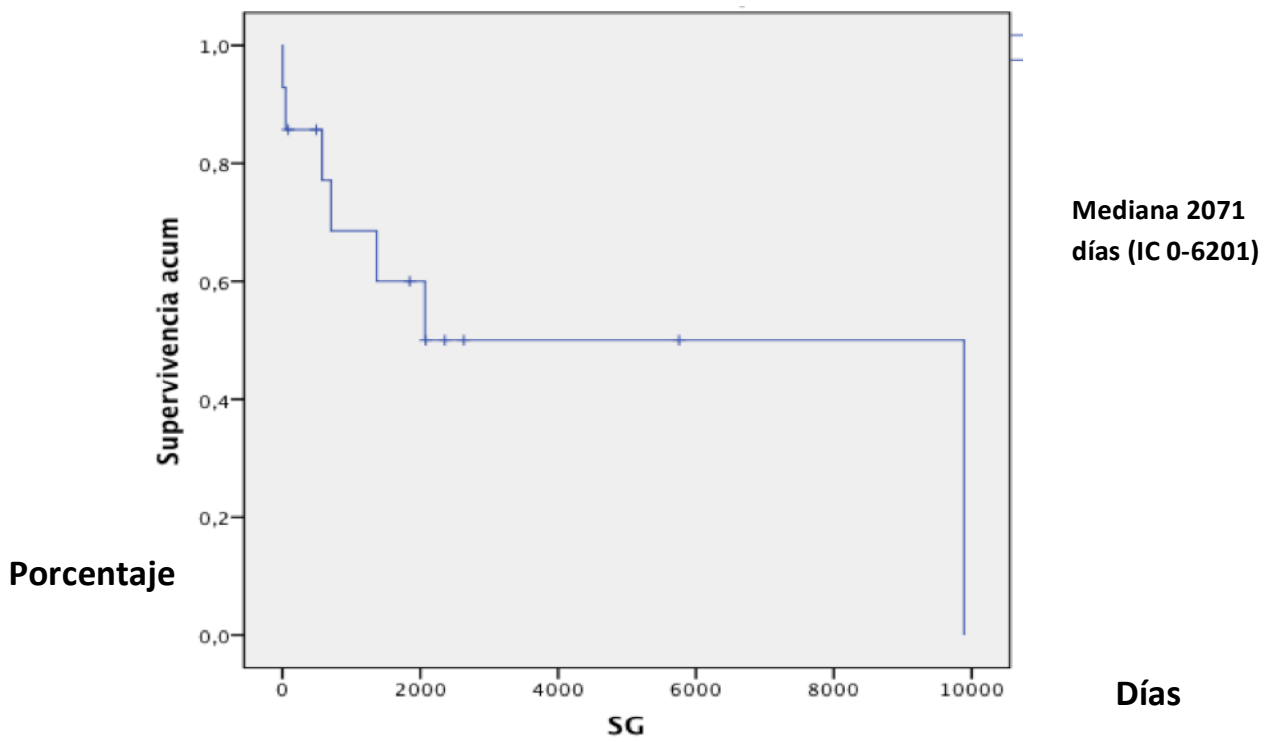
Manifestaciones y etiologías	Proporción	IC 95%	Valor de <i>P</i>
Visuales			
SS vs MW	0.42	0.61-0.79	0.02
SS vs MM	0.66	0.18-1	0.001
MW vs MM	0.23	0.18-0.76	0.37
Hemorrágicos			
SS vs MW	0.19	-0.26-0.64	0.41
SS vs MM	0.16	-0.71-0.38	0.55
MW vs MM	0.35	0.11-0.83	0.14

MM=Mieloma múltiple, MW= Macroglobulinemia de Waldenström, SS=Síndrome de Sjögren

Cuadro 5. Características bioquímicas de los pacientes con SHV.

Parámetro	Promedio
Globulinas	7.8 ± 1.64
Albúmina	2.2 ± 0.68
Hematocrito	23.90 ± 5.10
Hemoglobina	7.92 ± 1.60
Leucocitos	4.2 ± 2.70
Plaquetas	110 ± 62
Calcio sérico	8.6 ± 1.7
INR	1.1 ± 0.2
Pico monoclonal	
- Diagnóstico	8.0 ± 6.5
- Posterior al tratamiento	3.8 ± 1.2
Viscosidad sérica	
- Diagnóstico	12.60 ± 1 4.4
- Posterior al tratamiento	3.7 ± 2

Grafica 1. Supervivencia global de la población con SHV



Grafica 2. Supervivencia por etiología

