

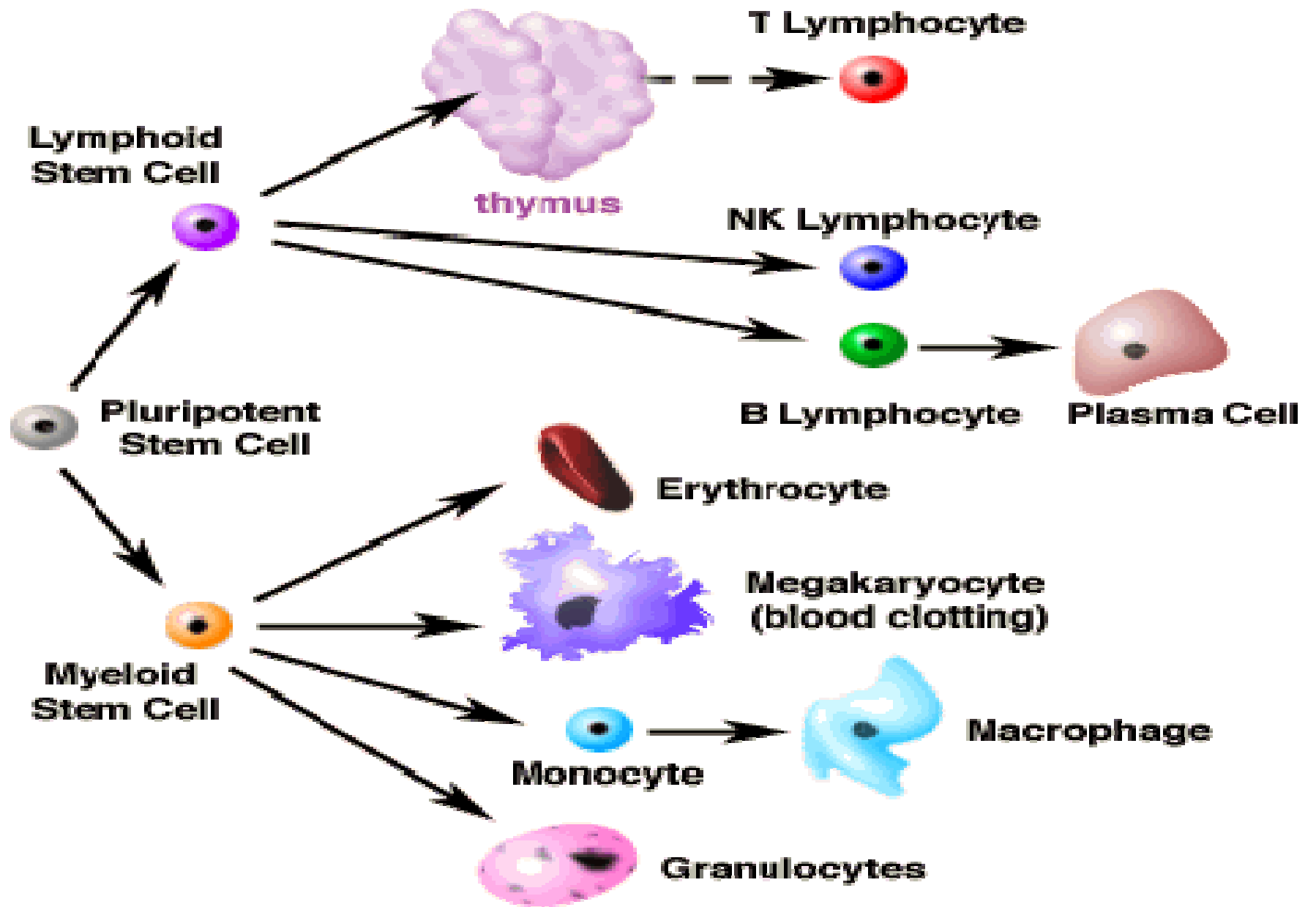


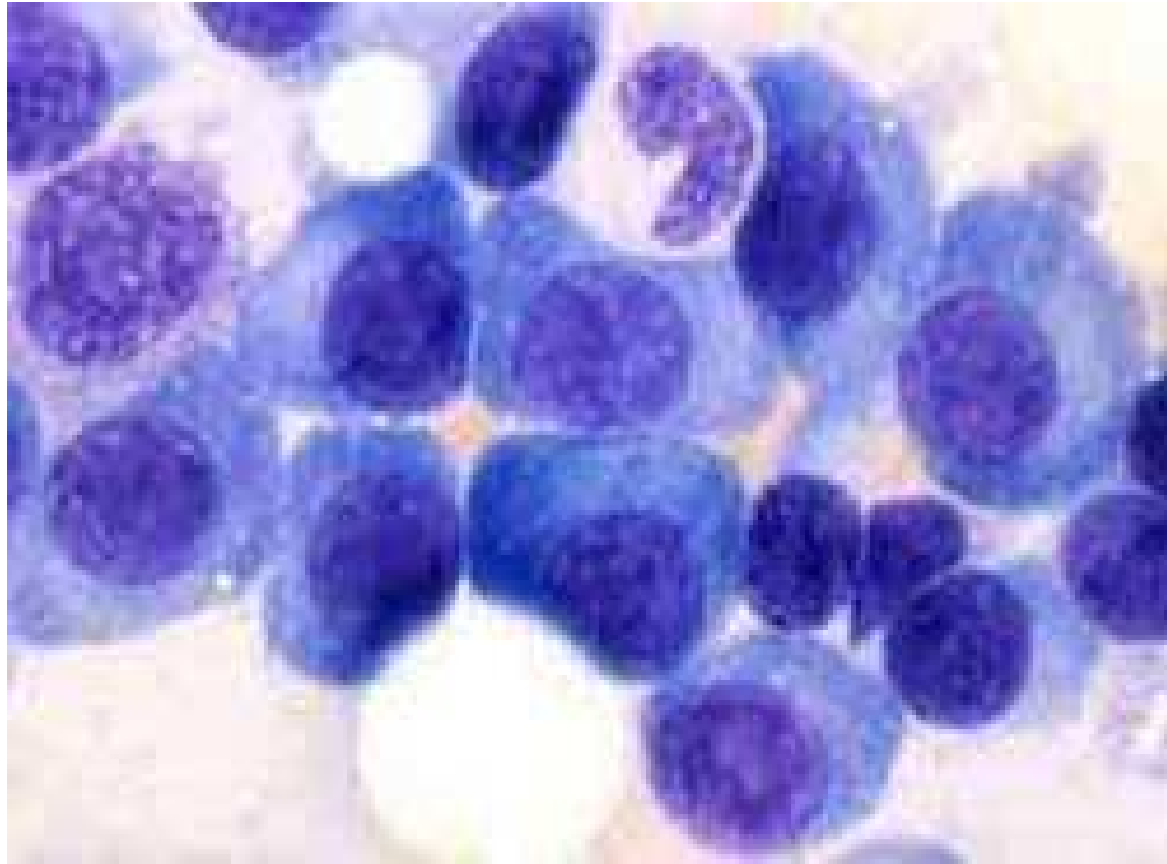
Los anticuerpos monoclonales

“La curiosidad como fuente de
riqueza”

Antecedentes

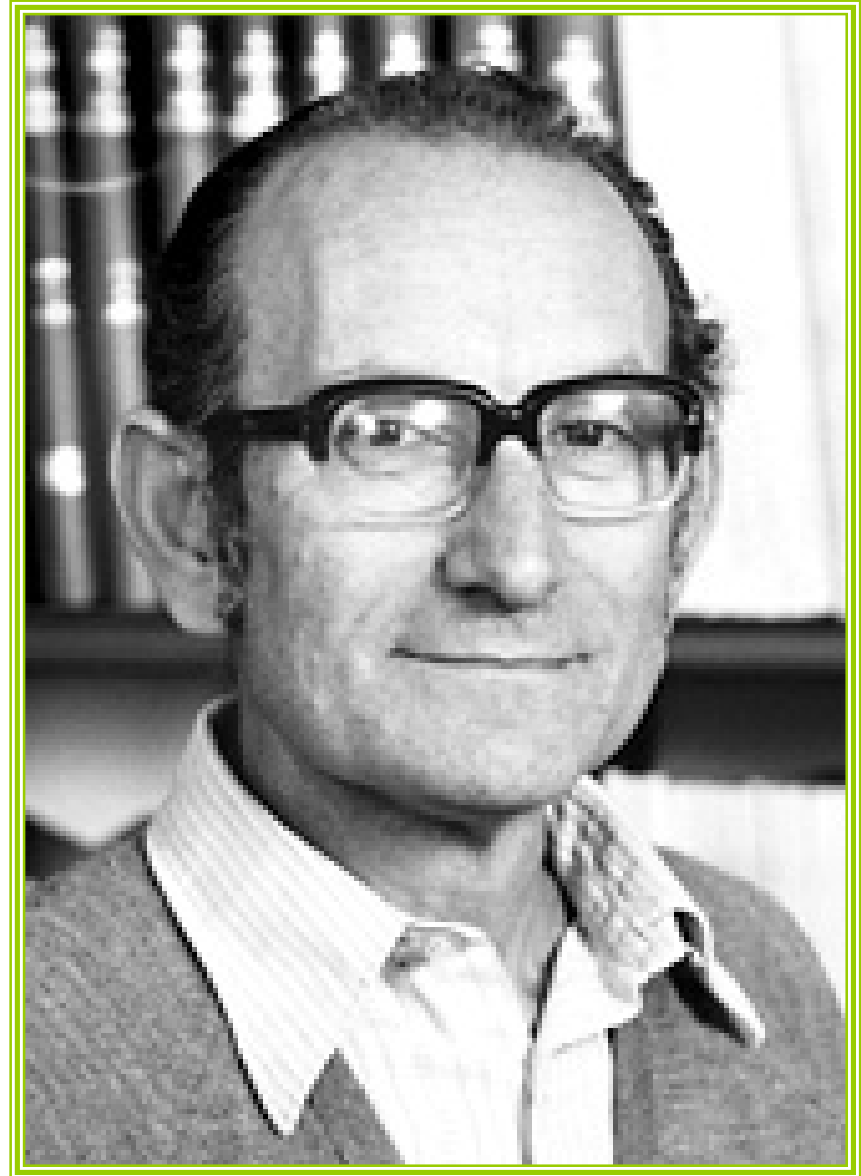
- **Burnet (1959):** Teoría de la selección clonal
- **Waldenström (1961):** GM
- **Potter (1972):** Mielomas en ratones
- **Askonas y Williamson:** Inmortalización y clonado in vivo





**César Milstein y
Georges Köhler
(1975):**

Hibridización de células
somáticas



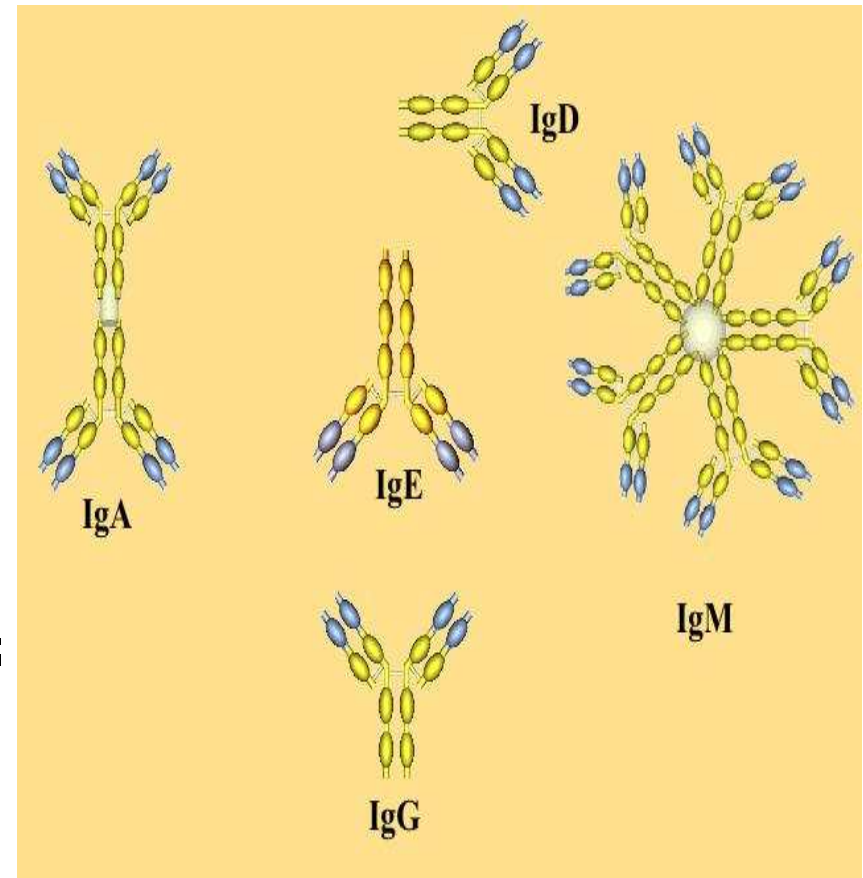
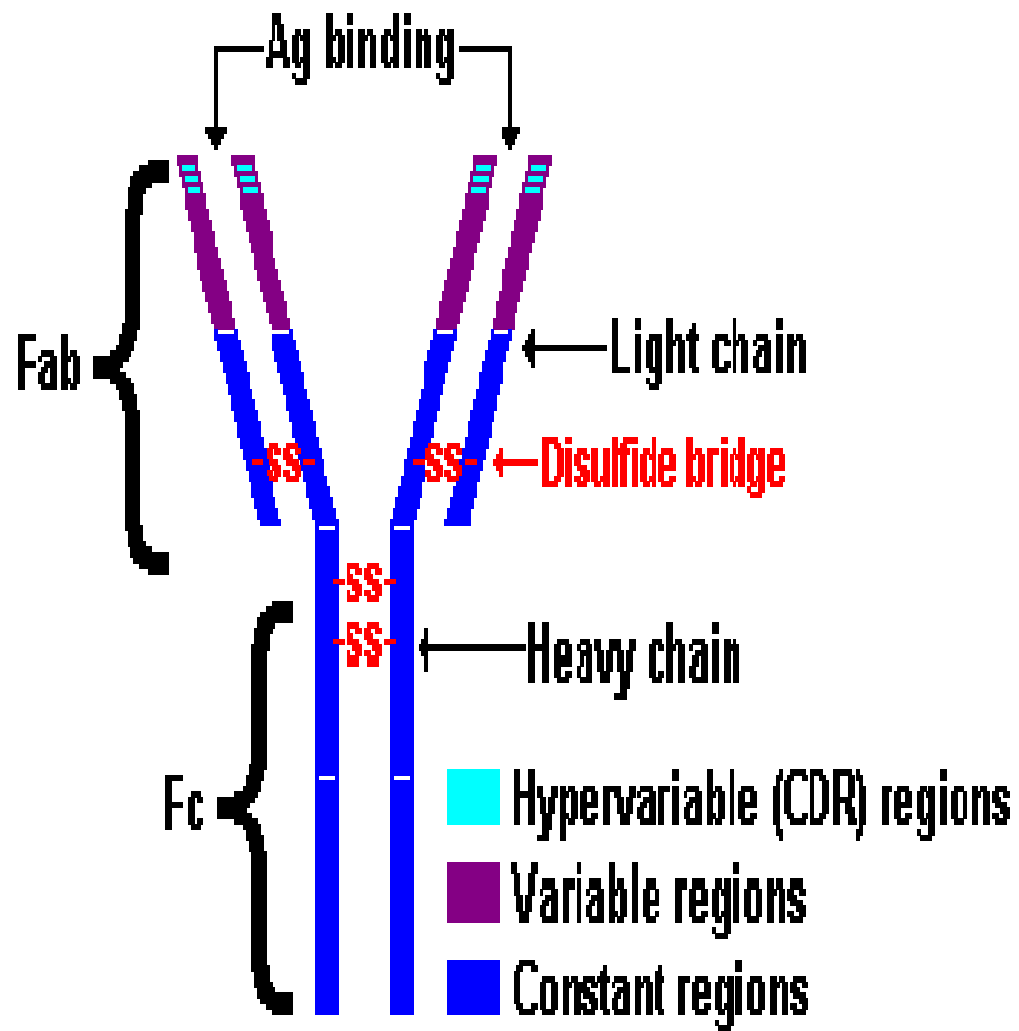
1927-2002

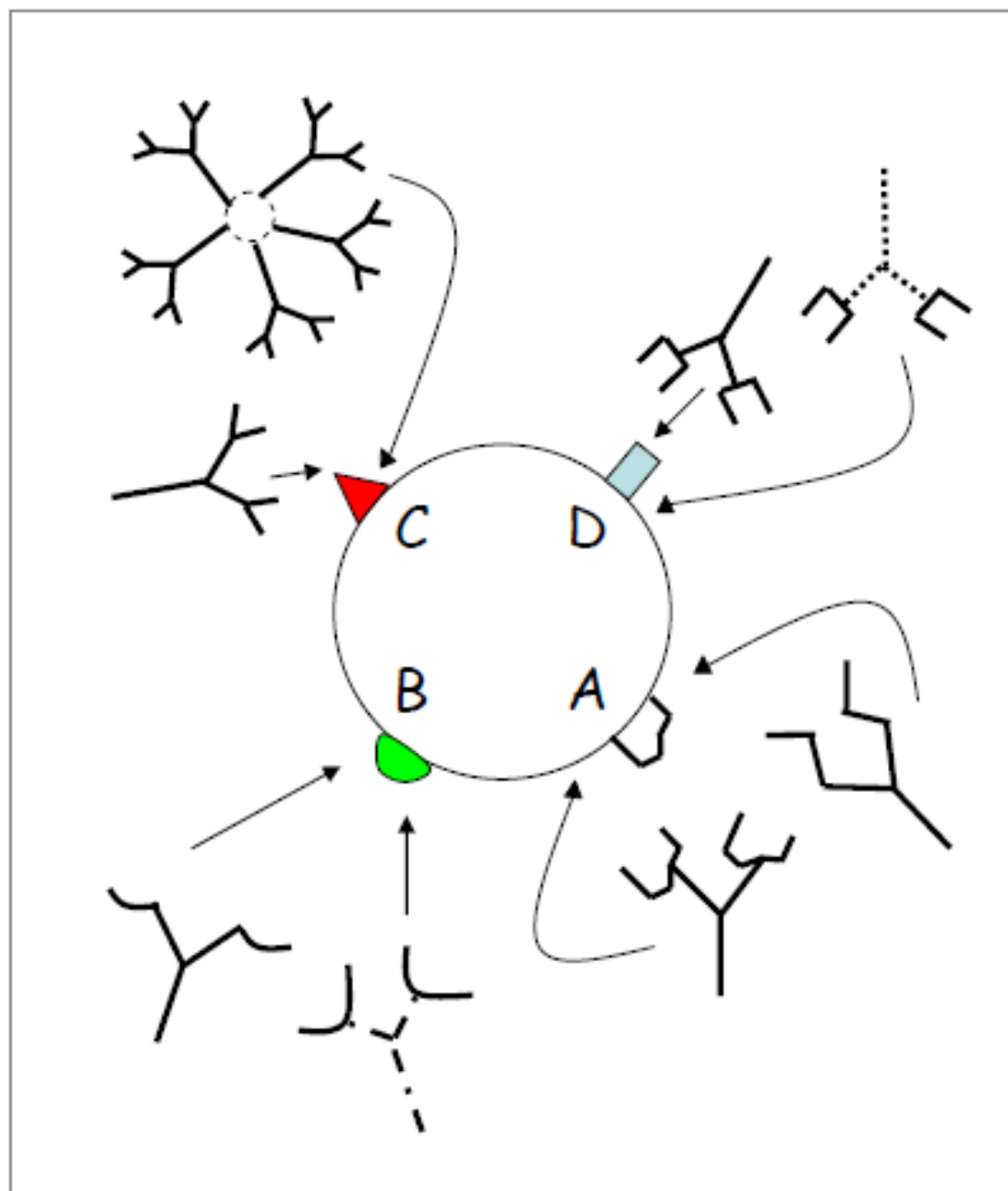
Teoría y aspectos generales de la producción de hibridomas

- **Littlefield (1960):** Medios selectivos y fusógenos

Hibridoma:

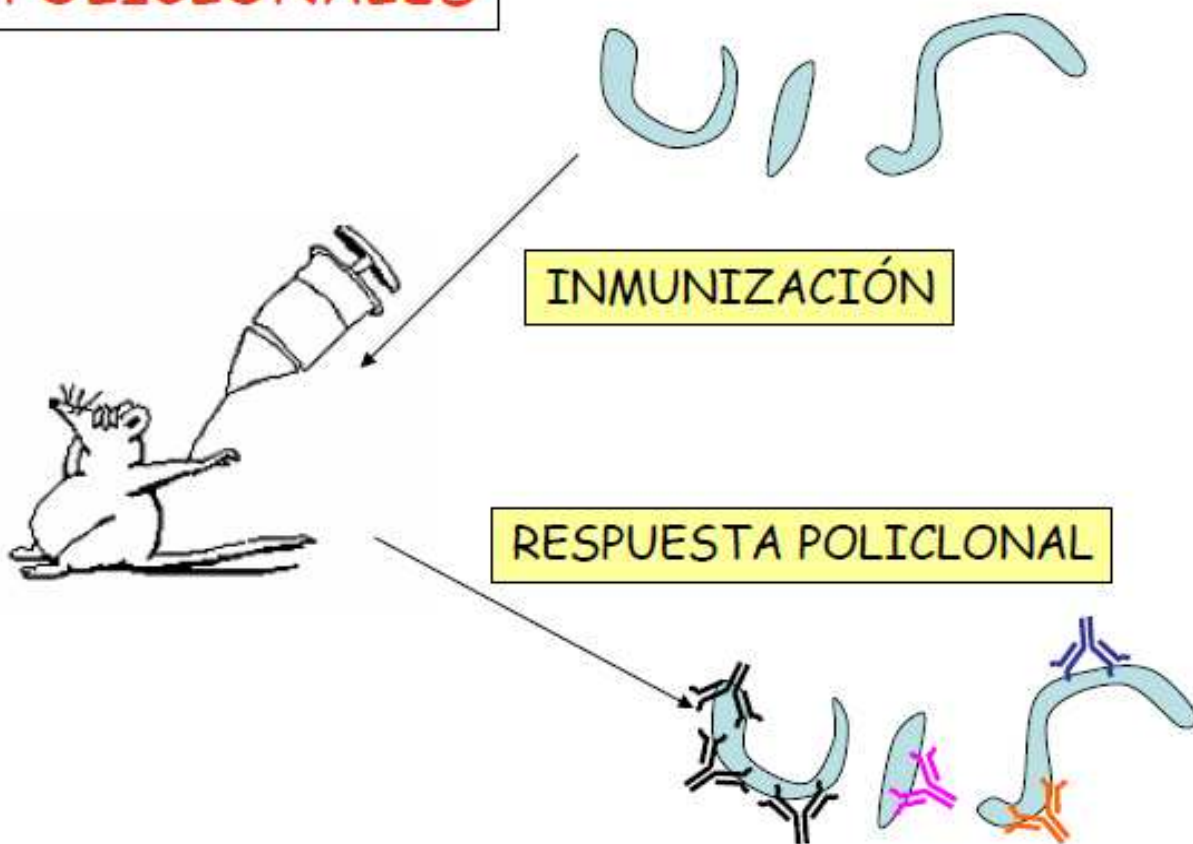
- No presenta exclusión alélica
- No se producen nuevas cadenas de Igs
- Mieloma no secretor



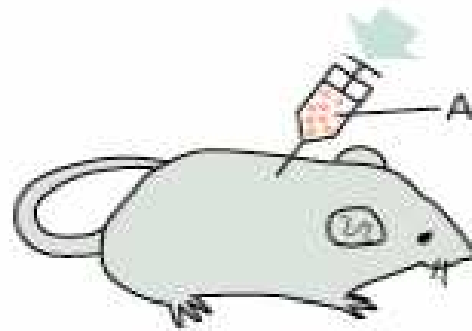


INTRODUCCIÓN A LOS ANTICUERPOS MONOCLONALES

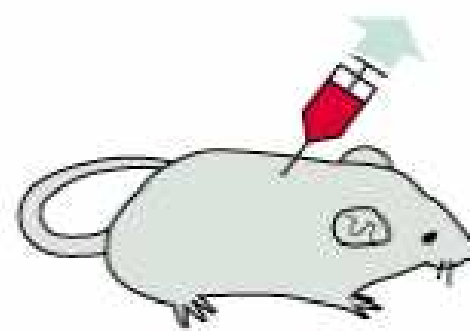
ANTICUERPOS POLICLONALES



Muchos anticuerpos
con capacidad de
desarrollar contactos
tanto de alta como de
baja afinidad

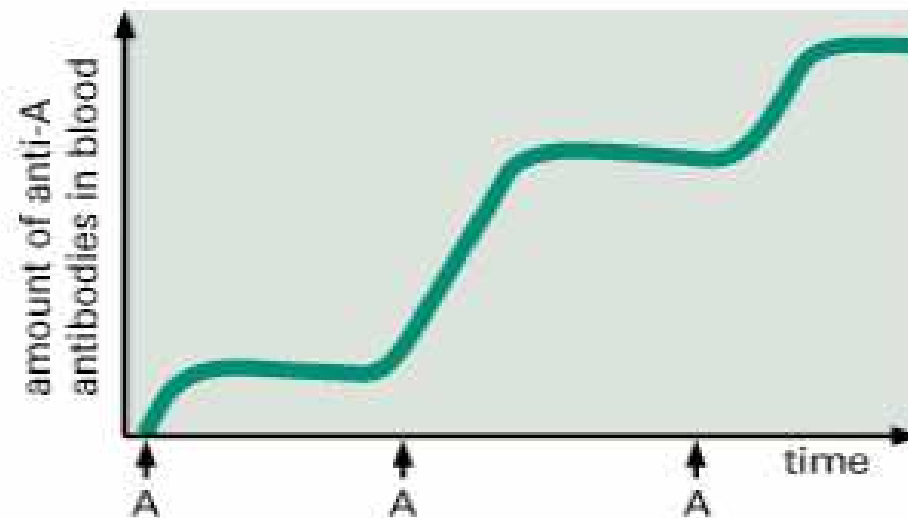


inject antigen A



take blood later

Repeated injections of the same antigen at intervals of several weeks stimulates specific B cells to secrete large amounts of anti-A antibodies into the bloodstream.



Because many different B cells are stimulated by antigen A, the blood will contain a variety of anti-A antibodies, each of which binds A in a slightly different way.

Anticuerpos policlonales:

**Son aquellos que proceden de
distintos clones de linfocitos
B estimulados**

PRODUCCIÓN DE ANTICUERPOS MONOCLONALES

Inmunización



Células productoras de anticuerpos

Células tumorales



Fusión



Hibridomas

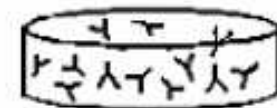
Selección de hibridomas para la producción de anticuerpos



Clonación del hibridoma productor de un anticuerpo

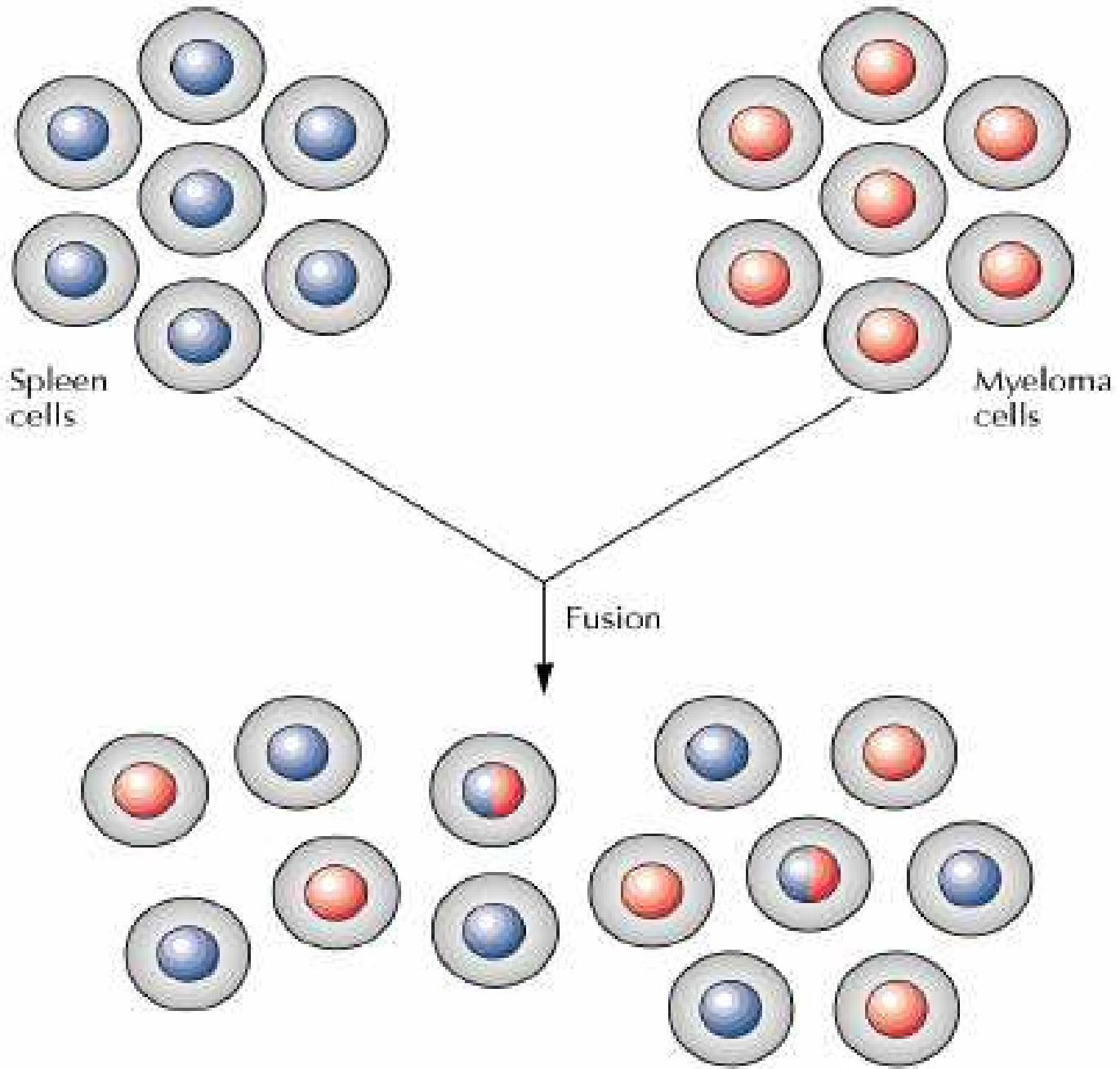


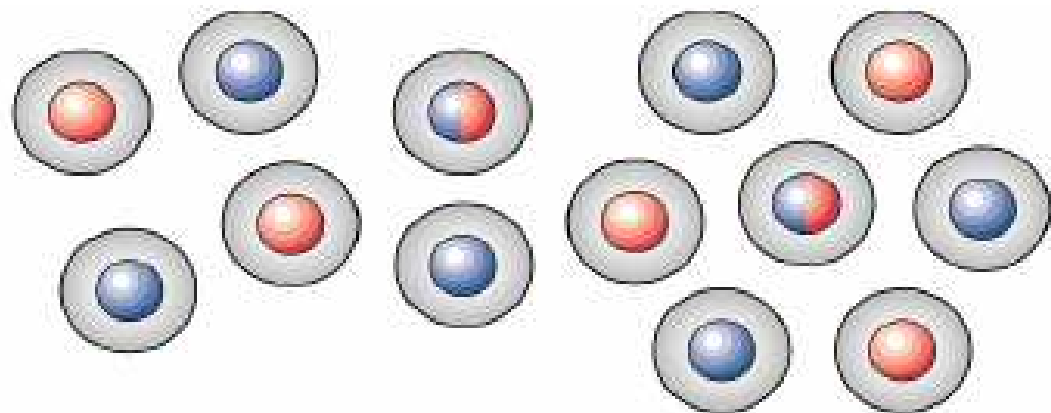
Anticuerpo monoclonal aislado



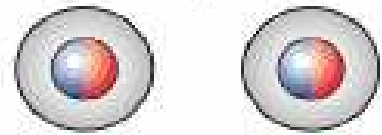
Anticuerpos monoclonales:

Son aquellos que derivan de un solo clon de linfocitos B y son específicos para un epítope determinado, constituyendo una población homogénea





Growth on HAT medium



Immunoassay

Positive response

Separate hybridoma clone

Separate hybridoma clones



Immunoassay

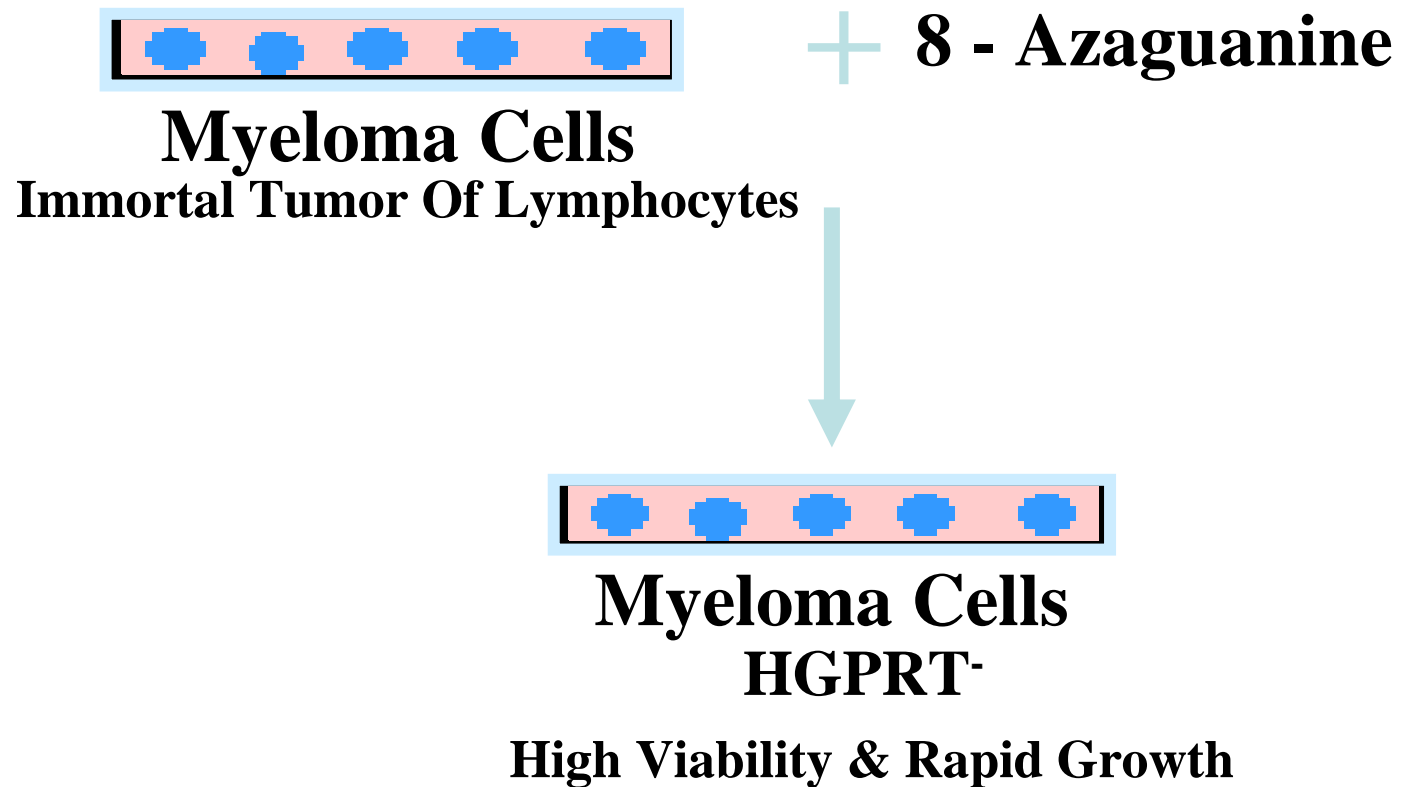
Positive

Negative

PRODUCTION OF MONOCLONAL ANTIBODY

HYBRIDOMA TECHNOLOGY

Preparation of Myeloma Cells



PRODUCTION OF MONOCLONAL ANTIBODY

HYBRIDOMA TECHNOLOGY

Immunization Of Mice & Selection Of Mouse Donor For Generation Of Hybridoma cells

**ANTIGEN (Intact cell/
Whole cell membrane/
micro-organisms) +
ADJUVANT
(emulsification)**



Ab titre reached in Serum



2.000-5.000 híbridos/ 10^8 esplenocitos

**Spleen removed
(source of cells)**

PRODUCTION OF MONOCLONAL ANTIBODY

HYBRIDOMA TECHNOLOGY

Screening Of Mice For Antibody Production

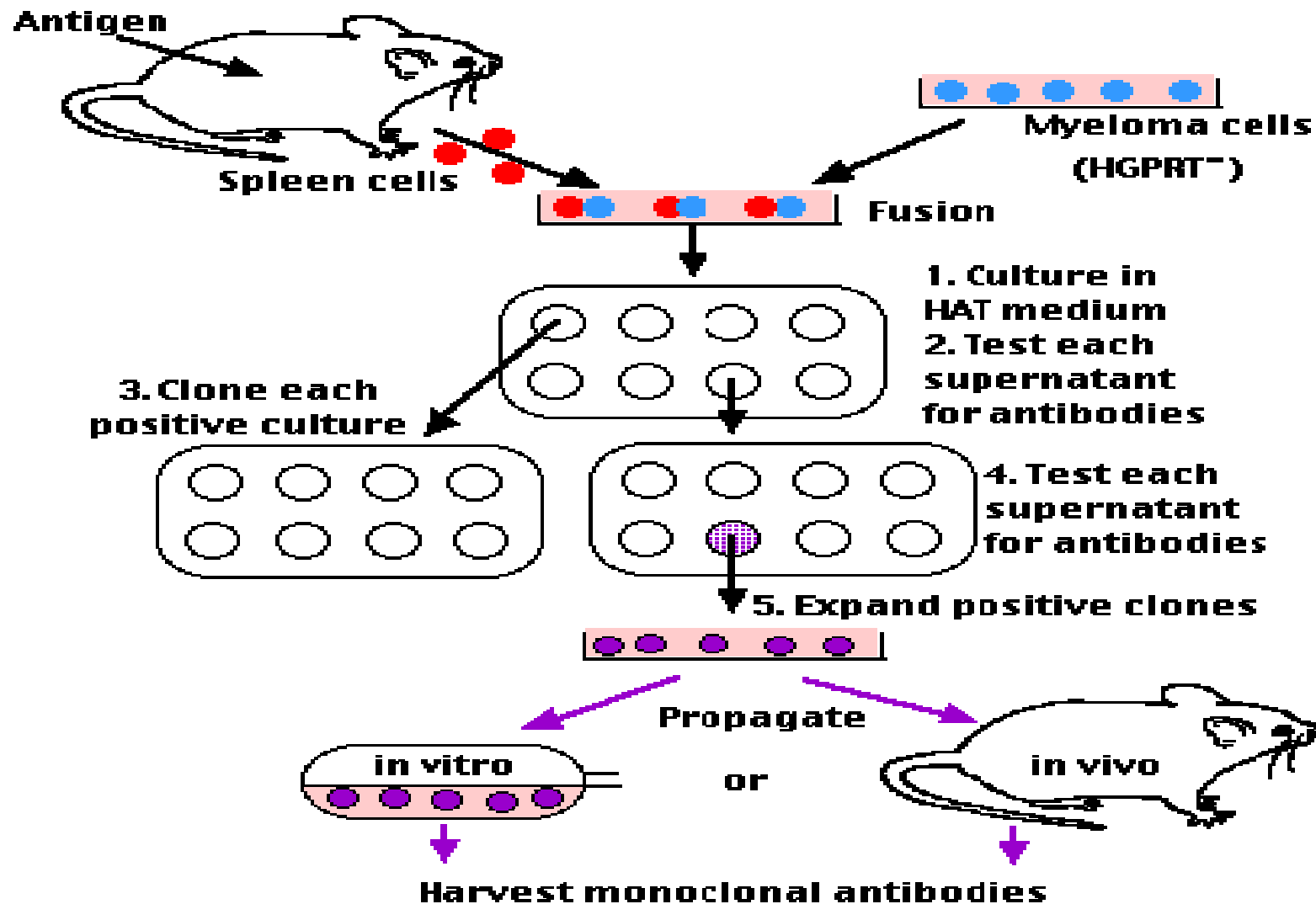
After several
weeks of
immunization



↓
Serum Antibody Titre Determined
(Technique: - ELISA / Flow cytometry)

PRODUCTION OF MONOCLONAL ANTIBODY

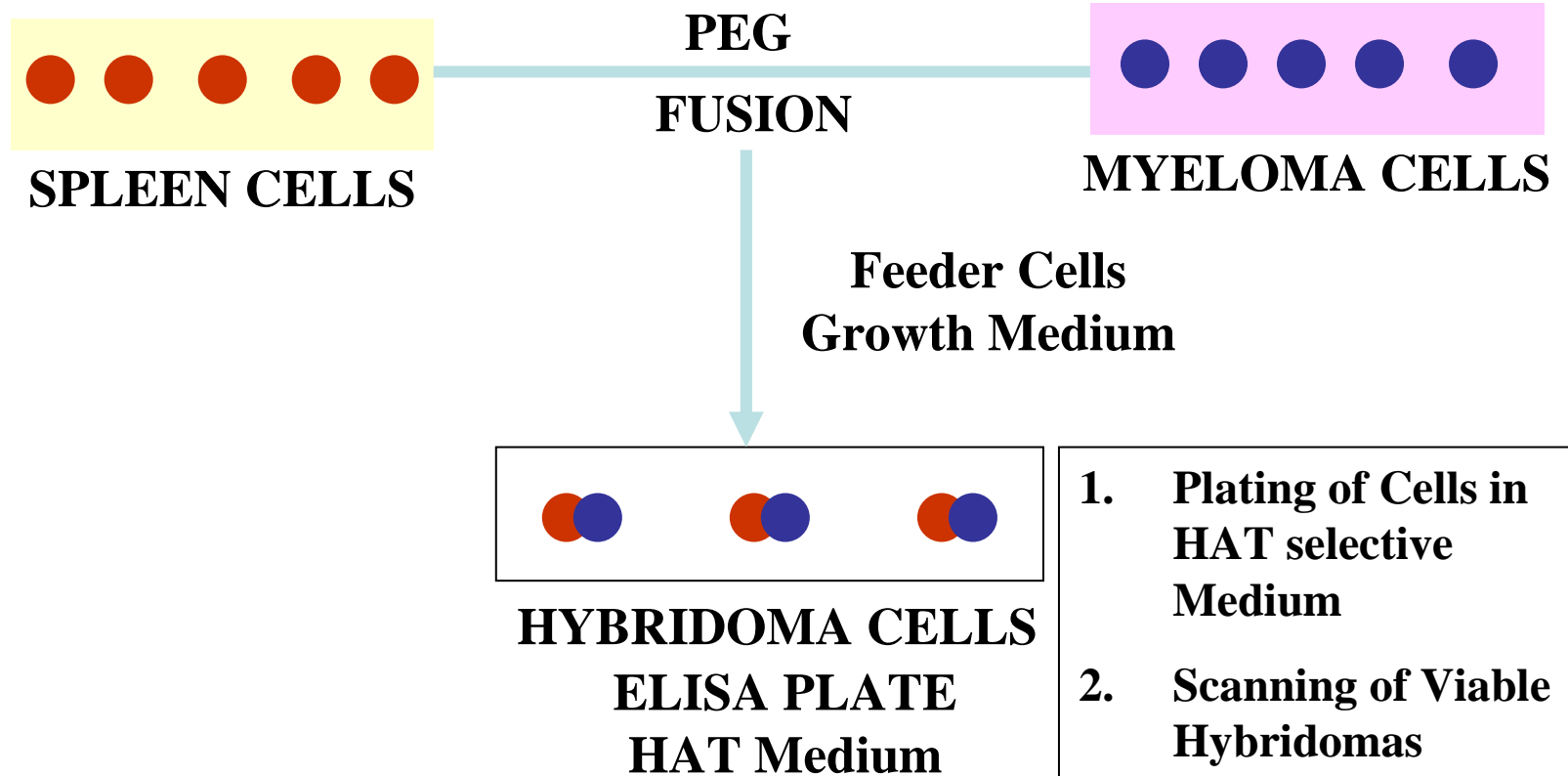
HYBRIDOMA TECHNOLOGY



PRODUCTION OF MONOCLONAL ANTIBODY

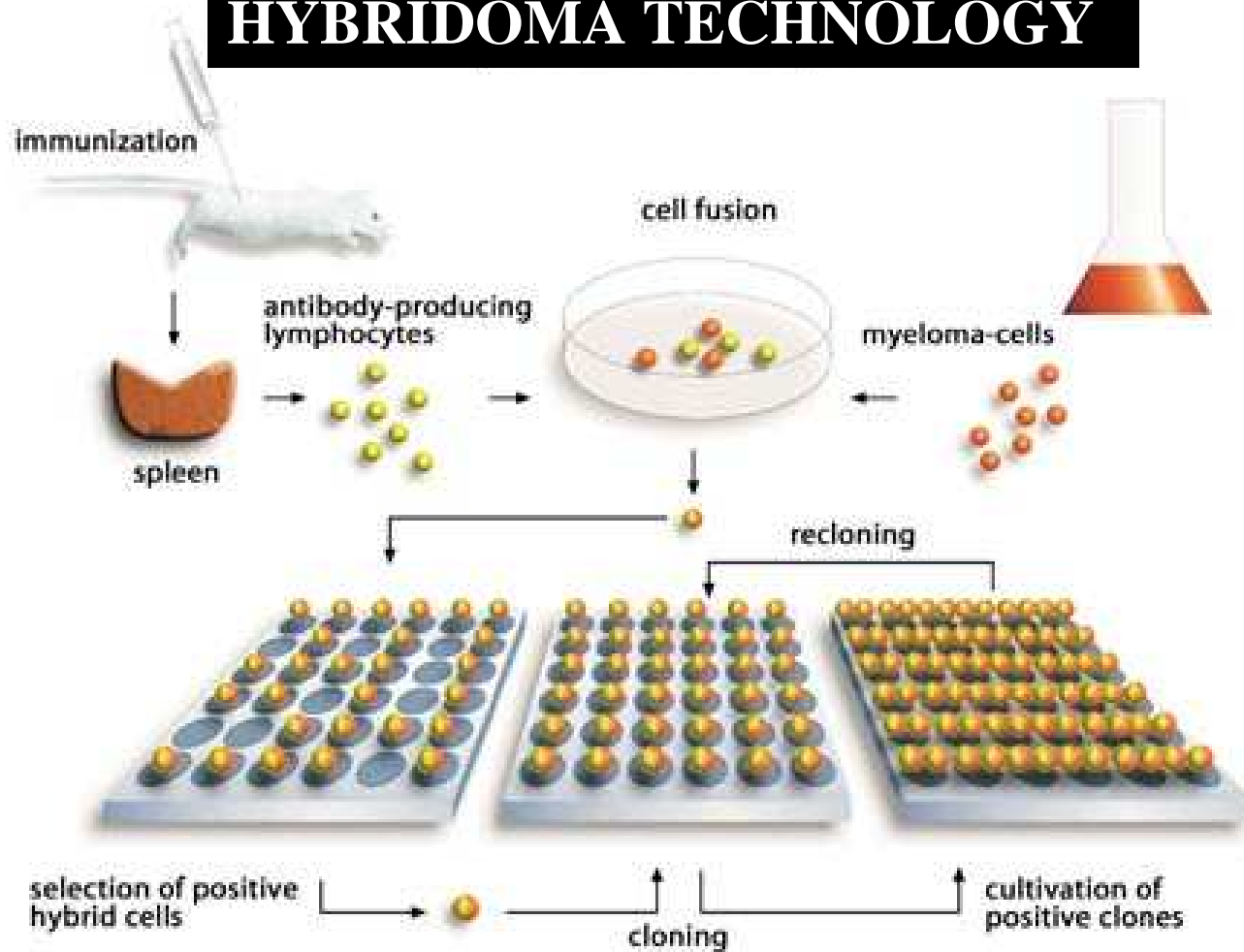
HYBRIDOMA TECHNOLOGY

Fusion of Myeloma Cells with Immune Spleen Cells & Selection of Hybridoma Cells

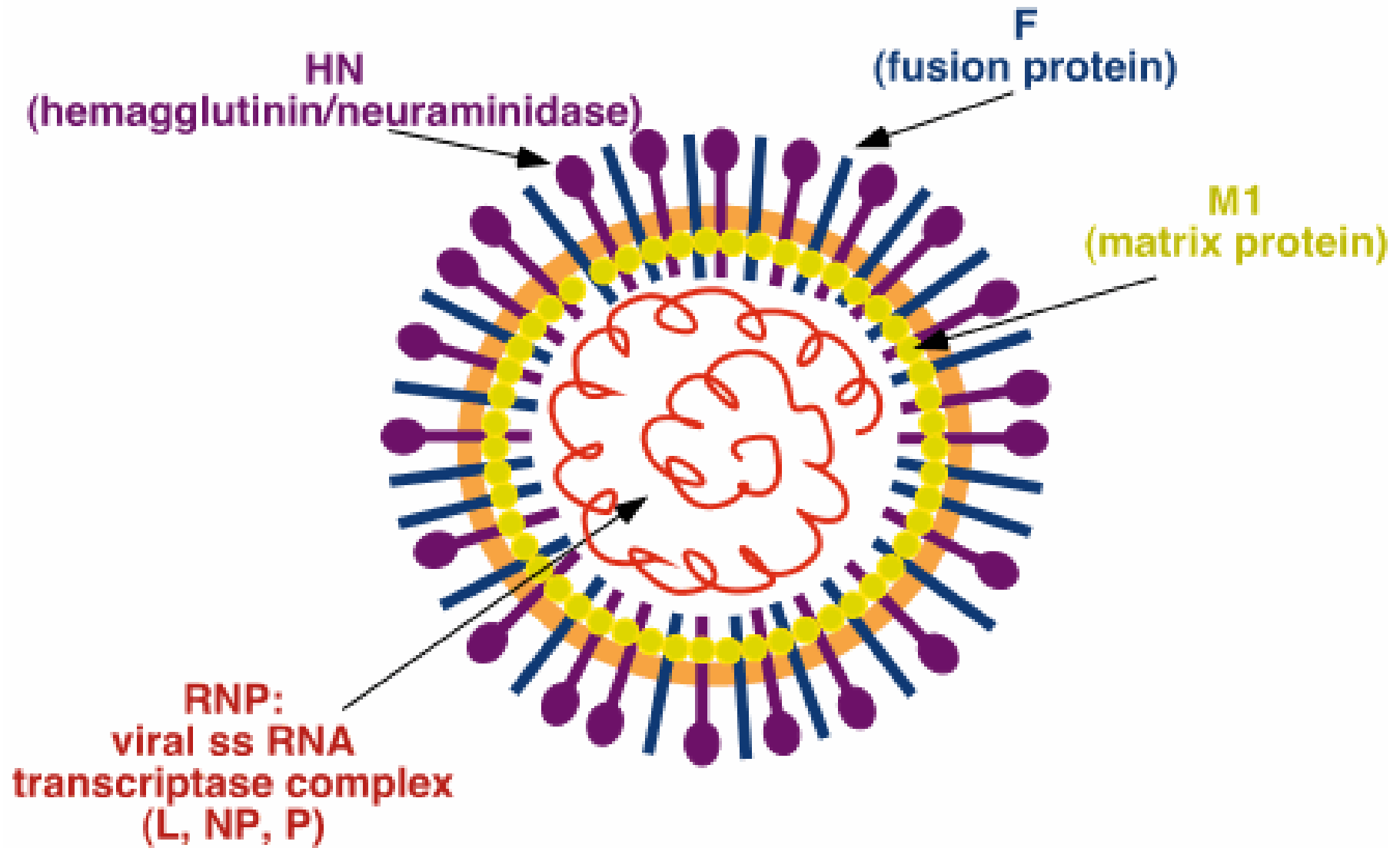


PRODUCTION OF MONOCLONAL ANTIBODY

HYBRIDOMA TECHNOLOGY



Sendai virus (*Paramyxoviridae*)



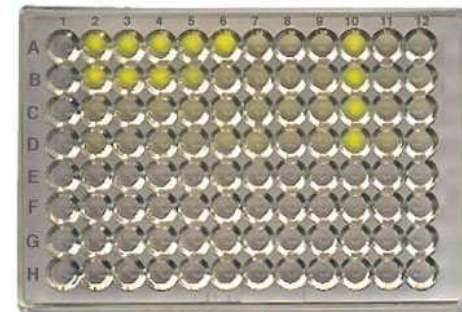
PRODUCTION OF MONOCLONAL ANTIBODY

HYBRIDOMA TECHNOLOGY

Cloning of Hybridoma Cell Lines by “Limiting Dilution” or Expansion

A. Clone Each Hybridoma

B. Test Each Supernatant for Antibodies



C. Expand Clones

Tissue
Culture
Method



0,01-0,5 mg/mL

Propagate

or

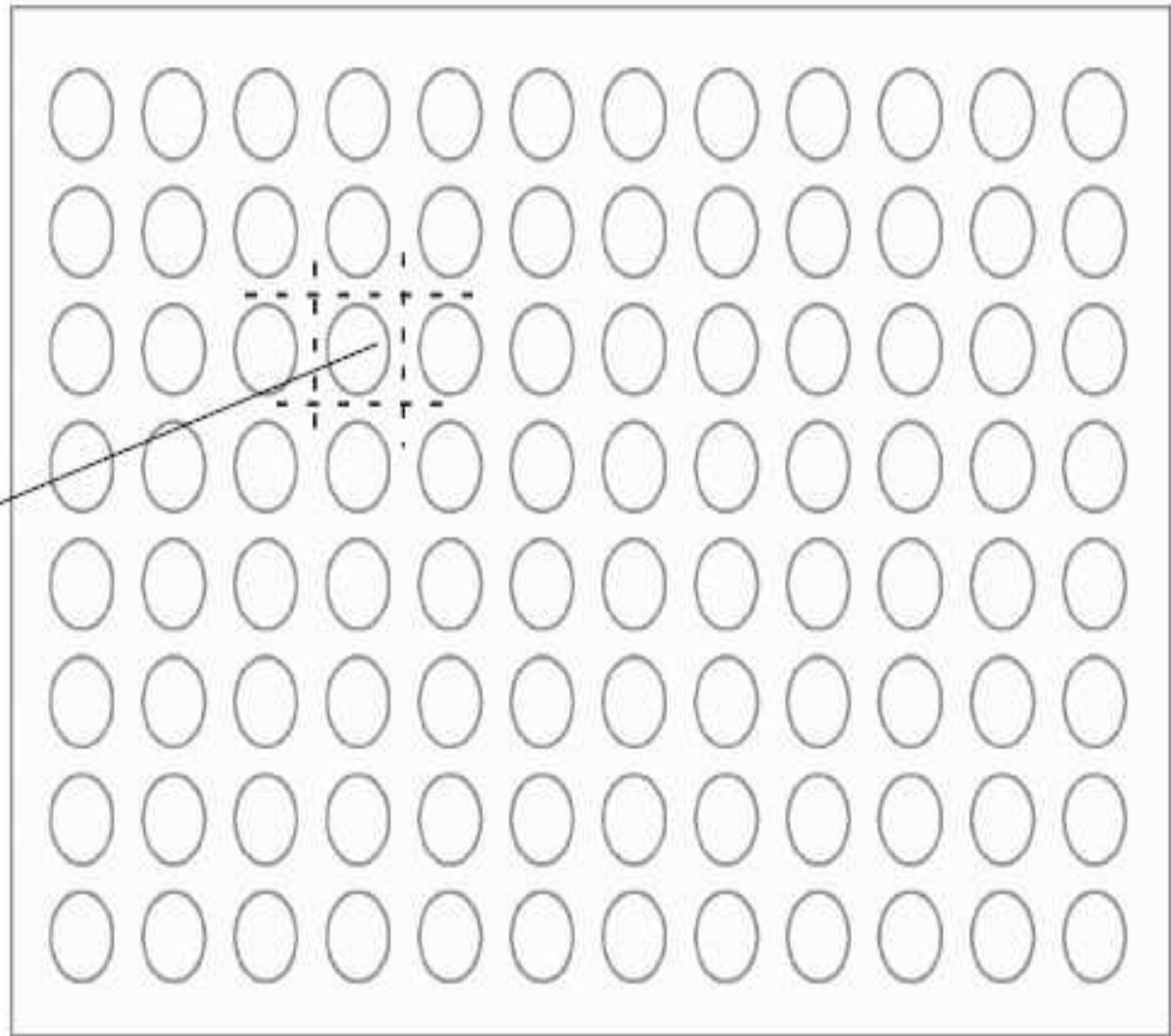


Mouse
Ascites
Method

1-15 mg/mL

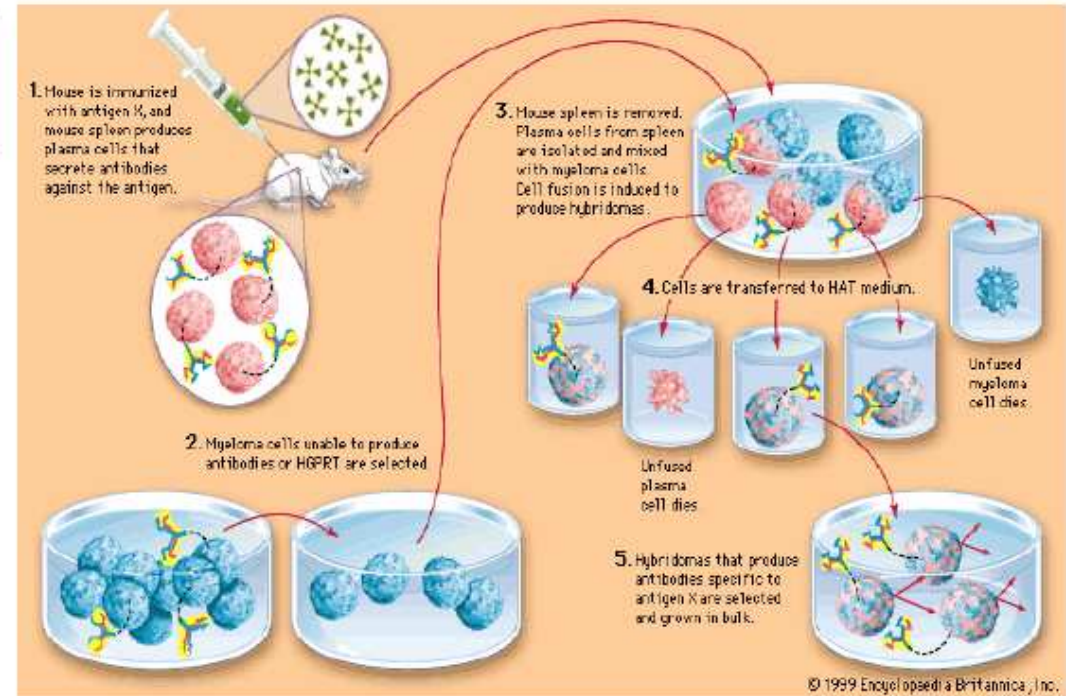
Harvest monoclonal antibodies

Each well contains
a "clonal culture.
Supernatant can be
subjected to
preliminary assay

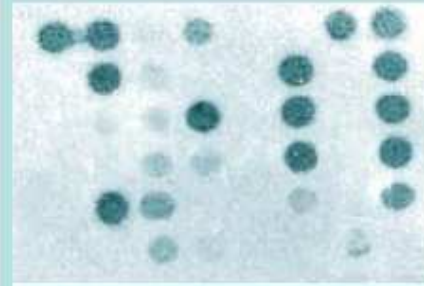


Obtención de Anticuerpos Monoclonales

1. Inmunización de animales contra el antígeno para el que se desea producir anticuerpos.
2. Fusión de los linfocitos esplénicos con células de mieloma formando hibridomas
3. Selección de aquellos hibridomas que sean productores de las inmunoglobulinas específicas deseadas
4. Clonación



Dot-blot



In vivo



In vitro



Purificación de AcMo

- Preparación de la muestra
- Purificación principal
- Purificación posterior

ANTICUERPOS POLICLONALES VS MONOCLONALES

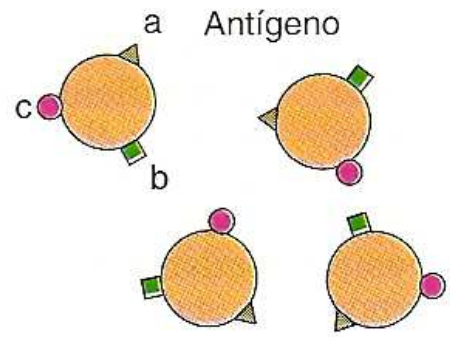
ANTICUERPOS POLICLONALES

- .- Generación rápida
- .- Heterogeneidad
- .- Estables (pH, concentración salina)
- .- Obtención limitada

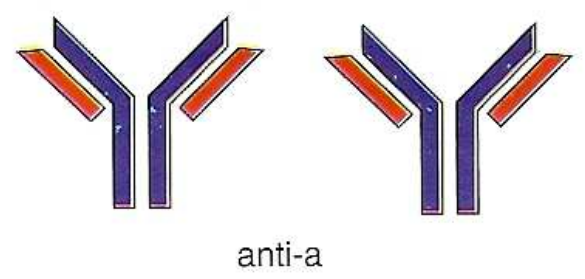
ANTICUERPOS MONOCLONALES

- .- Generación costosa
- .- Homogeneidad y consistencia
- .- Sensibles a cambios pH y concentración salina
- .- Obtención constante y renovable

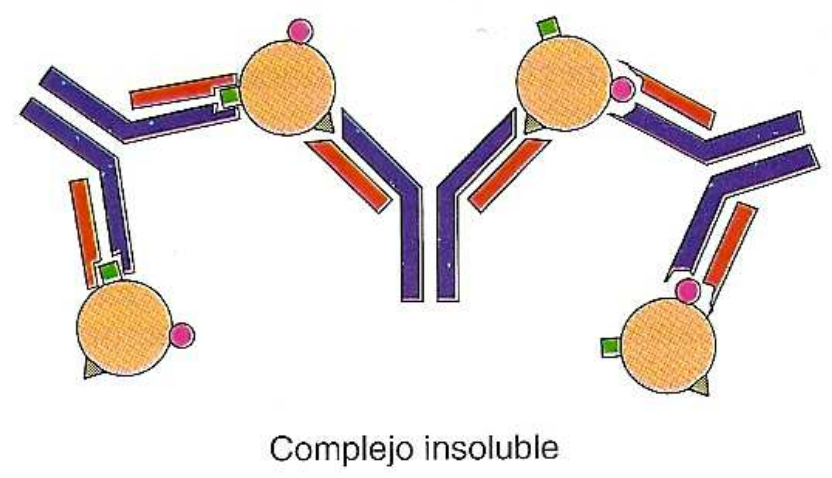
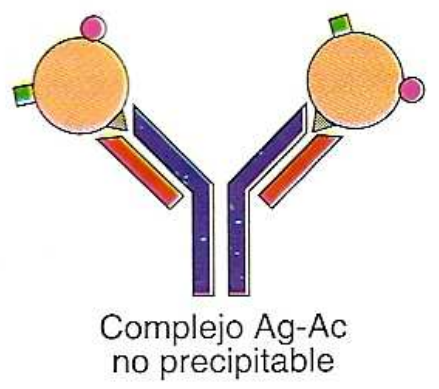
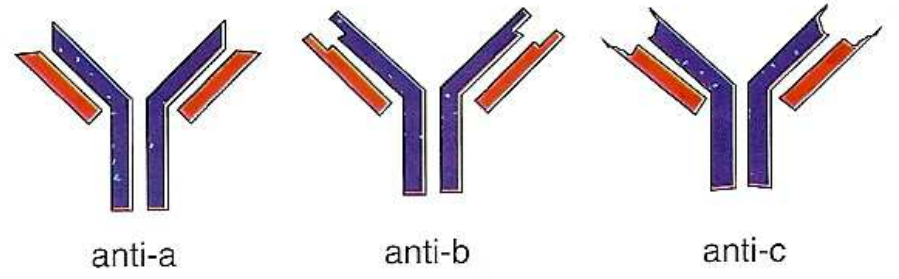
	Ac policlonales (suero)	Ac monoclonales
Epitopos que reconocen	Varios*	Unico
Especificidad	Varía entre animales y entre sangrías.	No varía. Alta especificidad.
Afinidad	Variable entre sangrías.	Fija
Rendimiento	Concentración media 1 mg/ml Volumen variable (según especie)	Bajo en cultivo de tejidos. Alto (hasta 20 mg/ml) en líquido ascítico
Costo relativo	Bajo	Alto



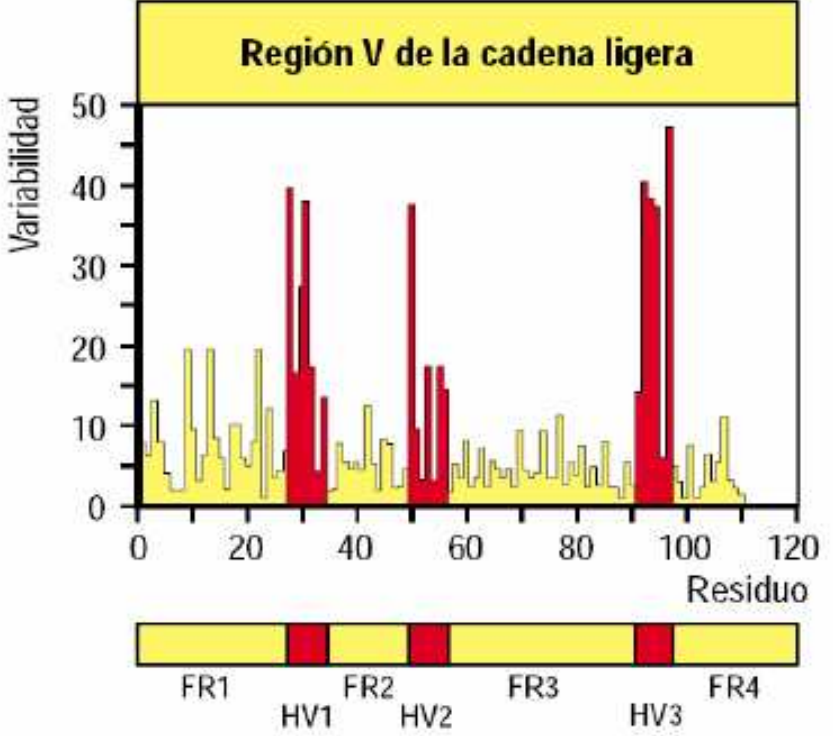
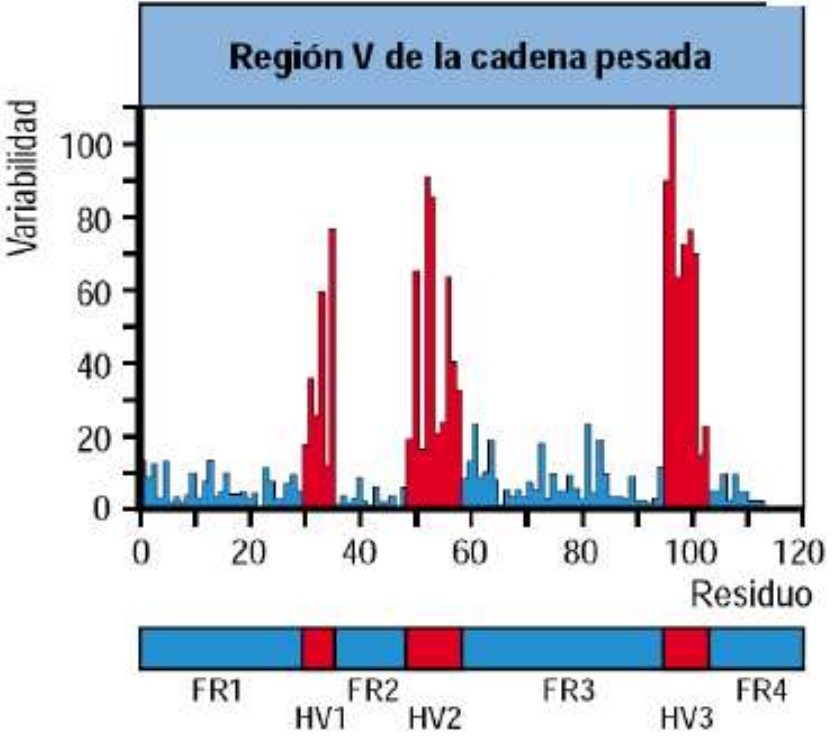
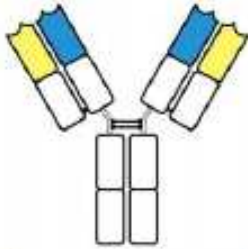
Anticuerpo monoclonal



Suero inmune



Estructura bioquímica de las Igs: Zona variable



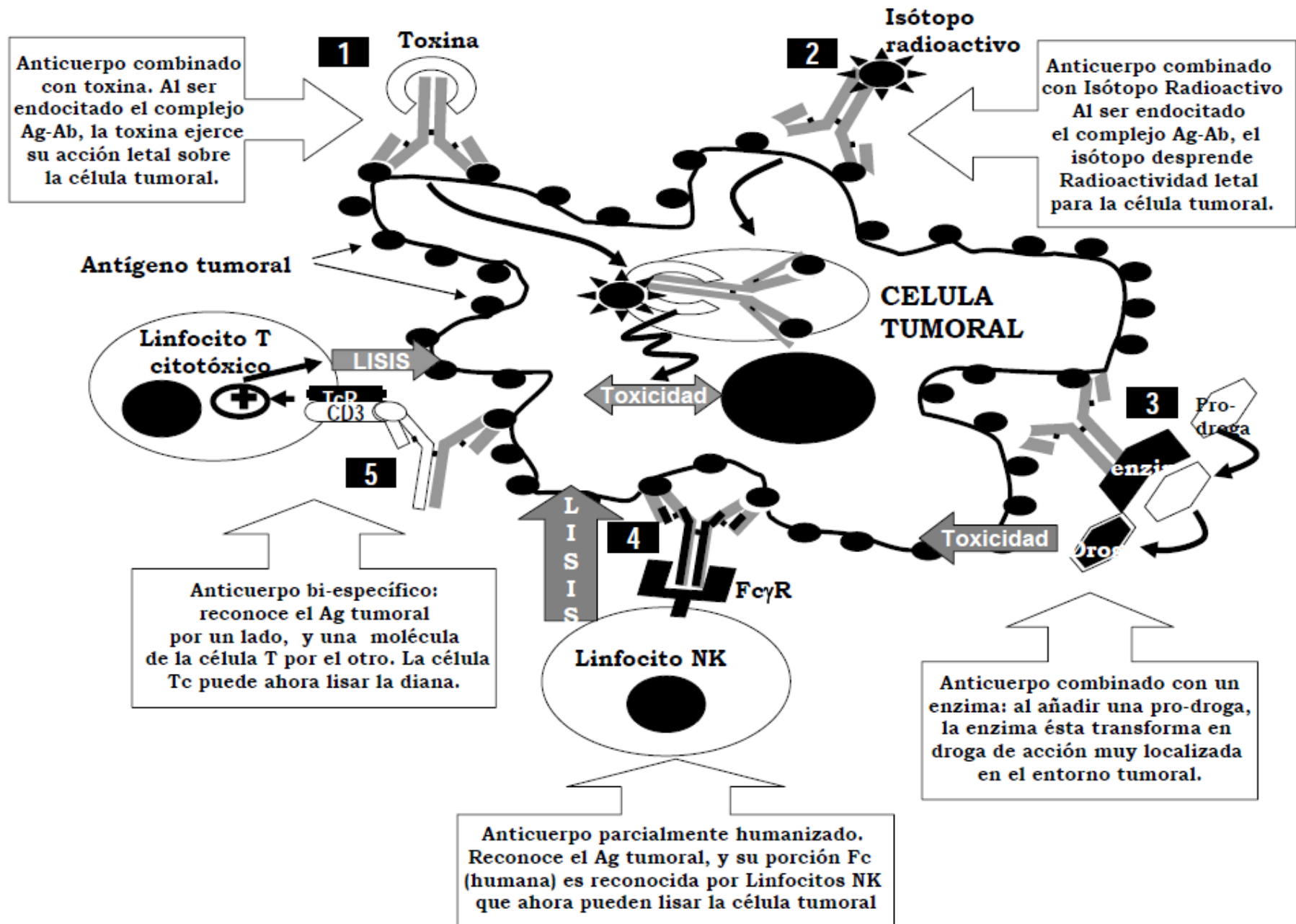
Usos de los Ac Monoclonales

- Han sustituido a los anticuerpos policlonales en ensayos de afinidad, sensibilidad, y precisión.
- **Investigación** (purificación y detección de antígenos)
- **Diagnóstico** in vitro (de embarazo, microorganismos patógenos, medición del nivel de ciertas drogas en sangre, estudios de histocompatibilidad, detección de antígenos tumorales) e in vivo (detección de antígenos tumorales).
- **Fines terapéuticos** (inmunotoxinas compuestas por Ac monoclonales específicos de antígenos tumorales unidos a una toxina letal).

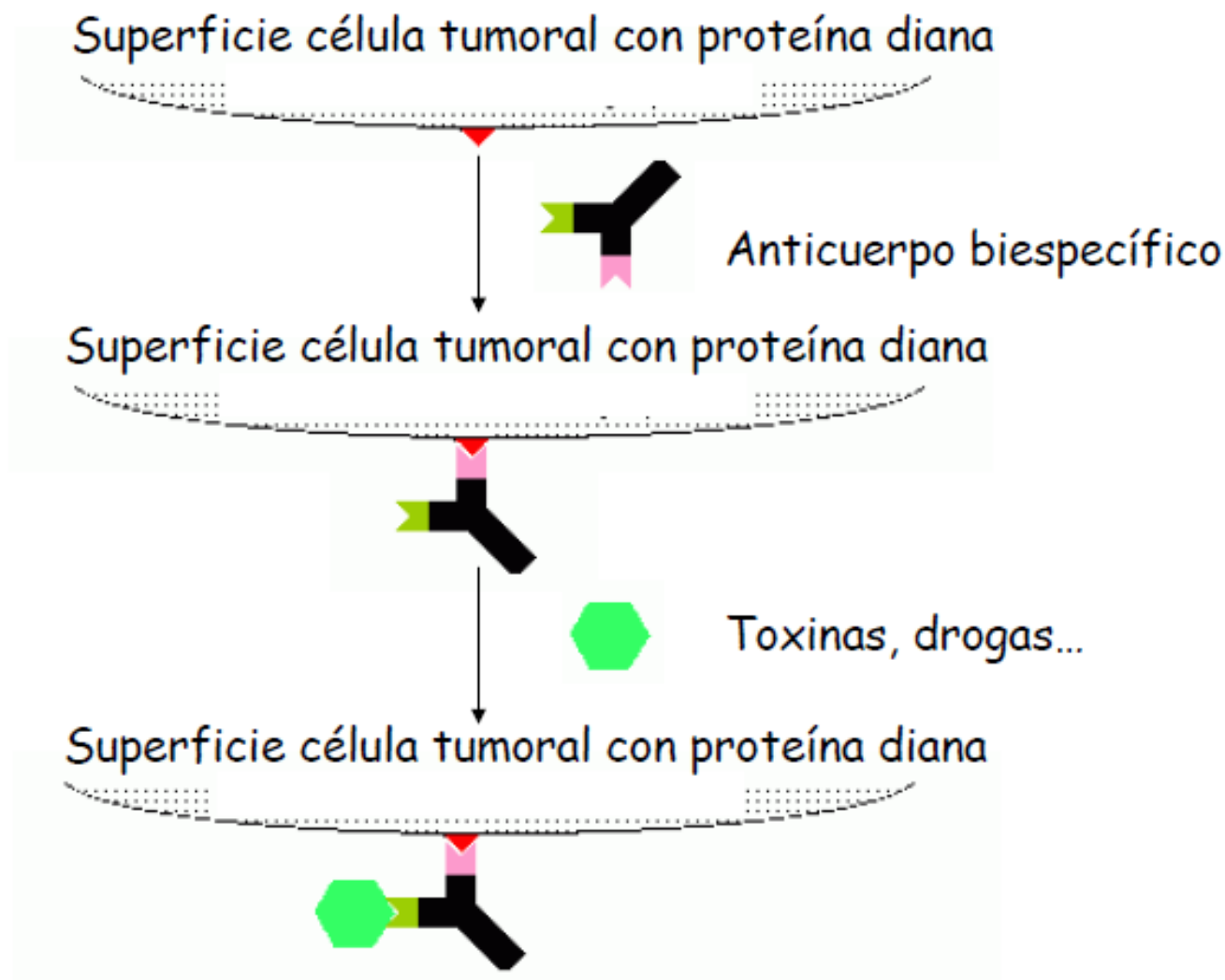
MECANISMOS DE ACCIÓN DE LOS mAb EN LA TERAPIA CONTRA EL CÁNCER

- A. Unión de los mAbs a **ag específicos** de células tumorales → **Apoptosis** o **Bloqueo de Factores de Crecimiento**.
- B. Unión a una **toxina, radioisotopo, citoquina o enzima** u otros conjugados activos → **Liberación** específica en célula tumoral. (acciones 1, 2 y 3 de la figura siguiente)
- C. Diseño de **ac biespecíficos** que se unan tanto al ag diana como a una célula efectora (acción 5 en la figura siguiente)
- D. Citotoxicidad mediada y dependiente de anticuerpos (**ADCC**):
 - **Reclutar** células citotóxicas, como **Linfocitos NK**.
 - **Lisis** de la célula (acción 4 en la figura siguiente).
- E. Citotoxicidad mediada por células y dependiente del complemento (CDC):
 - Se produce la unión a las células tumorales de **anticuerpos** fijadores de proteínas del sistema de complemento (formación del **MAC**).
 - **Lisis** de la célula.

Terapia anti-tumoral con Anticuerpos Monoclonales



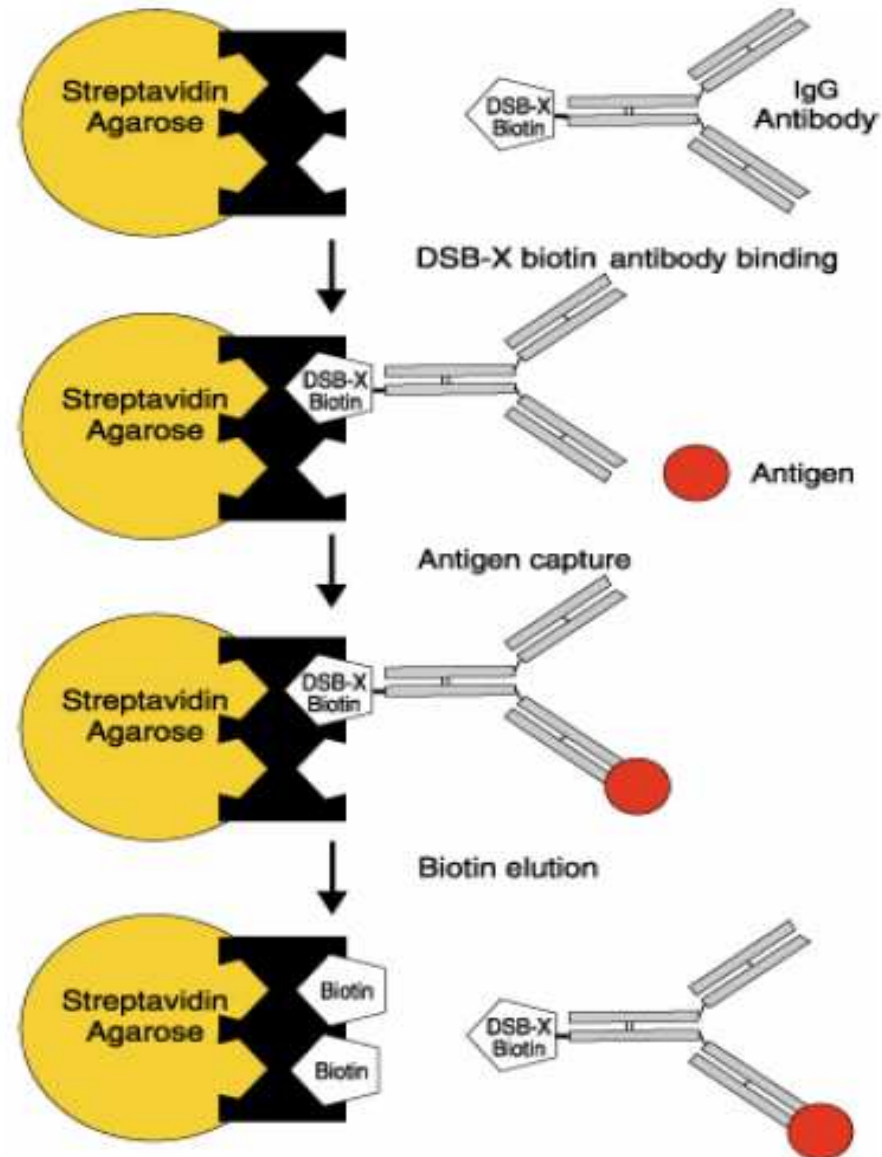
ANTICUERPOS TERAPEÚTICOS: ANTICUERPOS BIESPECÍFICOS



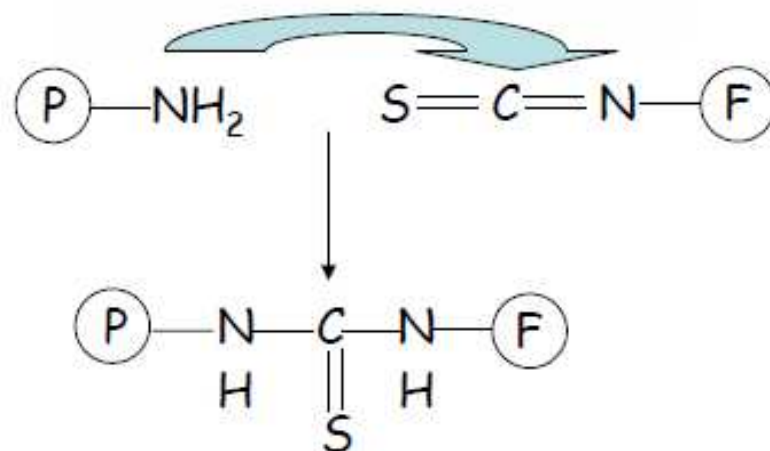
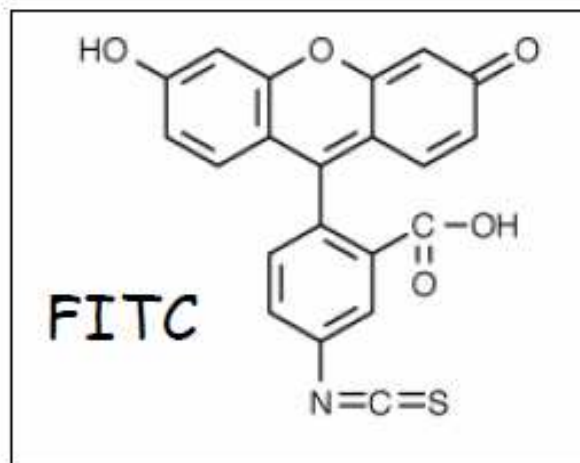
APLICACIONES ANTICUERPOS

Aplicaciones según contexto antigénico			
Propósito	Soluble	Cels.intactas/tejidos (vivo/preservado)	Organismo (in vivo)
Análisis (cualitativo/ cuantitativo)	Immunoblot (Western blot)	Análisis FACS	Immunoimaging (SPECT/PET)
	Inmunoprecipitación		
	Sandwich ELISA	Inmunofluorescencia	
	ELISPOT		
	Proteómica/micro- array anticuerpos		Inmunohistoquímica
Purificación/enriquec.	Cristalografía (X-ray)		
	Purificación inmunofinidad	FACS y MACS	
Mediación y/o modulación	Catálisis-Abzymes	Actividad neutraliz.	Actividad neutralizante
		Activa señalización	Elimina tipos celulares para alterar fenotipo
		Proteómica/intrabod.	Immunoterapia

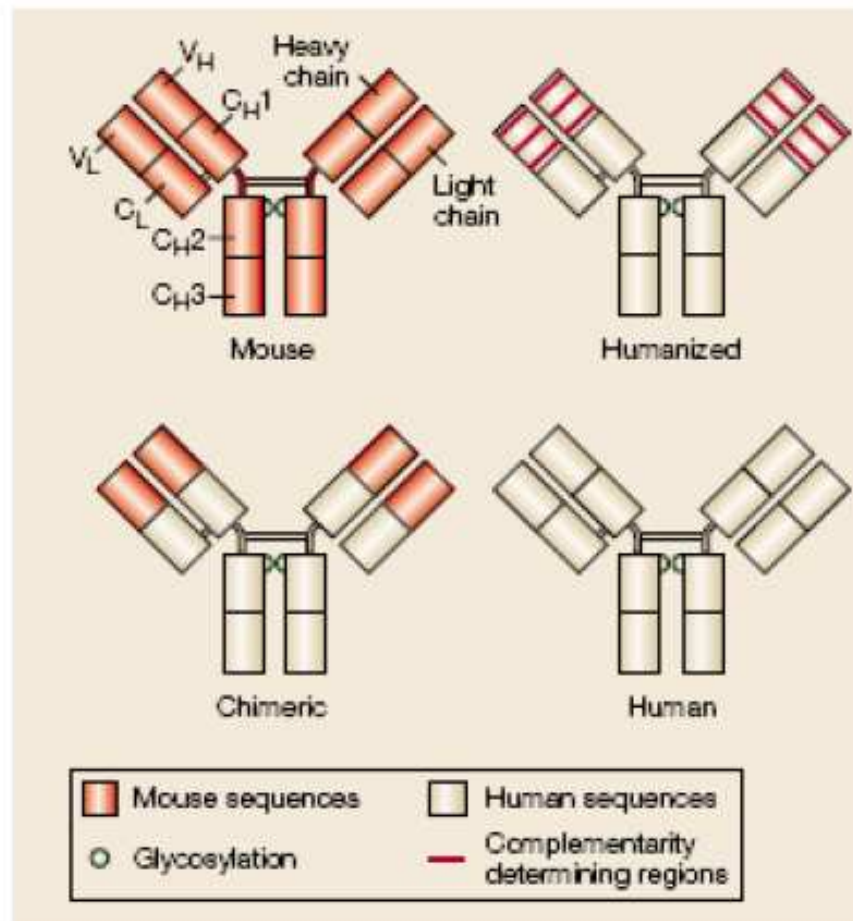
CROMATOGRAFÍA DE AFINIDAD

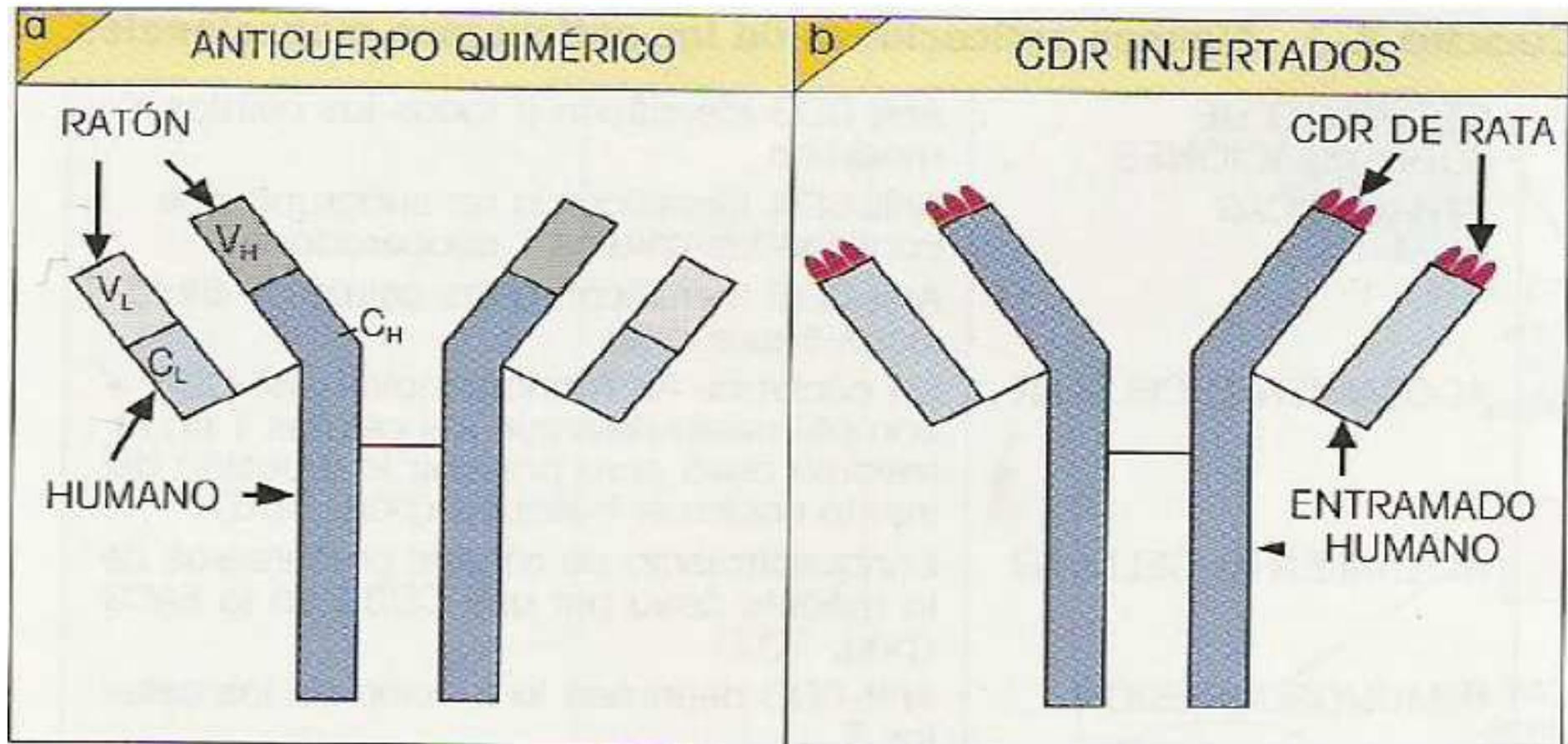


INMUNOFUORESCENCIA: CONJUGACIÓN DE ANTICUERPOS A FLUOROCROMOS



ANTICUERPOS TERAPEÚTICOS: ANTICUERPOS QUIMÉRICOS Y HUMANIZADOS





Anticuerpos Quiméricos

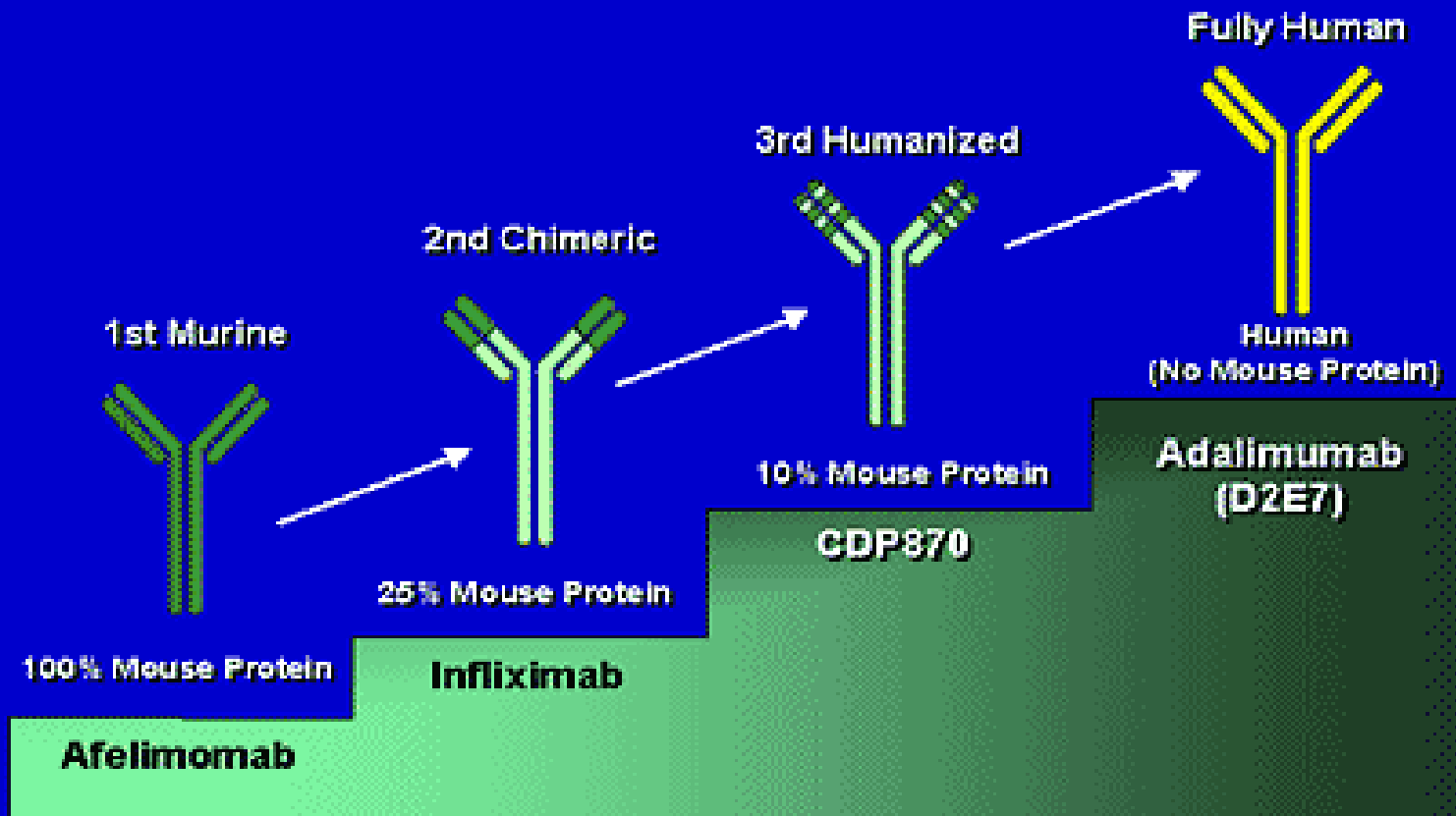
- Por ingeniería genética se crearon anticuerpos quiméricos, que incorporan una parte humana y otra animal.
- La parte animal es hipervariable (30%) permite reconocer el antígeno.
- La parte humana (70%) permite que el sist. Inmunológico añada efectividad a su acción.
- Ingeniería genética más sencilla

Anticuerpos humanizados

- Tienen 90% de material humano, lo que reduce el rechazo del sistema inmunológico.
- En el paratopo- sitio de combinación con el antígeno- hay regiones CDR responsables de unión con el antígeno (animales) y otras que sólo sirven de soporte estructural (FR), estas se obtienen de un anticuerpo humano.
- Ingeniería genética muy laboriosa: insertar la secuencia de los CDR animal en el resto de secuencia humana.

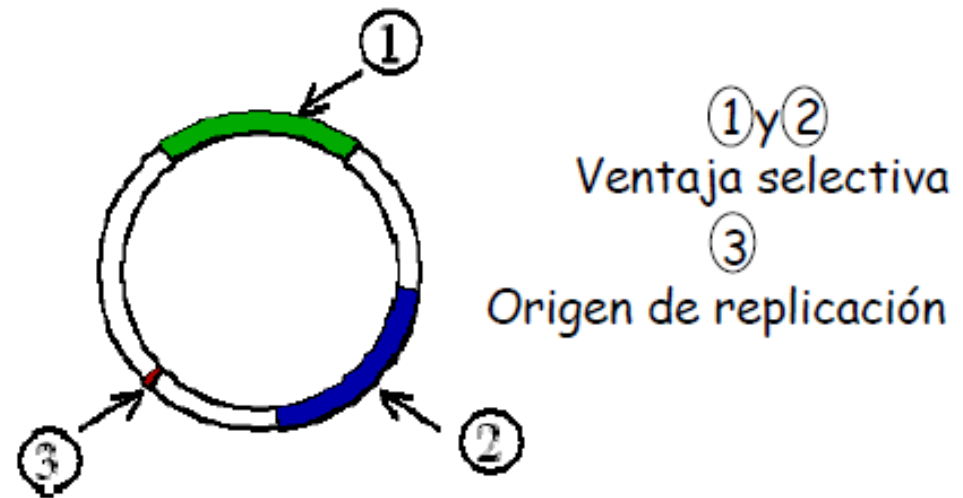
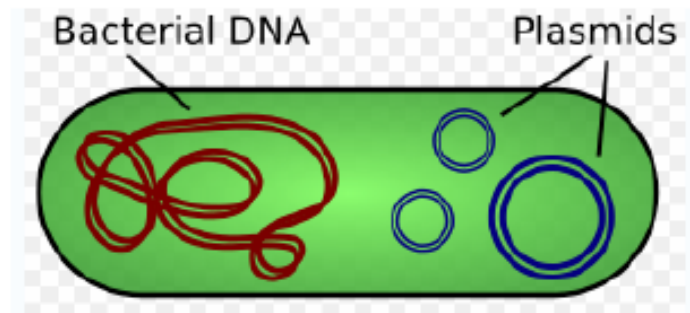
EVOLUTION OF MONOCLONAL ANTIBODY

Generations of TNF Antibodies



PRODUCCIÓN DE PROTEINAS RECOMBINANTES

Plásmidos



1) Clonaje del gen de la proteína deseada en el plásmido



Company Name	Name of Product⁽¹⁾	Indications	Date of FDA Approval	Antibody Type⁽²⁾
Ortho Biotech	Orthoclone-OKT®	Organ Transplant Rejection	1986	M
J&J/Eli Lilly	ReoPro®	Acute Cardiac Conditions	1994	C
BiogenIdec/Genentech/Roche	Rituxan®	Non-Hodgkin's Lymphoma	1997	C
BiogenIdec	Zevalin™	Non-Hodgkin's Lymphoma	2002	M
PDLI	Zenapax®	Acute Transplant Rejection	1997	H
MedImmune/Abbott	Synagis®	Viral Respiratory Disease	1998	H
Genentech/Roche	Herceptin®	Breast Cancer	1998	H
	Avastin®	Colorectal Cancer	2004	H
J & J	Remicade®	Crohn's, Rheumatoid Arthritis	1998	C
Novartis	Simulect®	Acute Transplant Rejection	1998	C
Wyeth	Mylotarg™	Acute Myleoid Leukemia	2000	H
Schering /ILEX Oncology	Campath®	Chronic Lymphocytic Leukemia	2001	H
Abbott/CAT	Humira™	Rheumatoid Arthritis	2002	PD
Novartis/Genentech/Tanox	Xolair®	Asthma	2003	H
Genentech/Xoma	Raptiva™	Psoriasis	2003	H
Corixa/GlaxoSmithKline	Bexxar®	Non-Hodgkin's Lymphoma	2003	M
BMS/ImClone Systems	Erbix™	Colorectal Cancer	2004	C

- **OKT3-Muromonab 1992:** Prevención del rechazo en los trasplantes de riñón.
- **Abciximab (*Reopro*) 1997:** Actúa inhibiendo la agregación plaquetaria. Anti IIb-IIIa. **Prevención en pacientes de alto riesgo de trombosis coronaria aguda** que sean sometidos a angioplastia coronaria transluminal percutánea.
- **Rituximab (*Mathera*) 1999:** Específico para los receptores de superficie CD20 de los linfocitos B humanos. Está indicado en el **tratamiento de linfoma folicular de células B** que hayan recaído o sean refractarios a otros tratamientos.
- **Trastuzumab (*Herceptin*) 2000:** Un anticuerpo monoclonal IgG humanizado dirigido contra el receptor HER2, presente en las células tumorales. Ha sido evaluado en clínica en ensayos para el tratamiento de mujeres con **cáncer de mama metastáticos avanzado con sobreexpresión de HER2.**

- **Infliximab (*Remicade*) 2000:** Se trata de un anticuerpo monoclonal quimérico capaz de unirse de forma selectiva al factor de necrosis tumoral de tipo alfa (TNF- α), inhibiendo sus efectos biológicos. **Enfermedad de Crohn y Artritis reumatoide.**
- **Palivizumab (*Synagis*) 2000:** Es un anticuerpo monoclonal IgG1 humanizado, se emplea en la **profilaxis de la infección por virus respiratorios sincitiales.**
- **Basiliximab (*Simulect*) 2000:** Es un anticuerpo monoclonal de tipo quimérico anti CD-25. **Tratamiento preventivo del rechazo agudo** en pacientes sometidos a **trasplante de riñón.**
- **Daclizumab (*Zenepax*) 2000:** Es un anticuerpo monoclonal de tipo quimérico anti CD-25. **Tratamiento preventivo del rechazo agudo** en pacientes sometidos a **trasplante de riñón.**

Nombre del compuesto	Nombre comercial	Aplicaciones	Productor	Fecha de aprobación por la FDA
<u>Nofetumomab</u>	Verluma	Fragmento Fab del anticuerpo monoclonal de ratón NR-LU-10 de la subclase IgG2b, específico contra una glicoproteína antigénica de 40 kd expresada en la superficie de numerosos tumores, entre ellos de pulmón (de células pequeñas), colon, seno, ovario, páncreas, riñón y próstata. Unido a Tc 99m. (11, 17) Agente de detección por imágenes en pacientes con biopsia confirmada de cáncer de pulmón de células pequeñas en estadio avanzado, sin tratamiento.	<u>Boehringer Ingelheim Pharma KG (formerly Dr. Karl Thomae GmbH)</u>	20 de agosto de 1996
<u>Imciromab Pentetate</u>	Myoscint	Fragmento Fab de un AcM de ratón unido a indio 111 que se une a la miosina cardiaca humana (18) Agente de visualización cardiaca para la detección de necrosis miocárdica	Centocor B.V.	3 de julio de 1996
Arcitumomab	CEA-Scan	Es un fragmento de un AcM de ratón unido a tecnecio 99m. Reconoce el antígeno carcinoembrionario (17) Marcador de imagen usado en la detección de carcinoma colorrectal	Immunomedics, Inc.	28 de junio de 1996
<u>Capromab Pendetide</u>	ProstaScint	AcM marcado con indio 111 usado en la detección del carcinoma de próstata (19)	Cytogen Corp.	28 de octubre de 1996
<u>Abciximab</u>	ReoPro	AcM quimérico específico frente al receptor de la glucoproteína IIb/IIIa localizado en la superficie de las plaquetas humanas. Actúa inhibiendo la agregación plaquetaria, evitando la unión del fibrinógeno, del factor von Willebrand y de otras moléculas, al receptor. Se usa específicamente para la prevención en pacientes de alto riesgo de trombosis coronaria aguda que sean sometidos a angioplastia coronaria transluminal percutánea.	Centocor B.V.	5 de noviembre de 1997
<u>Daclizumab</u>	Zenapax	AcM IgG1 humanizado producido con la tecnología del ADN recombinante que se une a la subunidad alfa del receptor de alta afinidad para la IL2 humana expresado en la superficie de los linfocitos activados (20). Se caracteriza por una excelente tolerancia y su eficacia es equiparable a la del basiliximab (21). Profilaxis de rechazo agudo de aloinjerto renal.	Hoffman-La Roche Inc.	12 de octubre de 1997 Fecha de aprobación de comercialización por la EMEA: 26 de febrero de 1999

Nombre del compuesto	Nombre comercial	Aplicaciones	Productor	Fecha de aprobación por la FDA
Rituximab	Rituxan	<p>AcM específico para los receptores de superficie CD20 de los linfocitos B humanos que producen la lisis de las células tumorales en presencia del complemento humano. Está indicado en el tratamiento de linfomas no Hodgkin reincidentes o refractarios de bajo grado folicular grado III – IV de células B (22).</p> <p>Los receptores CD20 están presentes en el 90% de los linfomas no Hodgkin de linfocitos B y actúan como receptores moleculares del antígeno Bp35, una proteína fosforilada responsable de la restricción de la diferenciación de los linfocitos B que es expresada durante las fases más precoces.</p>	Genentech Inc.	<p>26 de noviembre de 1997</p> <p>Fecha de aprobación de comercialización por la EMEA: 2 de junio de 1998</p>
Basiliximab	Simulect	<p>AcM quimérico que se une selectivamente a la cadena alfa (α) del receptor de interleucina 2 (IL-2), denominado receptor CD25. Este efecto se produce disminuyendo sólo en forma mínima el número de linfocitos T circulantes, lo que se traduce en una escasa afectación de los elementos estructurales del sistema inmunológico.</p> <p>La activación de linfocitos T por la interleucina 2 constituye una vía de importancia crítica en la respuesta inmunocelular; intensamente implicada en los procesos de rechazo agudo de injertos. Se utiliza en asociación (ciclosporina/corticosteroides) como tratamiento preventivo del rechazo agudo de trasplante de riñón. Moderadamente eficaz en la reducción de las reacciones de rechazo durante los primeros seis meses. Presenta otros aspectos interesantes, como son la facilidad del tratamiento (sólo se requieren dos dosis, separadas cuatro días entre sí) y la excelente tolerabilidad del medicamento.</p>	Novartis Pharmaceutical Corporation	<p>5 de diciembre de 1998</p> <p>Fecha de aprobación de comercialización por la EMEA: 9 de octubre de 1998</p>
Palivizumab	Synagis	<p>Es un anticuerpo monoclonal IgG1 humanizado, dirigido a un epítipo en el espacio antigénico A de la proteína de fusión (F) del virus sincitial respiratorio (VRS). Este anticuerpo monoclonal humano tiene una actividad inhibitoria de la fusión y es un potente neutralizante frente al subtipo A y cepas B del VRS (23).</p> <p>La profilaxis con palivizumab produce una reducción global del 55% de las hospitalizaciones asociadas al VRS, así como un 27% en las hospitalizaciones debidas a cualquier causa respiratoria, aunque no se registran diferencias en cuanto a la mortalidad de los pacientes.</p>	MedImmune, Inc.	<p>19 de junio de 1998</p> <p>Fecha de aprobación de comercialización por la EMEA: 13 de agosto de 1999</p>

Mieloma Múltiple

Alteraciones relacionadas a las células plasmáticas

A. Mieloma múltiple	Médula ósea
B. Macroglobulinemia de Waldenström	
A. Plasmocitoma óseo aislado	Tejidos
B. Plasmocitoma extramedular	
A. Gamopatía monoclonal benigna	Gamopatías
B. Gamopatía monoclonal de significado desconocido	
• Leucemia de células plasmáticas	S.P.

Mieloma múltiple

Definición

- Es una neoplasia monoclonal maligna de linfocitos B, que puede diferenciarse completamente, hasta células plasmáticas y que proliferan en la médula ósea
-

Incidencia

- 1-2 pacientes c/100.000 habitantes por año.
-

Epidemiología

- Es rara por debajo de los 40 años
 - La edad media del diagnóstico es de 62 años
-

Cuadro clínico inicial

	%
Dolor óseo *	65-70
Síndrome anémico	30-40
Perdida de peso	25-30
Infección	10-15
Esplenomegalia	3-6
Fiebre	2-4

* El dolor óseo es signo cardinal

Las fracturas patológicas también son comunes

Pruebas útiles en el diagnóstico de Mieloma Múltiple.

1. Aspirado de médula ósea.
2. Electroforesis de proteínas séricas.
3. Determinación de inmunoglobulinas y proteína de Bence-Jones.

Criterios mayores de diagnóstico

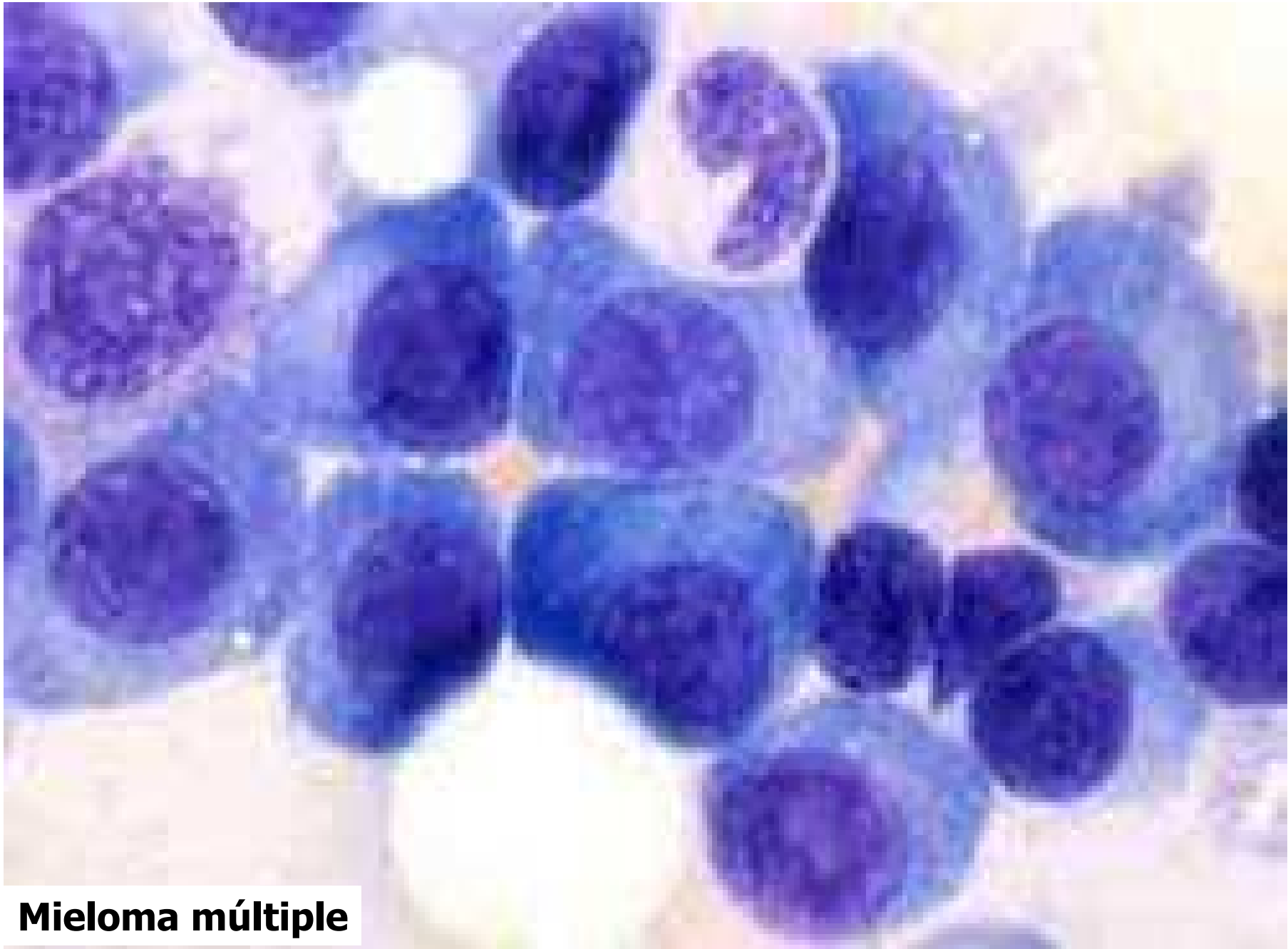
1. Plasmocitoma en biopsia de tejido.
2. Plasmocitosis en médula ósea con $> 30\%$ de células plasmáticas.
3. Pico monoclonal en la electroforesis de suero: IgG > 35 g/L, IgA > 20 g/L,
4. Excreción de cadenas ligeras en la electroforesis de orina ≥ 1.0 g/ 24 horas. En la ausencia de amiloidosis.

Criterios menores de diagnóstico

1. Plasmocitosis en médula ósea con 10-30% de células plasmáticas.
2. Pico monoclonal presente, pero menor a los niveles definidos anteriormente.
3. Lesiones líticas en hueso.
4. IgM normal < 500 mg/L, IgA < 1 g/L o IgG < 6 g/L.

(Durie y Salomon)

Sem Oncol 1986;13:300-309



Mieloma múltiple



Proteína de Bence-Jones

- o Son cadenas ligeras kapa o lambda, que se eliminan por orina.
- o Se presentan en el 50-80% de los pacientes con mieloma.
- o En una electroforesis de orina de 24 horas.
- A. Pueden provocar el “Riñon de Mieloma”.
- B. Ocorre por obstrucción y pérdida de nefronas → Insuficiencia renal.

Electroforesis de proteínas séricas

Proteínas séricas
elevadas

97 % secretan
inmunoglobulinas
monoclonales.

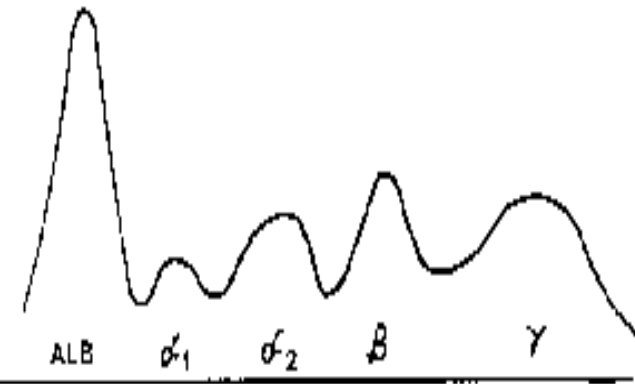
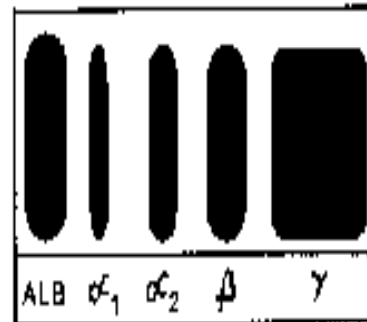
1o → IgG

2o → IgA

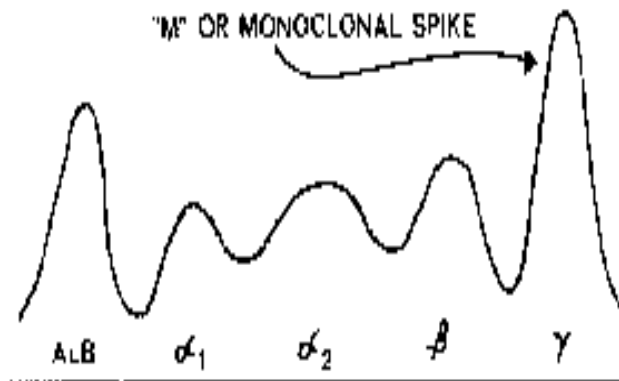
CELLULOSE ACETATE PATTERN

DENSITOMETER TRACING

NORMAL SERUM



IgG MYELOMA WITH γ SPIKE &
REDUCED ALBUMIN



Factores pronósticos

Parámetros	Estadio I	Estadio III
• Hemoglobina	> 10 g/L	< 8.5 g/dL
• Calcio serico	Normal	Elevado
• Estructura ósea	Normal	< de 3 lesiones líticas
• Producción de proteína monoclonal	Baja	Elevada
• Excreción urinaria de Proteína de Bence- Jones	< 4 g en 24 horas	> 12 g en 24 horas

* **El Estadio II es una etapa intermedia.**

Cancer 1975;36: 842

Factores pronósticos

Estadio	Masa tumoral	Sobrevivida a 5 años
I	Pequeña	25 – 40%
II	Intermedia	15 – 30 %
III	Grande	10 – 25 %

Cancer 1975;36: 842

Factores pronósticos

Cancer 1975;36: 842

Creatinina sérica ¹	<ul style="list-style-type: none">• > de 2 mg/100 ml de suero.
Otros factores	<ul style="list-style-type: none">• Nivel serico elevado de β2 microglobulina = mal pronóstico.• Índice de marcado de células plasmáticas elevado = mal pronóstico

1. Empeora el pronóstico independientemente del estadio.

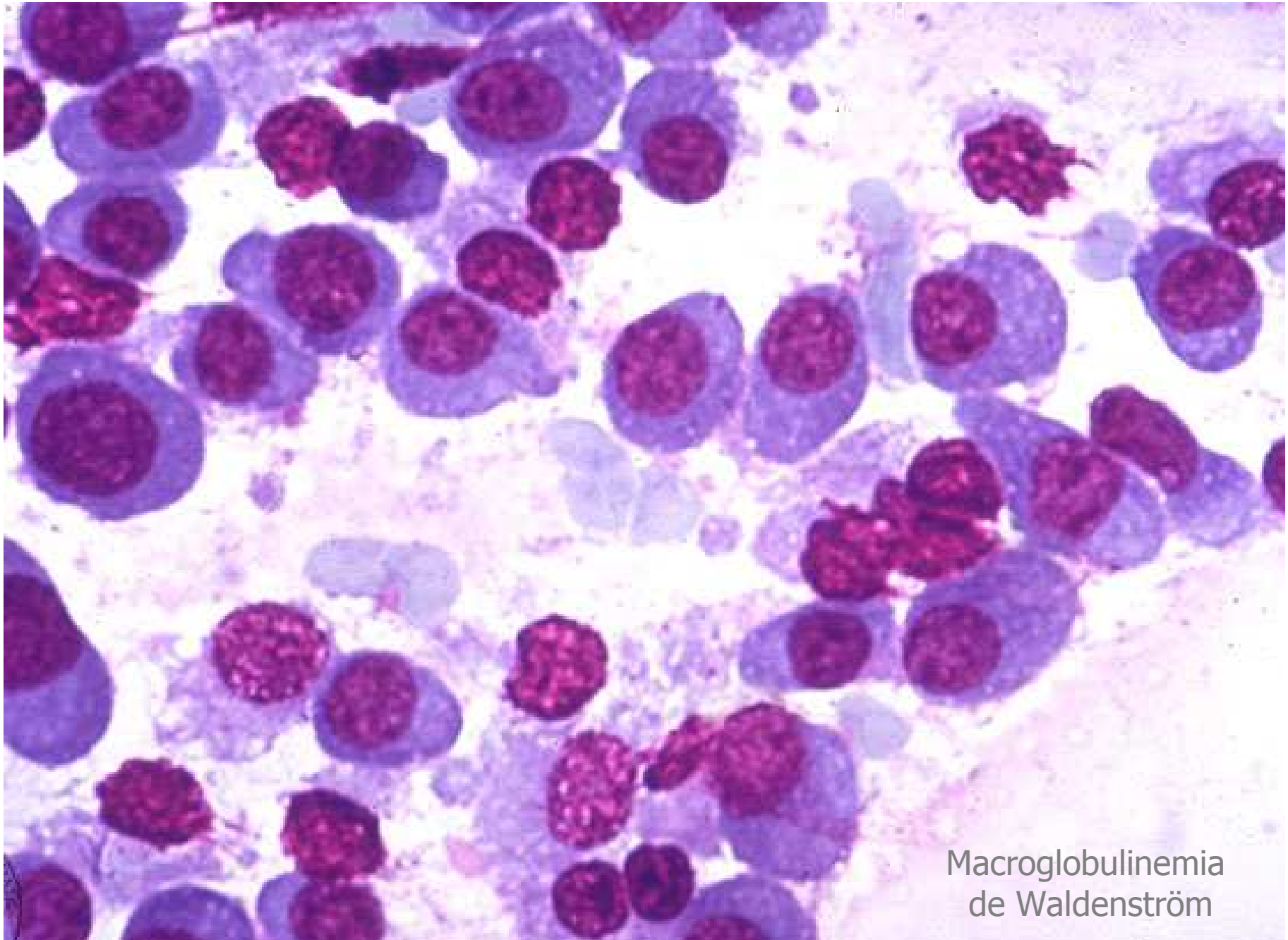
Tratamiento

- ❖ Quimioterapia.
 - ❖ α_2 -Interferon.
 - ❖ Trasplante de células hematopoyéticas.
 - ❖ Talidomida + Dexametasona.
-

Macroglobulinemia de Waldenström

Macroglobulinemia de Waldenström

Definición	<ul style="list-style-type: none">■ Es una gammopatía monoclonal que se caracteriza por la presencia en el suero de niveles elevados de IgM.
Etiología	<ul style="list-style-type: none">■ Desconocida.
Frecuencia	<ul style="list-style-type: none">■ Es más común entre los 60-70 años de edad.■ Corresponde aproximadamente al 2% de todas las enfermedades malignas hematológicas.



Macroglobulinemia
de Waldenström

Macroglobulinemia de Waldenström

Médula ósea

- Está infiltrada por linfocitos y células plasmáticas.

SME

- Se presentan menos lesiones óseas, comparativamente con el mieloma múltiple.
-

Características de presentación en 227 pacientes.

Síntomas	Frecuencia
• Debilidad y fatiga	44
• Hemorragia	44
• Pérdida de peso	23
• Síntomas neurológicos	11
• Problemas visuales	8
• Fenómeno de Raynaud	3

Wintrobe 1999.

Hallazgos físicos en 267 pacientes

Examen físico	Frecuencia
Hepatomegalia	38
Esplenomegalia	37
Adenomegalia	30
Anormalidades neuroológicas	17
Púrpura	15

Wintrobe 1999.
Wintrobe 1999.

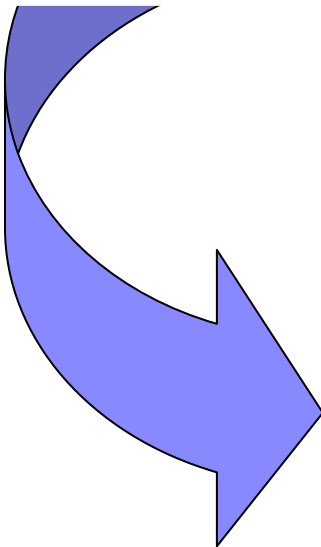
Síndrome de hiperviscosidad serica.

Frecuencia	<ul style="list-style-type: none">• Se presenta en 2/3 de los pacientes.
Coagulación	<ul style="list-style-type: none">• Diátesis hemorrágica.
Hemodinámica	<ul style="list-style-type: none">• Hipervolemia → Insuficiencia cardiaca.
Retina	<ul style="list-style-type: none">• Hemorragia, papiledema → visión borrosa.
Alteraciones neurológicas	<ul style="list-style-type: none">• Confusión, estupor, coma.

Tratamiento

Quimioterapia

Plasmaféresis



-
- **Clorambucil**
 - **Ciclofosfamida**
-

Mediana de sobrevida

- Buena respuesta: 4 años.
 - Mala respuesta : < 2 años.
-



FIN