



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN**

**I.S.S.S.T.E.  
CENTRO MÉDICO NACIONAL "20 DE NOVIEMBRE"**

**RESULTADOS TERAPÉUTICOS DE PACIENTES CON LEUCEMIA  
DE CÉLULAS PILOSAS EN UN SEGUIMIENTO A 18 AÑOS CON  
TRATAMIENTO ALTERNO A CLADRIBINA Y PENTOSTATIN EN UN  
CENTRO MÉDICO MEXICANO**

**PARA OBTENER EL DIPLOMA DE LA  
ESPECIALIDAD EN: HEMATOLOGÍA**

**PRESENTA:  
DR. FREDY TEPEPA FLORES**

**ASESOR DE TESIS:  
DRA. MARTHA ALVARADO IBARRA**

**CIUDAD DE MÉXICO, 2021**

**REGISTRO 311.2020**



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.

**RESULTADOS TERAPÉUTICOS DE PACIENTES CON  
LEUCEMIA DE CÉLULAS PILOSAS EN UN SEGUIMIENTO A  
18 AÑOS CON TRATAMIENTO ALTERNO A CLADRIBINA Y  
PENTOSTATIN EN UN CENTRO MÉDICO MEXICANO**

---

**DR. FÉLIX OCTAVIO MARTÍNEZ ALCALÁ  
SUB-DIRECTOR DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN**

---

**DR. PAUL MONDRAGÓN TERÁN  
COORDINADOR DE INVESTIGACIÓN**

---

**DRA. MARTHA ALVARADO IBARRA  
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE  
HEMATOLOGÍA**

---

**DRA. MARTHA ALVARADO  
IBARRA  
ASESOR DE TESIS**

---

**DR. FREDY TEPEPA FLORES  
RESIDENTE**

**REGISTRO 311.2020**

## **AGRADECIMIENTOS.**

A mi madre, por el ser el pilar fundamental en mi vida y el sustento incondicional en mi formación académica.

A mi hijo, que con su llegada me ha impulsado con fuerza a concluir lo que ya había comenzado

A mis hermanos por confiar y creer en mí, por su apoyo y su paciencia

## ÍNDICE

Introducción .....	5
Antecedentes.....	6
Objetivos.....	8
Pacientes y Métodos .....	8
Análisis Estadístico.....	8
Definición de Términos .....	9
Resultados.....	10
Discusión .....	15
Conclusiones .....	16
Referencias .....	17

## INTRODUCCIÓN

La Leucemia de células pilosas es una enfermedad linfoproliferativa de curso indolente que se ubica dentro del grupo de neoplasias de células B maduras, con incidencia en México de 1.12%; Se caracteriza por la presencia de células linfoides en sangre periférica y medula ósea con prolongaciones citoplasmáticas que asemejan vellosidades y expresión de inmunoglobulina de superficie con restricción a cadenas ligeras, particularmente IgG isotopo 3, los marcadores principales que se expresan en estas células son ,CD19 CD20 CD22,CD25,CD37,CD52,CD103,CD123,ciclina D1,FMC7 Y de manera característica se encuentra negatividad para CD 5 Y CD 23.

En la actualidad se ha convertido en una patología crónica de excelente pronóstico debido a la introducción de los análogos de purinas, especialmente pentostatín y cladribina, con los cuales se alcanzan tasas de remisiones completas de alrededor del 90% con una sobrevida media de aproximadamente 16 años. Las tasas de recaída oscilan entre el 25-30% a los 5 años de seguimiento y si bien diversos estudios demostraron que los esquemas con rituximab a 375 mg/m<sup>2</sup> por 4 u 8 ciclos son altamente efectivos en la erradicación de la Enfermedad Residual Mínima (ERM) al fin de tratamiento, el impacto en la predicción de recaída y la sobrevida libre de enfermedad aún es motivo de controversia. (1)

**Objetivo.** Conocer los resultados terapéuticos expresados en frecuencia de remisión completa, sobrevida libre de progresión y sobrevida global en enfermos con leucemia de células pilosas que reciben tratamiento alterno a cladribina y pentostatín

**Pacientes y Métodos.** Estudio retrospectivo, ambispectivo, descriptivo y observacional, en un periodo de tiempo de enero 2000 a diciembre 2018.

**Resultados.** Se obtuvo una población total de 14 pacientes con diagnóstico de Leucemia de Células Pilosas con tratamiento alterno a cladribina y pentostatín durante un periodo de tiempo de 18 años ; con una distribución por género del 71.4% (10 casos) Masculinos en manera comparativa del 28.6% (4 casos) Femeninos, con una relación 2.5:1 respectivamente. El rango de edad de la población estudiada reportó un rango de 33 – 82 años, media y mediana de 61.5 años. Previo al diagnóstico e inicio de tratamiento, el rango de tiempo fue de 1 mes mínimo y 12 meses máximo, una media de 4.5 meses y mediana de 3 meses.

La mediana de leucocitos, hemoglobina y plaquetas al diagnóstico fue de 5, 700 X10<sup>9</sup>, 12.2 g/dL, y 148 000 mm<sup>3</sup>, respectivamente. Las tasas de respuesta completa se observó en 8 pacientes (57.1%) respuesta parcial en 4 pacientes (28.6%) y no se observó respuesta en 2 pacientes (14.3%)

Observamos un valor medio de tiempo Libre de Progresión de 53 meses, y una sobrevida Global de 53.4 meses posterior al diagnóstico y al tratamiento.

**Conclusiones.** Tratamiento de primero línea alterno a cladribina y pentostatín puede extender la SLP y la supervivencia global.

**Palabras clave.** Leucemia de células pilosas, Fosfatasa acida resiste a tartrato  
2: Clorodeoxiadenosina, Desoxicofomicina, tasa de respuesta, sobrevida libre de progresión.

## ANTECEDENTES

La leucemia de células pilosas es una neoplasia poco común de células B maduras, que fue descrito inicialmente por Bouroncle en 1958, tiene una incidencia de 0.3 casos por 100,000 individuos. Ocurre aproximadamente cuatro veces más a menudo en los hombres que en las mujeres, con una mediana de edad al momento del diagnóstico de 55 años. (2) El paciente generalmente se presenta con bicitopenia o pancitopenia. La neutropenia absoluta y la monocitopenia son características casi constantes. La biopsia de sangre y médula contiene células pilosas, que son linfocitos que tienen proyecciones citoplasmáticas prominentes y dan nombre a la enfermedad. La esplenomegalia, a veces masiva, es una característica casi constante. El hígado y los ganglios linfáticos abdominales pueden estar agrandados. El inmunofenotipo de las células pilosas, CD11c +, CD19 +, CD20 +, CD22 +, CD25 + y CD103 +, confirma el diagnóstico (3) Se han utilizado múltiples tratamientos como litio, esplenectomía, andrógenos, corticoides, radiación, clorambucilo y metotrexate, sin embargo, la supervivencia a 5 años no sobrepasaba 50%. Cuando se introdujo el empleo de interferón alfa la respuesta se incrementó a 85%, aunque con recaídas de 40% a 80% al suspender el tratamiento. Con la introducción de análogos de las purinas, 2-deoxicoformicina y 2-clorodesoxiadenosina la remisión inicial alcanzó 90%, con recaídas de 25 a 30% luego de cinco años de suspendido el tratamiento. (4, 5,6)

Esta enfermedad siempre ha despertado interés, inicialmente por sus manifestaciones clínicas y más tarde por el origen de la célula pilosa que hasta finales de la década de 1970 no se conocía; y el diagnóstico se realizaba con base en los datos clínico, la observación de las células pilosas y la tinción de fosfatasa ácida resistente a tartrato (FART)

Es un trastorno hematológico raro y representa el 2% de todas las leucemias En Estados Unidos se diagnostican 600 casos anualmente y en México no se tiene una cifra de certeza. Se sabe que es rara en africanos y en descendientes asiáticos, por raza la población judía Ashkenazi es la más afectada. La etiología es desconocida, aunque se han sugerido como factores causales a la radiación, los solventes orgánicos y algunos procesos infecciosos virales tipo VEB; se han reportado 2 casos asociados a HTLV-II. La base genética ha sido apoyada por reportes familiares de leucemia de células pilosas con el mismo alelo HLA A1 y HLA B7. Cuando se ha realizado análisis citogenético; Se ha encontrado alterado en 40% de los casos siendo las alteraciones más frecuentes las trisomías 5 y el involucramiento de la banda 5q13

El origen de la célula vellosa ha sido objeto de grandes controversias; se había postulado un origen linfocítico B, T e incluso monocitoide. Los avances más importantes se lograron al final de la década de 1970 cuando se desarrollaron métodos para búsqueda de rearrreglos genéticos de inmunoglobulinas clonales que fueron los primeros en soportar el origen B de la leucemia de células pilosas, sin embargo, fue hasta la mitad de la década de 1980 cuando con la disponibilidad de los anticuerpos monoclonales se certifica esta teoría.

Actualmente se sabe que las células pilosas expresan los antígenos de superficie del panel pan-B como son CD19, CD20 y CD22; así como múltiples isotipos de cadenas pesadas IgG e IgA. Por la expresión de antígenos pan-B, la ausencia de CD21 y la expresión precoz del PCA-1 (marcador de células plasmáticas) el origen celular es consistente con el fenotipo B en un estado latente de desarrollo a nivel de pre memoria o de célula pre-

plasmática.(6) Por otro lado, es característico que las células además expresen algunos antígenos no comunes al fenotipo B como son- el CD11 que es común a monocitos y neutrófilos, el CD 25 que es el receptor de la IL2 y el CD103 (referido como Bly-7, HML-1, ACT8 y LF61) que aparentemente identifica a la subunidad p7 de la molécula que integra. También ha sido referido en una muy baja frecuencia la expresión de CD5 que es un marcador de células T; cuando este está presente podría reflejar una mayor inmadurez celular (6-7)

Los pacientes con leucemia de células pilosas deberán llevar vigilancia estricta, si exhiben síntomas o si sus parámetros hematológicos están disminuyendo. `` Hemoglobina <11 g / dL, recuento de plaquetas <100 000 / mL o un recuento absoluto de neutrófilos <1000 / mL y Esplenomegalia sintomática 'son indicativos para inicio de tratamiento.

Aquellos pacientes que no cumplen criterios para iniciar tratamiento deben ser seguidos con mayor frecuencia a fin de detectar precozmente la caída en los valores del hemograma. Esto es particularmente importante durante el inicio de la terapia con análogos de purinas ya que la neutropenia suele profundizarse antes de mejorar los valores periféricos, por lo que el criterio clínico es determinante para que la terapia sea iniciada antes de que los recuentos sean extremadamente bajos. El tratamiento se basa en cladribina (2-CdA) o pentostatina (DCF).

Sin embargo, los ensayos han comparado pentostatina y cladribina y, según nuestro conocimiento, no hay evidencia en la literatura hasta la fecha que demuestre la superioridad de uno sobre el otro; Los nucleósidos son estructuras precursoras del ADN y ARN que para su activación, deben ser fosforados intracelularmente por la enzima deoxicitidina quinasa. Los análogos de purinas son también tóxico en las células que se encuentran en reposo, siendo esto interpretado en parte como un fenómeno secundario a la acumulación de cadenas rotas de ADN por la inactivación de enzimas encargadas de la reparación del mismo (7)

En cuanto a los efectos adversos, el más importante es la mielosupresión, siendo más frecuente la neutropenia que se puede observar hasta en el 70% de los casos, seguida de trombocitopenia y anemia. La linfopenia se observa en más del 30% de los pacientes. Con menor importancia otros efectos adversos son: fiebre, náuseas, vómitos, y reacciones en el sitio de inyección en caso de administración subcutánea. (8)

Si bien la sobrevida global luego del tratamiento de primera línea con análogos de purinas es del 89-90%, la detección de recurrencia con el seguimiento a largo plazo demuestra que dicha terapia no sería suficiente para erradicar la enfermedad (9)

Los pacientes que presentan recaída al tratamiento de primera línea constituyen el 20-30% a los 5 años y más del 48% a los 10 años (10,11) La respuesta global de los pacientes que reciben un segundo ciclo de análogos de purinas en recaída oscila entre el 70-90%, con aproximadamente un 69% de respuestas completas y con una duración media de las mismas de 35 meses (12,13)

En un estudio retrospectivo realizado por Elseet al fueron evaluados 8 pacientes a los que se les administró pentostatina o cladribina combinado en forma secuencial o concurrente con rituximab como tratamiento en primera o sucesivas recaídas Obtuvieron 87,7% de respuestas completas (100% como tratamiento de segunda línea y 80% como tercera, cuarta o quinta línea) con mínima toxicidad. Los pacientes que alcanzaron la respuesta completa obtuvieron en el 100% EMR negativa. La recurrencia calculada a los 2 años fue

del 0% en los que se utilizó en primera recaída y del 25% en subsecuentes. Estos resultados mostraron ventajas significativas a los reportados con tratamientos de monoterapia standard para primera y ulteriores recaídas. Por otro lado también demuestran que el rituximab tiene efecto sobre la eliminación de la EMR (14, 15,16)

En 2011, Tiacci et al. Descubrieron que la leucemia de células pilosas clásica se caracteriza por una mutación con ganancia de función de la serina / treonina proteína quinasa BRAF (V600E)

En la serie de validación inicial, todos los pacientes con Leucemia de células pilosas mostraron esta mutación particular, La gran mayoría de las mutaciones BRAF-V600E son heterocigóticas. Las mutaciones homocigotas son raras, pero se ha sugerido que se asocian con un curso de enfermedad más agresivo Las deleciones recurrentes del locus del gen BRAF en el cromosoma 7q34 se han descrito en leucemia de células pilosas y conducen a la pérdida de heterocigosidad. Las mutaciones BRAF, diferentes de V600E, parecen ser extremadamente raras en HCL y hasta ahora han sido descritas en solo dos pacientes<sup>13</sup>.

La incidencia de mutaciones BRAF en casi el 100% de los casos de CPL en el momento del diagnóstico (que abarcan todo el espectro de la enfermedad), su naturaleza somática, su presencia en todo el clon tumoral y su alta estabilidad en la recaída sugieren fuertemente que la patogénesis de LCP depende BRAF activado constitutivamente (17,18)

En nuestro centro médico al no contar con el tratamiento de elección se utilizan tratamientos alternos; Analizaremos retrospectivamente y de manera ambispectiva el resultado clínico, respuestas de tratamiento, complicaciones infecciosas y tasas de supervivencia de los pacientes de leucemia de células pilosas.

## **OBJETIVOS**

### **OBJETIVO GENERAL**

Conocer los resultados terapéuticos expresados en frecuencia de remisión completa, sobrevida libre de progresión y sobrevida global en enfermos con leucemia de células pilosas que reciben tratamiento alternativo a cladribina y pentostatin

### **OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

- Averiguar la incidencia de esta patología en el Servicio de Hematología del CMN “20 de noviembre”
- Describir los datos clínicos, hematológicos y de inmunofenotipo, en la población de los pacientes con Leucemia de Células Pilosas, atendidos en el Servicio de Hematología adultos del CMN “20 de noviembre, en los últimos 18 años
- Conocer la relación entre las comorbilidades y la respuesta a tratamiento alternativo en leucemia de células pilosas

## **PACIENTES Y MÉTODOS**

Estudio retrospectivo, ambispectivo, descriptivo y observacional, en un periodo de tiempo de enero 2000 a diciembre 2018 Se incluyeron pacientes con diagnóstico de Leucemia de células pilosas obteniendo un total de 14 pacientes sin tratamiento inicial.

### **DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO**

Base de datos del servicio de hematología, por medio del cual se encontraron y se revisaron los expedientes electrónicos y las hojas de seguimiento de manera física, de los pacientes que contaban con el diagnóstico de leucemia de células pilosas en un periodo de tiempo de enero 2000 a diciembre 2018. se registraron en la tabla electrónica de recolección de datos las variables a investigar de cada expediente por cada paciente.

### **ANÁLISIS ESTADÍSTICO**

Las variables nominales fueron expresadas en porcentaje. Las variables numéricas fueron expresadas con media, mediana, mínimos y máximos y desviación estándar.

Para comparar dos variables numéricas se utilizó T Student y fue corroborada con Shapiro-Wilk. Para comparar dos variables nominales se utilizó la Chi Cuadrada y fue corroborada con Pearson. Se realizó un análisis multivariado con intervalo de confianza del 95%. La SG y SLE fueron expresados con curvas de Kaplan-Meier.

Se consideró significancia estadística con valor de  $p < 0.05$ . Para la realización de pruebas estadísticas y generación de las curvas de supervivencia, se utilizará el programa estadístico SPSS 24.0 (SPSS Inc. Chicago, Illinois, USA)

## DEFINICIÓN DE TÉRMINOS

- **Toxicidad:** Efecto secundario de la quimioterapia en diferentes órganos o sistemas, evidenciado de acuerdo a manifestaciones clínicas y de laboratorios.
- **Remisión completa:** ausencia morfológica de células pilosas en sangre periférica y/o medula osea.hemoglobina igual o mayor a 12 g/dl , recuento absoluto de neutrófilos >  $1.0 \times 10^9/L$ ; recuento de plaquetas >  $100 \times 10^9/L$ . y ausencia de hepatoesplenomegalia.
- **Remisión parcial :** reducción mayor al 50% en la cuenta absoluta de células pilosas en sangre periférica o medula osea,mejoría mayor del 50% en el grado de citopenias y reducción superior al 50% en el tamaño de organomegalias
- **Sobrevida global (SG):** Tiempo transcurrido desde el diagnóstico de la enfermedad hasta la muerte del paciente.
- **Sobrevida libre de evento (SLE):** Duración desde el inicio del tratamiento hasta un “evento” predefinido, que puede incluir complicaciones específicas de la enfermedad o del tratamiento.

## RESULTADOS

Se realizó el siguiente estudio retrospectivo, de los pacientes con diagnóstico de Leucemia de Células pilosas en un seguimiento de 18 años en el departamento de Hematología del Centro Médico Nacional 20 de Noviembre con tratamiento alterno a Cladribina y Pentostatin; como motivo de tesis de titulación.

Se obtuvo una población de total de 14 pacientes con diagnóstico de Leucemia de Células Pilosas con tratamiento alterno durante el periodo de estudio; con una distribución por género del 71.4% (10 casos) Masculino en manera comparativa del 28.6% (4 casos) Femenino, con una relación 2.5:1 respectivamente. El rango de edad de la población estudiada reportó un rango de 33 – 82 años, media y mediana de 61.5 años. (Tabla 1)

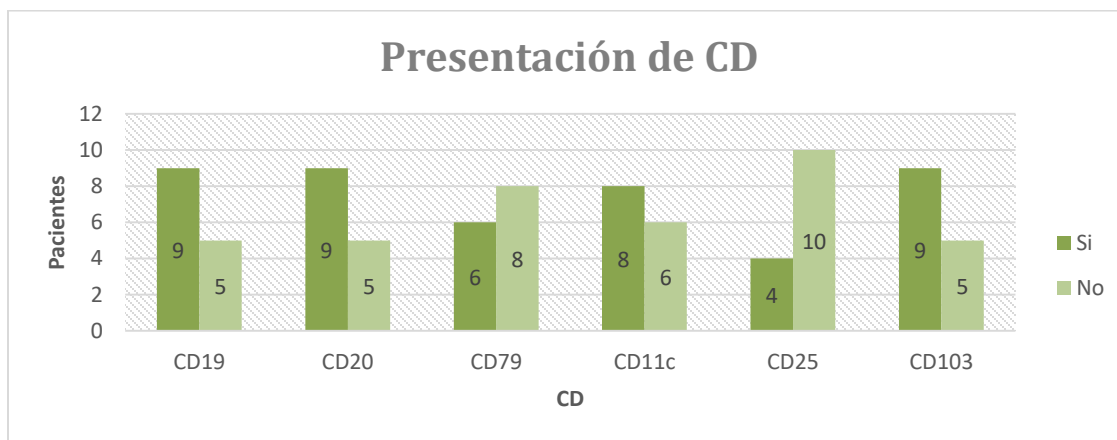
<b>Tabla 1. Características Generales</b>		
<b>Característica Clínica</b>	<b>%</b>	<b>n</b>
<b>Género</b>		
- Masculino	71.4	10
<b>Edad</b>		
- Rango (años)	33 – 82	
- Media	61.5	
- Mediana	61.5	
<b>Tiempo Previo al Diagnóstico</b>		
- Rango (meses)	1 – 12	
- Media	4.5	
- Mediana	3.0	

Previo al diagnóstico e inicio de tratamiento, el rango de tiempo fue de 1 mes mínimo y 12 meses máximo, una media de 4.5 meses y mediana de 3 meses. La tabla 2, reporta las características clínicas de los pacientes previos al diagnóstico, observando que la presencia de Esplenomegalia es el principal signo previo al diagnóstico. La tabla 3 reporta los parámetros clínicos al momento del diagnóstico.

<b>Tabla 2. Signos y síntomas previos al Diagnóstico</b>		
<b>Característica Clínica</b>	<b>%</b>	<b>n</b>
<b>Fiebre</b>		
- Si	35.7	5
<b>Hepatomegalia</b>		
- Si	57.1	8
<b>Esplenomegalia</b>		
- Si	100	14
<b>Adenopatías</b>		
- Si	28.6	4

Tabla 3. Parámetros Clínicos al Momento del Diagnóstico			
Laboratorio	Rango	Media	Mediana
Hematocrito (%)	17.8 – 46.0	35.8	37.0
Hemoglobina (g/dL)	5.3 – 15	11.6	12.25
Leucocitos (cel/mm <sup>3</sup> )	1,790 – 57, 000	11, 314.2	5, 700.0
Neutrófilos (cel/mm <sup>3</sup> )	430 – 2, 800	1, 268.5	1,190.0
Linfocitos (cel/mm <sup>3</sup> )	290 – 21, 600	21, 478.78	3, 650.0
Plaquetas (cel/mm <sup>3</sup> )	12, 000 – 770, 000	205, 142.8	148, 000.0
DHL (mg/dL)	117 – 275	199.5	180.0
Glucosa (mg/dL)	76 – 135	103.7	105.0
Creatinina (mg/dL)	0.5 – 1.3	0.91	0.95
Ácido Úrico (mg/dL)	4 – 8	5.4	5.4

Se realizó estudio de Inmunofenotipo en el 64.3% de los casos (9 pacientes), buscando los Antígenos de Superficie (CD; del inglés Cluster of Differentiation): CD19, CD 20, CD79, CD11c, CD25, CD103. La gráfica 1, reporta el número de casos positivos y negativos de CD en nuestra población de estudio. Así mismo, se realizó prueba de Fosfatasa Ácida Tartrato-Resistente (TRAP) en el 100% de los casos, con valores positivos en todos los casos.

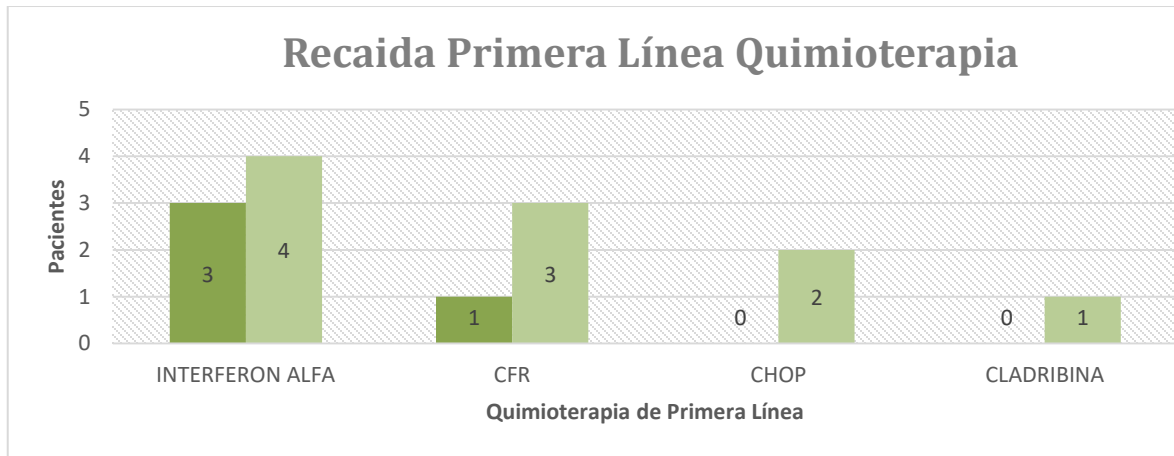


Gráfica 1. Relación de Presentación Antígenos Positivos casos Positivos y Negativos

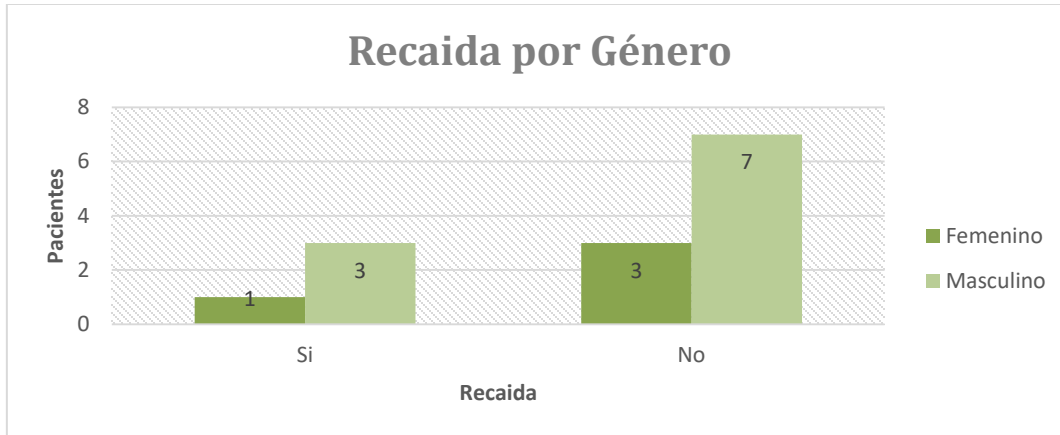
Todos los pacientes se sometieron a Quimioterapia como esquema de tratamiento de Primera Línea; por orden de empleo: Interferón Alfa, CFR, CHOP, Cladribina. (Tabla 4). Posterior al empleo de Quimioterapia se evaluó la respuesta al tratamiento, dividiendo la respuesta en Respuesta Completa, Parcial y Sin Respuesta al tratamiento.

<b>Tabla 4. Signos y síntomas previos al Diagnóstico</b>		
<b>Variable</b>	<b>%</b>	<b>n</b>
<b>Esquema Quimioterapia</b>		
- Interferón alfa	50	7
- CFR	28.6	4
- CHOP	14.3	2
- Cladribina	7.1	1
<b>Respuesta Primera Línea de Tratamiento</b>		
- Completa	57.1	8
- Parcial	28.6	4
- Sin Respuesta	14.3	2

Posterior al esquema de Primera Línea, se reportaron 4 casos de recaída dentro del grupo de estudio (28.57%), las gráficas 2 y 3 ilustran el número de casos con recaída en relación con el esquema de Quimioterapia de Primera Línea y al Género. Los pacientes que reportaron recaída posterior al tratamiento reportaron un tiempo medio de 19.5 meses posterior a haber iniciado el tratamiento, con rango de 16 a 22 meses.

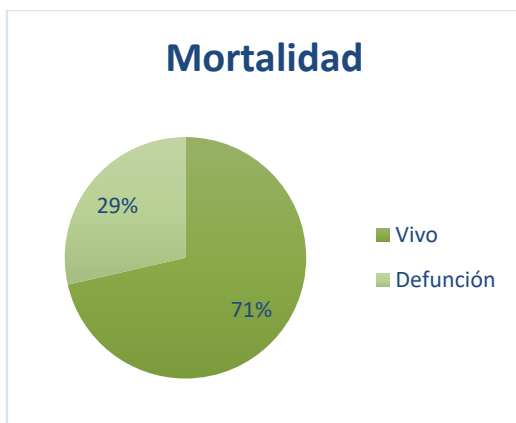


Gráfica 2. Número de Recaídas por esquema de Quimioterapia de Primera Línea

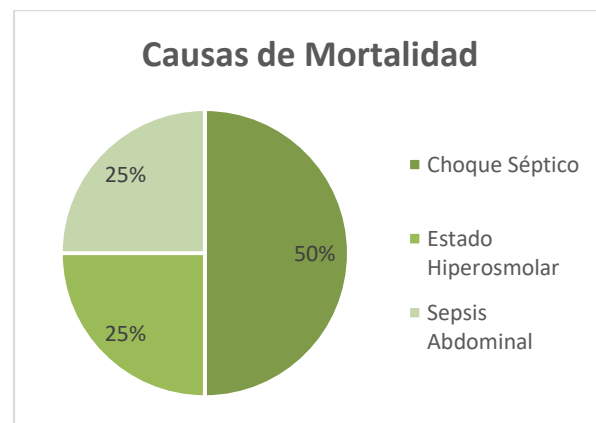


Gráfica 3. Número de Recaídas por Género

Posterior a los esquemas de tratamiento, se reportaron 4 casos (28.4%) de defunción en nuestro grupo de estudio; observándose que las etiologías Infecciosas son la principal causa de defunción (Choque Séptico o Sepsis). (Gráficas 4 y 5)

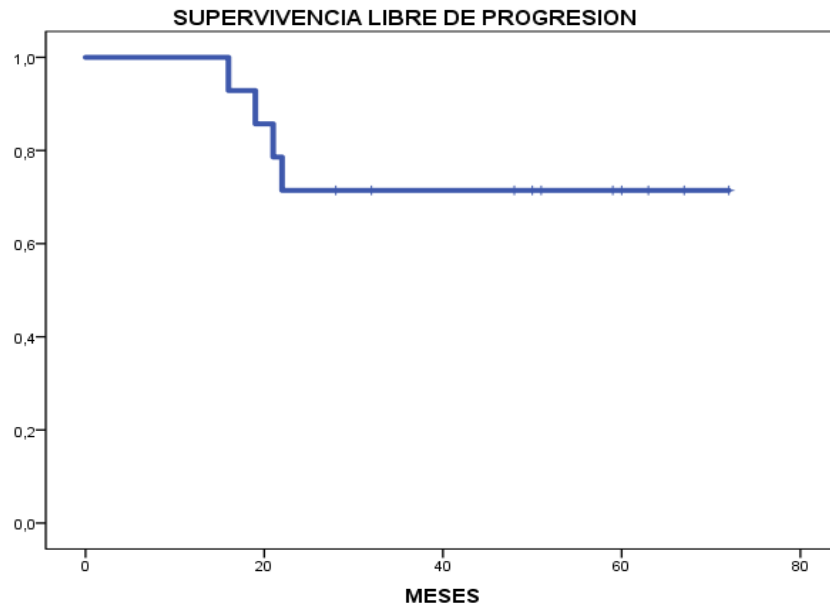


Gráfica 4. Mortalidad

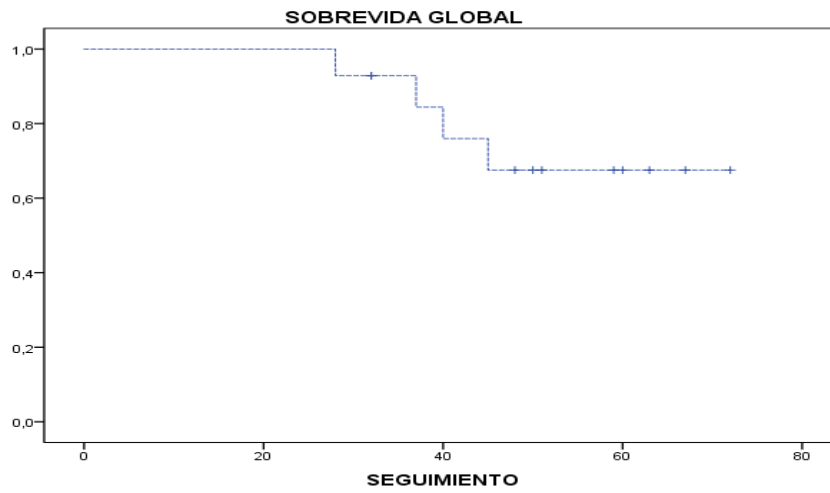


Gráfica 5. Causas de Mortalidad

Se empleó el modelo de Kaplan-Meier, para evaluar los eventos libre de enfermedad y la supervivencia global en nuestra población estudiada; las Gráficas 6 y 7, ilustrando en las dos gráficas los 4 eventos que reportaron Recaída así como Defunción, con un rango de tiempo de Recaída de 16 meses a 22 meses posterior a tratamiento; así como un rango de tiempo de Defunción posterior de 28 meses a 45 meses; cabe destacar que el diagnóstico de Recaída posterior a Primera Línea de Tratamiento, no reportó una correlación directa a la Supervivencia Global de los pacientes de nuestra línea de estudio. Como ya se mencionó las etiologías de defunción no fueron directamente relacionadas al estado actual de la enfermedad de base. De groso modo, observamos un valor medio de tiempo Libre de Progresión de 53 meses y rango de 28 a 72 meses, mientras con una Supervivencia de 53.4 meses y un rango de 32 meses a 72 meses posterior al diagnóstico y al tratamiento.



Gráfica 5. Kaplan-Meier Supervivencia Libre de Progresión



Gráfica 6. Kaplan-Meier Sobrevida Global

## DISCUSIÓN

La leucemia de células pilosas es una neoplasia maligna de células B indolente, con respuestas a largo plazo a los análogos de purina, pero con eficacia decreciente y toxicidad creciente con ciclos repetidos. Las tasas de remisiones completas son alrededor del 90% con una sobrevida media de aproximadamente 16 años. Las tasas de recaída oscilan entre el 25-30% a los 5 años de seguimiento y si bien diversos estudios demostraron que los esquemas con rituximab a 375 mg/m<sup>2</sup> por 4 u 8 ciclos son altamente efectivos en la erradicación de la Enfermedad Residual Mínima (ERM) al fin de tratamiento, el impacto en la predicción de recaída y la sobrevida libre de enfermedad aún es motivo de controversia.

En nuestro centro médico al no contar con el tratamiento de elección se utilizan tratamientos alternos; realizamos un estudio retrospectivo, ambispectivo, descriptivo y observacional, en un periodo de tiempo de 18 años, para valorar si el tratamiento con líneas alternas a los análogos de purinas, tenían impacto en la sobrevida global y sobrevida libre de progresión

Como la literatura comenta la leucemia de células pilosas es una entidad poco frecuente y en nuestro estudio, obtuvimos una muestra de 14 pacientes, clínicamente estos pacientes no muestran datos específicos, los datos más característicos a la exploración física es la presencia de esplenomegalia en el 100% de los casos y hepatomegalia en el 57.1 % .la literatura comenta que el sexo masculino es el más frecuentemente afectado corroborándose en un 71.4 % de nuestra población en estudio. El estudio de fosfatasa acida resistente al tartrato se mostró positiva en el 100% de los casos, el inmunofenotipo comprueba que el marcador más frecuente para el diagnóstico es el cd 103 presente en el 64.28% de nuestra población.

La mayoría de los pacientes recibió interferón alfa (50%) en un segundo lugar CFR (14.6%) y CHOP en 3er lugar (14.3) alcanzando respuestas completas DE 57.1, respuesta parcial en 4 pacientes (28.6%) y no se observó respuesta en 2 pacientes (14.3%) % observando que nuestra tasa de respuesta global fue de 85.7%, superior a las descritas en la literatura

## **CONCLUSIONES**

En este estudio demostramos que la quimioterapia con esquemas alternos a cladribina y pentostatin es segura y eficaz. En la población de estudio tuvo un impacto positivo en pacientes diagnosticados con leucemia de células pilosas, con medianas de supervivencia global y sobrevida libre de progresión de 53.4 y 53 meses respectivamente, alcanzando tasas de respuesta global del 85.7% siendo superior a las reportadas en la literatura.

## BIBLIOGRAFÍA

- 1.-Solessi M. Soledad, Ledesma L. Ignacio, Aliano Romina y Bezares R. Fernando (2012) Leucemia de células vellosas: estrategia terapéutica, HEMATOLOGÍA I Volumen 16 - Nº 1, 2012
- 2.- Dr. Ernesto Moro-Rodríguez, Inmaculada de Prada-Vicente, Montserrat Pérez, Carmen Alonso-San Pablo, y Miguel Ángel Martínez-González (2004) variante tricoleucémica de células b, con restricción isotópica kappa y afectación dérmica. Rev Electron Biomed / Electron J Biomed 2004;3:27-32
- 3.- Kenneth Kaushansky, Marshall A. Lichtman, Josef T. Prchal, Marcel M. Levi, Oliver W. Press, Linda J. Burns y Michael Caligiuri Williams Hematology, 9e capítulo 95
- 4.-Else M, Dearden CE, Matutes E. et al. Long-term follow-up of 233 patients with hairy cell leukaemia, treated initially with pentostatin or cladribine, at a median of 16 years from Diagnosis. Br J Haematol 2009; 145(6): 733-740.
- 5.-Robak T. Current treatment options in hairy cell leukemia and hairy cell leukemia variant. Cancer Treat Rev 2007; 32(5): 365-376.
- 6.-Else M, Ruchlemer R, Osuji N. et al. Long remissions in hairy cell leukemia with purine analogs: a report of 219 patients with a median follow-up of 12.5 years. Cancer 2005; 104: 2442-2448
- 7.-Grever M.R. How I treat hairy cell leukemia. Blood 2010; 115:21-27
- 8.-Juliusson G, Liliemark J. Purine analogues: rationale for development, mechanisms of action, and pharmacokinetics in Hairy cell leukemia. Hematol Oncol Clin North Am 2006; 20(5): 1087-1097.
- 9.-Thomas DA, Ravandi F, Kantarjian H. Monoclonal antibodytherapy for hairy cell leukemia. Hematol Oncol N Am 2006; 1125-1136
- 10.-Zinzani PL, Tani M, Marchi E. et al. Long-term follow-up of front-line treatment of hairy cell leukemia with 2- chlorodeoxyadenosine. Haematologica 2004; 89: 309-313.
- 11.-Else M, Ruchlemer R, Osuji N. et al. Long remissions in hairy cell leukemia with purine analogs: a report of 219 patients with a median follow-up of 12.5 years. Cancer 2005; 104: 2442-2448
- 12.-Else M, Dearden CE, Matutes E. et al. Long-term follow-up of 233 patients with hairy cell leukaemia, treated initially With pentostatin or cladribine, at a median of 16 years from diagnosis. Br J Haematol 2009; 145 (6): 733-740.
- 13.-Tallman MS, Hakimian D, Rademaker AW, et al. Relapse of hairy cell leukemia after 2-chlorodeoxyadenosine: long- term follow up of the Northwestern University experience. Blood 1996; 88: 1954-1959.
- 14.-Else M, Osuji N, Forconi F. et al. The role of rituximab in combination with pentostatin or cladribine for the treatment of recurrent/ refractory hairy cell leukemia. Cancer 2007; 110(10): 2240-2247. Line resistant to the cytotoxic activity of either drug alone. Br J Haematol 2001; 114 (4): 800-9.
- 15.-Catovsky D, Matutes E, Talavera JG. et al. Long term results with 2\_deoxycoformycin in hairy cell leukemia. Leuk Lymphoma 1994; (14 Suppl 1): 109-113.
- 16.-Estey EH, Kurzrock R, Kantarjian HM. et al. Treatment of hairy cell leukemia with 2

chlorodeoxyadenosine (2-CdA). Blood

17.-Brunangelo Falini, Maria Paola Martelli, and Enrico Tiacci (2016) BRAF V600E mutation in hairy cell leukemia: from bench to bedside.blood, 13 October 2016 x volume 128, number 15

18.-Michael R. Grever, Omar Abdel-Wahab, Leslie A. Andritsos, Versha Banerji, Jacqueline Barrientos, James S. Blachly, Timothy G. Call, Daniel Catovsky, Claire Dearden, Judit Demeter, Monica Else, and Brunangelo Falini (2018) Consensus guidelines for the diagnosis and management of patients with classic hairy cell leukemia.blood, 2 February 2017 x volume 129, number 5