

EDITORIAL

- 151 **Incorporación de los nuevos agentes en el tratamiento del mieloma múltiple. Un reto en nuestro medio**
Luz Tarín-Arzaga

ARTÍCULOS ORIGINALES

- 155 **Linfoma no Hodgkin e infección por el virus de la inmunodeficiencia humana. Experiencia de 10 años en un centro de referencia universitario**
Guillermo Sotomayor-Duque, Perla R Colunga-Pedraza, Julia E Colunga-Pedraza, Rosa Elena Lozano-Morales, Emanuel Bugarín-Estrada, David Gómez-Almaguer
- 161 **Análisis comparativo de la supervivencia en relación con la edad de pacientes que reciben un alo-TCH de intensidad reducida**
César Homero Gutiérrez-Aguirre, Gerardo Mejía-Jaramillo, Olga Cantú-Rodríguez, Consuelo Mancías-Guerra, Oscar González-Llano, José Carlos Jaime-Pérez, Luz Tarín-Arzaga, David Gómez-Almaguer

ARTÍCULOS DE REVISIÓN

- 168 **Anemia hemolítica autoinmunitaria. Un reto diagnóstico y terapéutico**
Julio Rodrigo Ortiz-Guevara, Mirna Méndez-Torres, Laura Patricia García-Hernández, Eloy Ramírez, Carmen González, Luis Villela
- 177 **Papel del trasplante de células progenitoras hematopoyéticas en la leucemia mieloide aguda**
Juan Antonio Flores-Jiménez, Miguel Ángel Zambrano-Velarde, Dante Vega-Cortés, Karen Griselda Tovar-Rojas, César Homero Gutiérrez-Aguirre, David Gómez-Almaguer

CASO CLÍNICO

- 187 **Los adultos jóvenes no son niños grandes; más acerca de un caso de leucemia linfoblástica aguda en recaída tratado con esquema secuencial de blinatumumab-venetoclax y trasplante alogénico**
Miguel Herrera-Rojas, Lorena Cid, Alejandro Quezada, Arturo Ortiz, Ana María Rosales-Salinas, Juan Carlos Neira

NOTICIAS

- 193 **Resumen del VII Congreso Nacional de Trasplante de Médula Ósea**
César Homero Gutiérrez-Aguirre

Revista de **HEMATOLOGÍA**

Rev Hematol Mex 2017;18: octubre-diciembre

EDITORES EN JEFE

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

EDITORES ASOCIADOS

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

COMITÉ EDITORIAL

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

FUNDADOR

Dr. Luis SÁNCHEZ-MEDAL[†]

PRESIDENTA

Dra. Adolfina BERGÉS-GARCÍA

VICEPRESIDENTE

Dr. Oscar HERNÁNDEZ-ZAMUDIO

SECRETARIA

Dra. María Antonieta VÉLEZ-RUELAS

TESORERA

Dra. M. Patricia OROPEZA-MARTÍNEZ

VOCAL DE ACTIVIDADES ACADÉMICAS

Dr. Carlos MARTÍNEZ-MURILLO

VOCAL DE MEMBRESÍA

Dra. María Luisa DE LA ROSA-CANO

COORDINADORA ADMINISTRATIVA

Mayra OVIEDO-PELL

Revista de Hematología, año 18, número 4, octubre-diciembre 2017, es una publicación trimestral editada por la Agrupación Mexicana para el Estudio de la Hematología, A.C. San Francisco 1626, Desp. 406, Colonia Del Valle, Delegación Benito Juárez, CP 03100, México, DF. Tel.: 52 (55) 5524-1112, 52 (55) 5534-1856, www.amehac.org.
Editor responsable: César Homero Gutiérrez-Aguirre. Reserva de Derechos al Uso Exclusivo otorgado por el Instituto Nacional del Derecho de Autor: 04-2013-012813573700-102. ISSN: 2448-4709, otorgado por el Instituto Nacional del Derecho de Autor. Certificado de Licitud de Título en trámite. Certificado de Licitud de Contenido en trámite, otorgados por la Comisión Calificadora de Publicaciones y Revistas Ilustradas de la Secretaría de Gobernación. Autorización como Publicación Periódica por Sepomex en trámite.
Impresa en Roma Color SA de CV. Pascual Orozco 70, colonia San Miguel Iztacalco, CP 08650, México, DF. Este número se terminó de imprimir el 17 de diciembre de 2017.
Las opiniones expresadas por los autores no necesariamente reflejan la postura del editor de la publicación.
Queda estrictamente prohibida la reproducción total o parcial de los contenidos e imágenes de la publicación sin previa autorización de la Agrupación Mexicana para el Estudio de la Hematología, A.C.
Editada y distribuida por Edición y Farmacia SA de CV (Nieto Editores®). Cerrada de Antonio Maceo 68, colonia Escandón, 11800 Ciudad de México. Teléfono: 5678-2811, www.nietoeditores.com.mx.

CONTENIDO

CONTENTS

EDITORIAL

- 151 **Incorporación de los nuevos agentes en el tratamiento del mieloma múltiple. Un reto en nuestro medio**
Luz Tarín-Arzaga

ARTÍCULOS ORIGINALES

- 155 **Linfoma no Hodgkin e infección por el virus de la inmunodeficiencia humana. Experiencia de 10 años en un centro de referencia universitario**
Guillermo Sotomayor-Duque, Perla R Colunga-Pedraza, Julia E Colunga-Pedraza, Rosa Elena Lozano-Morales, Emanuel Bugarín-Estrada, David Gómez-Almaguer
- 161 **Análisis comparativo de la supervivencia en relación con la edad de pacientes que reciben un alo-TCH de intensidad reducida**
César Homero Gutiérrez-Aguirre, Gerardo Mejía-Jaramillo, Olga Cantú-Rodríguez, Consuelo Mancías-Guerra, Oscar González-Llano, José Carlos Jaime-Pérez, Luz Tarín-Arzaga, David Gómez-Almaguer

ARTÍCULOS DE REVISIÓN

- 168 **Anemia hemolítica autoinmunitaria. Un reto diagnóstico y terapéutico**
Julio Rodrigo Ortiz-Guevara, Mirna Méndez-Torres, Laura Patricia García-Hernández, Eloy Ramírez, Carmen González, Luis Villela
- 177 **Papel del trasplante de células progenitoras hematopoyéticas en la leucemia mieloide aguda**
Juan Antonio Flores-Jiménez, Miguel Ángel Zambrano-Velarde, Dante Vega-Cortés, Karen Griselda Tovar-Rojas, César Homero Gutiérrez-Aguirre, David Gómez-Almaguer

CASO CLÍNICO

- 187 **Los adultos jóvenes no son niños grandes; más acerca de un caso de leucemia linfoblástica aguda en recaída tratado con esquema secuencial de blinatumomab-venetoclax y trasplante alogénico**
Miguel Herrera-Rojas, Lorena Cid, Alejandro Quezada, Arturo Ortiz, Ana María Rosales-Salinas, Juan Carlos Neira

NOTICIAS

- 193 **Resumen del VII Congreso Nacional de Trasplante de Médula Ósea**
César Homero Gutiérrez-Aguirre

EDITORIAL

- 151 **Incorporation of the new agents in the treatment of multiple myeloma. A challenge in our midst**
Luz Tarín-Arzaga

ORIGINAL ARTICLES

- 155 **Non-Hodgkin lymphoma and infection due to human immunodeficiency virus. Ten-year experience in a university referral center**
Guillermo Sotomayor-Duque, Perla R Colunga-Pedraza, Julia E Colunga-Pedraza, Rosa Elena Lozano-Morales, Emanuel Bugarín-Estrada, David Gómez-Almaguer
- 161 **Comparative analysis of the survival in relation to age of patients receiving an alo-HCT with reduced intensity**
César Homero Gutiérrez-Aguirre, Gerardo Mejía-Jaramillo, Olga Cantú-Rodríguez, Consuelo Mancías-Guerra, Oscar González-Llano, José Carlos Jaime-Pérez, Luz Tarín-Arzaga, David Gómez-Almaguer

REVIEW ARTICLES

- 168 **Autoimmune hemolytic anemia. A diagnostic and therapeutic challenge**
Julio Rodrigo Ortiz-Guevara, Mirna Méndez-Torres, Laura Patricia García-Hernández, Eloy Ramírez, Carmen González, Luis Villela
- 177 **Role of the hematopoietic stem cell transplantation in acute myeloid leukemia**
Juan Antonio Flores-Jiménez, Miguel Ángel Zambrano-Velarde, Dante Vega-Cortés, Karen Griselda Tovar-Rojas, César Homero Gutiérrez-Aguirre, David Gómez-Almaguer

CLINICAL CASE

- 187 **Young adults are not big children; more about a case of acute lymphoblastic leukemia in relapse treated with sequential scheme of blinatumomab-venetoclax and allogeneic transplant**
Miguel Herrera-Rojas, Lorena Cid, Alejandro Quezada, Arturo Ortiz, Ana María Rosales-Salinas, Juan Carlos Neira

NEWS

- 193 **Summary of the VII National Congress of Bone Marrow Transplantation**
César Homero Gutiérrez-Aguirre

Incorporación de los nuevos agentes en el tratamiento del mieloma múltiple. Un reto en nuestro medio

Incorporation of the new agents in the treatment of multiple myeloma. A challenge in our midst.

Luz Tarín-Arzaga

El mieloma múltiple es una enfermedad maligna caracterizada por la proliferación de células plasmáticas clonales en la médula ósea, que ocasiona destrucción ósea, insuficiencia medular y producción de una inmunoglobulina o una parte de ella que puede detectarse en sangre, orina o ambas.¹

El mieloma múltiple representa aproximadamente 15% de las neoplasias hematológicas. Las estadísticas de Estados Unidos muestran que en la última década las tasas de nuevos casos de mieloma múltiple no han cambiado de manera significativa, en cambio, la mortalidad ha disminuido, en promedio, 0.7% cada año, durante el periodo de 2005 a 2014.²

El mejor entendimiento de la biología de las células plasmáticas malignas y de su interacción con el microambiente de la médula ósea ha permitido el desarrollo de nuevos fármacos y proporciona fundamento a las nuevas combinaciones de medicamentos antimieloma. De igual manera, el conocimiento de las alteraciones citogenéticas y moleculares, su papel en la progresión de la enfermedad y en el desarrollo de la resistencia a medicamentos sugiere que los tratamientos adaptados al riesgo e individualizados ayudarán a mejorar la calidad de las respuestas y la supervivencia del paciente.¹

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

Correspondencia

Dra. Luz Tarín Arzaga
tarinarzaga@gmail.com

Este artículo debe citarse como

Tarín-Arzaga L. Incorporación de los nuevos agentes en el tratamiento del mieloma múltiple. Un reto en nuestro medio. Hematol Méx. 2017 oct;18(4):151-153.

Muy clara ha sido la superioridad de los nuevos medicamentos con actividad antimieloma sobre la quimioterapia convencional; primero, con la introducción de la talidomida (T), seguida del bortezomib (V), lenalidomida (R), y recientemente, con la segunda generación de nuevos medicamentos: carfilzomib (K), pomalidomida, daratumumab, ixasomib, panobinostat y elotuzumab. En la última década, con la administración de estos medicamentos un mayor número de pacientes alcanzan respuestas completas; de igual manera, la supervivencia global de todos los pacientes, jóvenes y adultos mayores, ha aumentado significativamente.^{1,3} Sin embargo, persisten los desafíos porque aún desconocemos el fármaco óptimo, así como la secuencia o combinación ideal para cada paciente.

Desafortunadamente, el avance que se ha observado en el tratamiento del mieloma múltiple, con el mejor conocimiento de la enfermedad y con la introducción de nuevos medicamentos, ha sido a un costo muy elevado. En la actualidad el costo de la atención de un paciente con mieloma múltiple es de los más altos entre los tumores malignos.⁴

Los lineamientos establecidos por la NCCN (*National Comprehensive Cancer Network*) recomiendan como categoría 1 el esquema VRD como primera línea en pacientes aptos y no a trasplante autólogo, por los resultados obtenidos al comparar RD vs VRD, en donde el esquema VRD obtuvo mayor supervivencia libre de progresión (43 vs 30 meses; cociente de riesgo 0.712; intervalo de confianza 0.56-0.906; $p = 0.0018$) y supervivencia global (75 vs 64 meses; cociente de riesgo 0.709; intervalo de confianza 0.516-0.973; $p = 0.025$).³ Los estudios que están evaluando la combinación KRd como inducción muestran resultados iniciales con tasas altas de enfermedad mínima residual negativa, lo que la convierte en una opción muy

atractiva que competirá con el esquema VRD. Además, los anticuerpos monoclonales se han agregado al esquema RVD como parte de la inducción, tal régimen de cuatro agentes podría prescribirse en el futuro en pacientes con buen estado funcional.³

Las opciones para pacientes con mieloma múltiple en recaída o resistente son aún más variadas entre más medicamentos haya disponibles: inhibidor de proteosoma, inmunomodulador, anticuerpo monoclonal como monofármaco o en combinación; para su selección se consideran varios factores, como el número y tipo de agente prescrito previamente, el tiempo transcurrido para la progresión y factores propios del paciente con neuropatía, daño renal, citopenias, etc.^{1,3}

Debido a la gran cantidad de medicamentos autorizados para el tratamiento del mieloma múltiple, su prescripción idealmente debiera guiarse por los datos de estudios clínicos de fase III aleatorizados; sin embargo, debido a que no contamos con resultados de tales estudios que comparen las diferentes opciones, ya sea porque están en proceso o porque no se han realizado, muchas decisiones terapéuticas están basadas en las sugerencias de quienes tienen más experiencia clínica, así como en la disponibilidad de los medicamentos y no basadas en la evidencia que nos gustaría.

Debido a que en países como el nuestro los pacientes que tiene acceso a los nuevos agentes antimieloma y en quienes podemos seguir las recomendaciones internacionales para su diagnóstico, tratamiento y seguimiento son la minoría, es pertinente buscar opciones para todos los pacientes con mieloma múltiple, quienes sólo pueden tener acceso a talidomida y tal vez bortezomib, como únicos nuevos agentes, y quienes ante la progresión de la enfermedad no tendrán la posibilidad de recibir un mejor tratamiento. El pronóstico de este grupo de pacientes

es menos favorable y dista mucho del observado en los estudios que utilizan las múltiples combinaciones de los nuevos fármacos.

Es necesario que trabajemos en conjunto instituciones académicas, de salud y gobierno, así como la industria farmacéutica para que nuestros pacientes con mieloma múltiple puedan recibir los nuevos medicamentos. La colaboración puede facilitar el desarrollo de ensayos clínicos nacionales, para establecer lineamientos propios con base en resultados locales dirigidos a la mayoría de los pacientes. Además, es importante considerar la posibilidad de que nuestros pacientes participen en los grandes ensayos clínicos internacionales, en la actualidad cada vez más centros en nuestro país están participando en algún ensayo clínico y éstos están aceptando mayor proporción de pacientes latinoamericana-

nos, por lo que más pacientes pueden continuar recibiendo el beneficio de los avances de la medicina en el desarrollo de nuevos medicamentos, con la posibilidad de prolongar su supervivencia y mejorar su calidad de vida.

REFERENCIAS

1. Rajkumar SV. Multiple myeloma: 2016 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol* 2016;91(7):719-734.
2. Surveillance, Epidemiology, and End Results Program Bethesda (MD): National Cancer Institute; 2017 Available from: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/mulmy.html>. Accessed Nov 21, 2017.
3. The NCCN Multiple Myeloma Clinical Practice Guidelines in Oncology (Version 2.2018) 2017 National Comprehensive Cancer Network, Inc. Available at: NCCN www.nccn.org. Accessed Nov 21, 2017.
4. Cook R. Economic and clinical impact of multiple myeloma to managed care. *J Manag Care Pharm* 2008;14:19-25.

Linfoma no Hodgkin e infección por el virus de la inmunodeficiencia humana. Experiencia de 10 años en un centro de referencia universitario

Sotomayor-Duque G, Colunga-Pedraza PR, Colunga-Pedraza JE, Lozano-Morales RE, Bugarín-Estrada E, Gómez-Almaguer D

Resumen

ANTECEDENTES: la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) se asocia con incremento en el riesgo de linfoma no Hodgkin. Con la introducción de la terapia antirretroviral ha mejorado el pronóstico de los pacientes.

OBJETIVO: analizar el comportamiento clínico, evolución y pronóstico de los pacientes con diagnóstico de VIH y linfoma no Hodgkin en nuestro centro.

MATERIAL Y MÉTODO: estudio retrospectivo en el que se analizaron todos los pacientes con diagnóstico de linfoma no Hodgkin y VIH de 2007 a 2017, atendidos en el servicio de Hematología del Hospital Universitario Dr. José Eleuterio González, en Monterrey, Nuevo León, México. Se describen las características clínicas y la supervivencia.

RESULTADOS: se incluyeron 31 pacientes. La mediana de edad fue de 41 años (límites: 25-64), todos del sexo masculino. La variedad histológica más común fue el linfoma plasmablastico (n = 10). El tratamiento antirretroviral se prescribió en 83.8% (n = 26). El esquema de primera línea más prescrito fue R-CHOP/CHOP (n = 17). La respuesta global fue de 43.7% (n = 14). La mediana de supervivencia fue de 8 meses (IC95% 2.89-13.1). La supervivencia global a dos años fue de 32%.

CONCLUSIONES: el diagnóstico de VIH y linfoma no Hodgkin representa un verdadero reto, se observan tasas de respuesta y supervivencia muy similares en países con recursos limitados. El tratamiento adecuado, el diagnóstico oportuno y el tratamiento antirretroviral temprano de estos pacientes resultan fundamentales.

PALABRAS CLAVE: linfoma no Hodgkin, SIDA, sistema nervioso central.

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

Recibido: 19 de noviembre 2017

Aceptado: 24 de noviembre 2017

Correspondencia

Dra. Perla Rocío Colunga Pedraza
colunga.perla@gmail.com

Este artículo debe citarse como

Sotomayor-Duque G, Colunga-Pedraza PR, Colunga-Pedraza JE, Lozano-Morales RE y col. Linfoma no Hodgkin e infección por el virus de la inmunodeficiencia humana. Experiencia de 10 años en un centro de referencia universitario. Hematol Méx. 2017 oct;18(4):155-160.

Rev Hematol Mex. 2017 October;18(4):155-160.

Non-Hodgkin lymphoma and infection due to human immunodeficiency virus. Ten-year experience in a university referral center.

Sotomayor-Duque G, Colunga-Pedraza PR, Colunga-Pedraza JE, Lozano-Morales RE, Bugarín-Estrada E, Gómez-Almaguer D

Abstract

BACKGROUND: Human immunodeficiency virus (HIV) infection is associated with an increased risk of malignancies. With the introduction of antiretroviral therapy, prognosis has improved significantly.

OBJECTIVE: To analyze the clinical behavior, evolution and prognosis of patients diagnosed with HIV and non-Hodgkin lymphoma at our center.

MATERIAL AND METHOD: A retrospective analysis was done with all patients diagnosed with non-Hodgkin lymphoma and HIV from 2007 to 2017. We describe clinical characteristics and prognosis.

RESULTS: A total of 31 patients were included. Median age was 41 years (25-64). All patients were male. The median follow-up was 6 months (1-54). The most common histological variety was plasmablastic lymphoma (n = 10). The most frequent first-line therapy was R-CHOP/CHOP (n = 17). The global response was 43.7% (n = 14). The median survival was 8 months (95% CI 2.89-13.1). The 2-year overall survival was 32%. The main cause of death was the progression of disease (50%, n = 8).

CONCLUSIONS: The diagnosis of HIV and non-Hodgkin lymphoma represents a real challenge; the proper management, timely diagnosis and early antiretroviral treatment of these patients are essential.

KEYWORDS: lymphoma, Non-Hodgkin; AIDS; central nervous system

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

Correspondence

Dra. Perla Rocío Colunga Pedraza
colunga.perla@gmail.com

ANTECEDENTES

La infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) se asocia con incremento en el riesgo de neoplasias malignas. La aparición de muchas de estas neoplasias, como el linfoma no Hodgkin de células B es favorecida, además, por infecciones concomitantes con otros virus,

como el de Epstein-Barr, virus herpes humano 8 o la existencia de otras neoplasias, como el sarcoma de Kaposi.^{1,2}

En la era previa a la aparición de antirretrovirales, el pronóstico de los pacientes con VIH y linfoma no Hodgkin era sombrío debido al estado clínico del paciente, estadios avanzados de la

infección por VIH y factores propios del linfoma.³ Con la introducción de la terapia antirretroviral y el tratamiento adecuado, la evolución y el pronóstico de los pacientes con VIH y linfoma no Hodgkin muestran resultados muy similares a los pacientes no inmunodeprimidos que son diagnosticados y tratados en países de primer mundo.⁴ En países en vías de desarrollo y centros como el nuestro, el diagnóstico tardío y el escaso acceso a la terapia antirretroviral se han asociado con resultados adversos a largo plazo.⁵

Se han descrito algunos factores considerados de mal pronóstico en pacientes con VIH y linfoma no Hodgkin. La edad mayor a 35 años al momento del diagnóstico, el consumo de drogas intravenosas, los estadios clínicos avanzados y la cuenta de células CD4 menor a 100/ μ L se han asociado con pronóstico desfavorable.⁴

El objetivo de este estudio fue analizar el comportamiento clínico, la evolución y el pronóstico de los pacientes con diagnóstico de infección por el VIH y linfoma no Hodgkin en un centro hospitalario de referencia.

MATERIAL Y MÉTODO

Estudio retrospectivo de todos los pacientes con diagnóstico de linfoma no Hodgkin e infección por VIH que fueron tratados en el servicio de Hematología del Hospital Universitario Dr. José Eleuterio González de la Universidad Autónoma de Nuevo León de 2007 a 2017.

Se incluyeron los pacientes mayores de 18 años de edad con evidencia histológica de linfoma no Hodgkin de cualquier variedad que tuvieran diagnóstico confirmado de infección por VIH.

Se revisó el expediente clínico y electrónico de los pacientes de donde se recolectaron datos demográficos, tratamiento antirretroviral, carga viral y cuenta de linfocitos CD4+. En relación

con el diagnóstico de linfoma no Hodgkin se registró la variedad histológica, el estadio clínico, la existencia de síntomas B, líneas de tratamiento prescrito y la respuesta obtenida con las mismas. Se registró, además, el número total de hospitalizaciones que requirió el paciente, el motivo de ingreso al hospital y el número de días que duraron los efectos adversos del tratamiento. En caso de defunción se registró la fecha de la misma y su causa.

Análisis estadístico

Para el análisis descriptivo se utilizaron frecuencias con porcentajes, medias con desviación estándar y medianas con rangos, según la distribución de las variables. La supervivencia global se calculó mediante el método de Kaplan-Meier.

RESULTADOS

Datos demográficos

Se incluyeron 31 pacientes. La mediana de edad fue de 41 años (límites: 25-64). Todos los pacientes eran del sexo masculino. La mediana de seguimiento fue de 6 meses (límites: 1-54). El tratamiento antirretroviral se prescribió en 83.8% (n = 26) y de éstos, 46% (n = 12) lo iniciaron de manera simultánea con el diagnóstico de linfoma no Hodgkin. La variedad histológica más común fue el linfoma plasmablastico que correspondió a 32% (n = 10), seguido del linfoma difuso de células grandes B que representó 29% (n = 9), linfoma no Hodgkin B no clasificado en 19% (n = 6), otros menos frecuentes fueron el linfoma de Burkitt y de células T. El resto de las características demográficas se describe en el **Cuadro 1**.

Líneas de quimioterapia y respuesta

El esquema de primera línea más prescrito fue R-CHOP/CHOP (n = 17). Otros esquemas administrados fueron el CVP en cuatro pacientes y

Cuadro 1. Características demográficas de los pacientes incluidos (continúa en la siguiente columna)

| Características | Resultado, núm. (%) |
|---|---------------------|
| Edad, mediana (intervalo) | 41 (25-64) |
| Género | |
| Masculino | 31 (100) |
| Femenino | 0 |
| Tipo histológico | |
| Plasmablástico | 10 (32.2) |
| Difuso de células grandes B | 9 (29) |
| Linfoma B NOS | 6 (19.3) |
| Linfoma primario SNC | 3 (9.6) |
| Linfoma de Burkitt | 1 (3.2) |
| Linfoma T | 1 (3.2) |
| Linfoma/linfoblástica B | 1 (3.2) |
| Etapas clínicas Ann Arbor | |
| I | 13 (41) |
| II | 6 (19.3) |
| III | 3 (9.6) |
| IV | 9 (29) |
| Enfermedad extraganglionar | 14 (45) |
| R-IPi | |
| 0-1 | 14 (45) |
| 2 | 7 (22.5) |
| 3 | 6 (19.3) |
| 4-5 | 4 (12.9) |
| Esquemas de quimioterapia de primera línea | |
| R-CHOP/CHOP | 17 (54.8) |
| R-CVP/CVP | 4 (12.9) |
| HDMTX | 3 (9.6) |
| HyperCVAD | 2 (6.4) |
| CHOEP | 2 (6.4) |
| Otros esquemas | 2 (6.4) |
| Respuesta a la primera línea | |
| Respuesta completa | 10 (32.2) |
| Respuesta parcial | 4 (12.9) |
| Progresión | 7 (22.5) |
| No valorable | 8 (25.8) |
| Terapia antirretroviral | 26 (83) |

Cuadro 1. Características demográficas de los pacientes incluidos (continuación)

| Características | Resultado, núm. (%) |
|-------------------------------|---------------------|
| Comorbilidades | |
| Tuberculosis | 7 (22.5) |
| Infección por citomegalovirus | 3 (9.6) |
| Sarcoma de Kaposi | 2 (6.4) |
| Cardiopatía isquémica | 1 (3.2) |
| Hipertensión | 1 (3.2) |
| <i>Pneumocystis jirovecii</i> | 1 (3.2) |
| Obesidad | 1 (3.2) |

dosis altas de metotrexato en otros tres pacientes. Siete (22.5%) pacientes requirieron al menos una segunda línea de tratamiento.

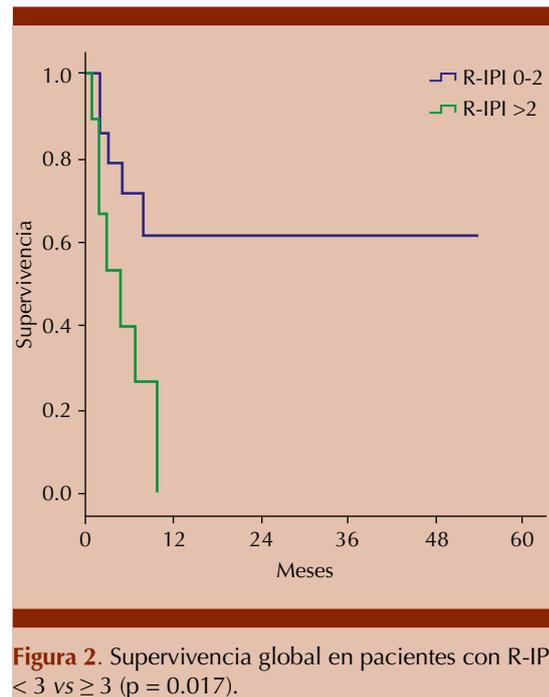
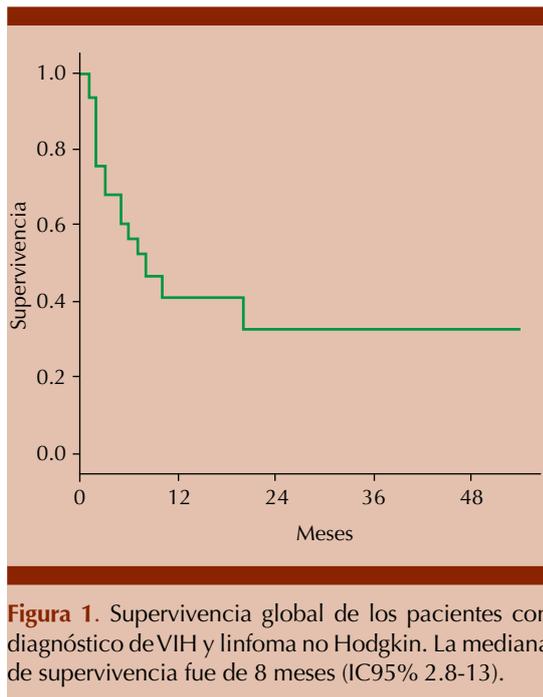
En cuanto a la respuesta obtenida al primer esquema se encontró respuesta global de 43.7% (n = 14) y respuesta completa en 32.2% (n = 10). Hubo progresión de la enfermedad después de la primera línea de tratamiento en siete pacientes. Ningún paciente que requirió una segunda o tercera línea de tratamiento alcanzó cualquier tipo de respuesta.

Estancia hospitalaria

Quince pacientes (48.3%) requirieron internamiento al diagnóstico. La mediana de estancia hospitalaria fue de 11.5 días (límites: 0-32). La indicación más común de ingreso hospitalario fue la sospecha de linfoma antes de que se estableciera el diagnóstico y sepsis. El primer ciclo de tratamiento se administró de manera ambulatoria en 22 pacientes (71%), mientras que los 9 restantes lo recibieron durante la admisión hospitalaria.

Mortalidad y supervivencia

La mediana de supervivencia fue de 8 meses (IC95% 2.89-13.1). La supervivencia global a dos años fue de 32% (**Figura 1**). La causa principal de



muerte fue la progresión de la enfermedad (50%, $n = 8$), seguida de complicaciones asociadas con el VIH y sepsis (37.5%, $n = 6$) y en dos pacientes se asoció con toxicidad por quimioterapia (6.4%, $n = 2$). Sólo el R-IPI (*Revised International Prognostic Index*) ≥ 3 se asoció con menor supervivencia, se encontró mediana de supervivencia global de 5 meses (IC95% 1.1-1.8), mientras que los pacientes con R-IPI < 3 no alcanzaron la mediana de supervivencia ($p = 0.017$, **Figura 2**). No se asoció diferencia significativa en la supervivencia según la variedad histológica ($p = 0.06$), el estadio clínico ($p = 0.1$) ni la administración de antirretrovirales ($p = 0.48$).

DISCUSIÓN

La administración concomitante de tratamiento antirretroviral con régimen de quimioterapia ha contribuido al mejor pronóstico de los pacientes con linfoma no Hodgkin y VIH en países en desarrollo.⁶

Los resultados obtenidos en este trabajo muestran una supervivencia global a dos años de 32%, lo que es menor comparado con los países industrializados, donde se reporta supervivencia de 50 hasta 75% en la etapa de la introducción de la terapia antirretroviral, con resultados muy similares en pacientes sin infección por el virus de VIH.⁶ Sin embargo, cuando se compara con países en vías de desarrollo los resultados son de 30 a 40%.⁷⁻⁹

Es posible que nuestros resultados sean inferiores debido a que casi 50% de los pacientes son diagnosticados con linfoma no Hodgkin y VIH y no recibían previamente tratamiento antirretroviral, por la existencia de comorbilidades durante el diagnóstico y por el retraso en el inicio de la terapia antirretroviral.

Algunos factores asociados con peor pronóstico encontrados en estudios previos son el R-IPI y la cuenta de linfocitos CD4+.¹⁰ En este estudio, el

R-IPI ≥ 3 se asoció con mayor mortalidad, lo que coincide con lo comunicado en otros estudios.³ Otros factores, como el estadio clínico y la administración de antirretrovirales, no se asociaron con diferencias estadísticamente significativas.

Respecto de los datos publicados en otros centros hospitalarios de México, Cornejo-Juárez y su grupo reportaron en 2008 la experiencia en el Instituto Nacional de Cancerología de México, en donde se observó mediana de supervivencia de 11 meses con tasas de respuesta completa de 40%, bastante similar a lo reportado en nuestro estudio.¹¹

Una limitante de este estudio es su naturaleza retrospectiva, la falta de cuenta de linfocitos CD4+ en todos los pacientes y el seguimiento de la infección por VIH en otras clínicas.

Éste es el primer estudio realizado en un centro del noreste del país donde se analiza la experiencia con pacientes que padecen de manera concomitante linfoma no Hodgkin e infección por el VIH, en el que se observaron tasas de respuesta y supervivencia muy similares a las de países con recursos limitados como el nuestro, pero con pronóstico adverso cuando se compara con países industrializados.

El tratamiento de pacientes con diagnóstico de infección por el VIH y linfoma no Hodgkin representa un verdadero reto en nuestro país, en especial en centros con acceso limitado a servicios de salud. El manejo adecuado, el diagnóstico oportuno y el tratamiento antirretroviral temprano de estos pacientes resultan fundamentales.

REFERENCIAS

1. Krishnan A, Zaia JA. HIV-associated non-Hodgkin lymphoma: viral origins and therapeutic options. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2014;1:584-9.
2. Collaboration of Observational, HIVRESG, et al. Incidence and risk factors of HIV-related non-Hodgkin's lymphoma in the era of combination antiretroviral therapy: a European multicohort study. *Antivir Ther* 2009;14(8):1065-74.
3. Barta SK, et al. Changes in the influence of lymphoma- and HIV-specific factors on outcomes in AIDS-related non-Hodgkin lymphoma. *Ann Oncol* 2015;26(5):958-66.
4. Straus DJ, et al. Prognostic factors in the treatment of human immunodeficiency virus-associated non-Hodgkin's lymphoma: analysis of AIDS Clinical Trials Group protocol 142--low-dose *versus* standard-dose m-BACOD plus granulocyte-macrophage colony-stimulating factor. *National Institute of Allergy and Infectious Diseases. J Clin Oncol* 1998;16(11):3601-6.
5. Riedel DJ, et al. HIV-associated lymphoma sub-type distribution, immunophenotypes and survival in an urban clinic population. *Leuk Lymphoma* 2015;1-7.
6. Besson C, et al. Outcomes for HIV-associated diffuse large B-cell lymphoma in the modern combined antiretroviral therapy era. *AIDS* 2017;31(18):2493-2501.
7. De Witt P, et al., Treatment outcomes in AIDS-related diffuse large B-cell lymphoma in the setting roll out of combination antiretroviral therapy in South Africa. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2013;64(1):66-73.
8. Sissolak G, et al. Burkitt's lymphoma and B-cell lymphoma unclassifiable with features intermediate between diffuse large B-cell lymphoma and Burkitt's lymphoma in patients with HIV: Outcomes in a South African public hospital. *J Glob Oncol* 2017;3(3):218-226.
9. Silas OA, et al. Outcome of HIV-associated lymphoma in a resource-limited setting of Jos, Nigeria. *Infect Agent Cancer* 2017;12:34.
10. Koizumi Y, et al. Clinical and pathological aspects of human immunodeficiency virus-associated plasmablastic lymphoma: analysis of 24 cases. *Int J Hematol* 2016;104(6):669-681.
11. Cornejo-Juarez P, et al. AIDS and non-Hodgkin's lymphoma. Experience at an oncological center in Mexico. *Rev Invest Clin* 2008;60(5):375-81.

Análisis comparativo de la supervivencia en relación con la edad de pacientes que reciben un alo-TCH de intensidad reducida

Gutiérrez-Aguirre CH, Mejía-Jaramillo G, Cantú-Rodríguez O, Mancías-Guerra C, González-Llano O, Jaime-Pérez JC, Tarín-Arzaga L, Gómez-Almaguer D

Resumen

ANTECEDENTES: el trasplante alogénico de células hematopoyéticas (alo-TCH) en algunos casos representa la mejor opción terapéutica contra neoplasias hematológicas; sin embargo, la edad del paciente puede ser un obstáculo. Desafortunadamente los pacientes de mayor edad tienen mayor incidencia de neoplasias hematológicas, como leucemia mieloide aguda o síndrome mielodisplásico. Hasta hace algunos años, el alo-TCH se ofrecía a pacientes jóvenes con buen estado general; sin embargo, con la aplicación de esquemas no mioablativos y de intensidad reducida, esto cambió.

OBJETIVO: comparar la supervivencia de pacientes mayores y menores de 50 años que recibieron un alo-TCH con acondicionamiento de intensidad reducida.

MATERIAL Y MÉTODO: estudio retrospectivo en el que se analizaron los expedientes clínicos de pacientes que recibieron alo-TCH en el Hospital Universitario de Monterrey entre 2005 y 2015. Se agruparon en mayores y menores de 50 años de edad.

RESULTADOS: se incluyeron 93 pacientes, 47 menores y 46 mayores de 50 años, todos con ECOG < 2. Recibieron acondicionamiento de intensidad reducida (ciclofosfamida-flurarabina-busulfán o melfalán). En los menores de 50 años la mediana de las variables analizadas fue: células CD34+ trasfundidas 6×10^6 /kg, recuperación mieloide 16 días, incidencia de enfermedad injerto contra huésped aguda/crónica (EICHa/EICHc): 29.8%/34%, y supervivencia a 1000 días de 54%. En los mayores de 50 años: células CD34+ transfundidas 6×10^6 /kg, recuperación hematológica 15 días, incidencia de EICHa/EICHc 26.1%/13% y supervivencia a 1000 días de 49%. No se observó diferencia en la supervivencia ($p = 0.4$), cantidad de células trasplantadas, recuperación hematológica ($p = 0.1$), quimerismo ($p = 0.82$) o enfermedad injerto contra huésped aguda ($p = 0.69$) entre ambos grupos. Solo se observó diferencia en la incidencia de enfermedad injerto contra huésped crónica ($p = 0.018$).

CONCLUSIONES: la edad no fue un factor determinante en la supervivencia de este grupo de pacientes.

PALABRAS CLAVE: leucemia mieloide aguda, síndrome mielodisplásico, trasplante alogénico.

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

Recibido: 19 de noviembre 2017

Aceptado: 24 de noviembre 2017

Correspondencia

Dr. César Homero Gutiérrez Aguirre
hematohu@yahoo.com

Este artículo debe citarse como

Gutiérrez-Aguirre CH, Mejía-Jaramillo G, Cantú-Rodríguez O, Mancías-Guerra C y col. Análisis comparativo de la supervivencia en relación con la edad de pacientes que reciben un alo-TCH de intensidad reducida. Hematol Méx. 2017 oct;18(4):161-167.

Rev Hematol Mex. 2017 October;18(4):161-167.

Comparative analysis of the survival in relation to age of patients receiving an allo-HCT with reduced intensity.

Gutiérrez-Aguirre CH, Mejía-Jaramillo G, Cantú-Rodríguez O, Mancías-Guerra C, González-Llano O, Jaime-Pérez JC, Tarín-Arzaga L, Gómez-Almaguer D

Abstract

BACKGROUND: Allo-transplantation of hematopoietic cells (allo-HCT) in some cases represents the best therapeutic option for hematological neoplasms; however, the age of the patient can be an obstacle. Unfortunately, older patients have a higher incidence of hematological neoplasms such as acute myeloid leukemia or myelodysplastic syndrome. Until a few years ago, allo-HCT was offered to young patients with good general condition; however, with the use of non-myeloablative and reduced intensity schemes this changed.

OBJECTIVE: To compare the survival of patients older than 50 years of age who received an allo-HCT with reduced intensity conditioning.

MATERIAL AND METHOD: A retrospective analysis of the clinical records of patients who received allo-HCT at the University Hospital of Monterrey between 2005 and 2015. They were grouped into younger or older than 50 years of age.

RESULTS: We included 93 patients, 47 younger and 46 older than 50 years, all with ECOG <2. They received reduced intensity conditioning (cyclophosphamide-fludarabine-busulfan or melphalan). The median of the analyzed variables was in younger than 50 years: CD34+ cells transfused $6 \times 10^6/\text{kg}$, myeloid recovery 16 days, incidence of acute graft-versus-host disease/chronic graft-versus-host disease (aGVHD/cGVHD): 29.8%/34%, and survival at 1000 days of 54%. In older than 50 years: transfused CD34+ cells $6 \times 10^6/\text{kg}$, haematological recovery 15 days, incidence of aGVHD/cGVHD 26.1%/13% and survival at 1000 days of 49%. There was no difference in survival ($p = 0.4$), number of transplanted cells, haematological recovery ($p = 0.1$), chimerism ($p = 0.82$) or aGVHD ($p = 0.69$) between both groups. Only difference in the incidence of cGVHD was observed ($p = 0.018$).

CONCLUSIONS: Age was not a determining factor in the survival of this group of patients.

KEYWORDS: leukemia, myeloid, acute; myelodysplastic syndrome; transplantation, allogeneic

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

Correspondence

Dr. César Homero Gutiérrez Aguirre
hematohu@yahoo.com

ANTECEDENTES

El trasplante alogénico de células hematopoyéticas (alo-TCH) es una opción terapéutica de gran utilidad en el tratamiento de la mayor parte de las enfermedades hematológicas malignas¹ y en muchos de los casos representa la única forma curativa. Un obstáculo para esta alternativa es la edad del paciente debido principalmente a la toxicidad de los esquemas de acondicionamiento. Paradójicamente, muchas de las enfermedades hematológicas malignas que requerirán un alo-TCH tienen mayor incidencia en la edad adulta, como ocurre con la leucemia mieloblástica aguda o el síndrome mielodisplásico. En el grupo de pacientes de mayor edad es donde los esquemas de acondicionamiento de intensidad reducida o no mieloablativos parecen ser de gran utilidad.² Históricamente, el alo-TCH se ofrecía a pacientes menores de 55 años de edad en buena condición clínica y sin morbilidades asociadas.³ Con la emergencia de los esquemas de acondicionamiento no mieloablativos, aunado a la experiencia acumulada al paso del tiempo en el área del trasplante alogénico, pudo ampliarse el rango de edad e incluir pacientes mayores. Este cambio es el resultado de diferentes factores, incluida la administración de esquemas menos tóxicos, acceso a medicamentos más efectivos, nuevos medicamentos para prevenir infecciones, mayor acceso a terapia de apoyo trasfusional, etc.; con lo que se ha logrado mayor aceptación del alo-TCH al observar disminución de la mortalidad relacionada con el trasplante, no sólo en pacientes jóvenes, sino también en pacientes mayores.^{1,4,5} Sin embargo, la edad no es la única condición que debe considerarse para decidir si el paciente es apto para recibir un alo-TCH, tal vez sea más importante analizar su condición clínica, las enfermedades concomitantes, la enfermedad hematológica de base, la disponibilidad de un donador compatible, e incluso el riesgo de complicaciones propias del trasplante, porque todos estos factores pueden influir en el resultado final.⁶

El objetivo de este estudio es analizar y comparar la supervivencia de pacientes que recibieron un alo-TCH de intensidad reducida en relación con su edad.

MATERIAL Y MÉTODO

Estudio retrospectivo en el que se incluyeron todos los pacientes adultos que recibieron un alo-TCH en el servicio de Hematología del Hospital Universitario Dr. José Eleuterio González entre 2005 y 2015. Se revisó el expediente clínico y se incluyeron sólo los expedientes que contaban con la información necesaria para el estudio. Los pacientes se agruparon de acuerdo con su edad al momento de recibir el alo-TCH en mayores o menores de 50 años. Además de la edad, se analizaron otras variables de los pacientes, incluido su estado funcional mediante la escala ECOG, género, enfermedades concomitantes y características de la enfermedad hematológica de base.

Esquema de acondicionamiento

De acuerdo con las guías institucionales, todos los pacientes recibieron un esquema de acondicionamiento de intensidad reducida con una combinación de ciclofosfamida intravenosa (350 mg/m²/día, días -6, -5 y -4), fludarabina intravenosa (25 mg/m²/día, días -6, -5 y -4) y busulfán oral (4 mg/kg/día, días -3 y -2) o melfalán oral (100 mg/m²/día, días -3 y -2). Todos los paciente recibieron, además, ondansetrón oral 8 mg cada 12 horas del día 0 al día +6. Para prevenir enfermedad injerto contra huésped se prescribió ciclosporina oral 4 mg/kg/día iniciando el día -1 y metotrexato intravenoso 5 mg/m² los días +1, +3, +5 y +11. La ciclosporina se administró de manera continua y se suspendió en el día +180 si no había datos de enfermedad injerto contra huésped. La profilaxis contra infecciones inició el día 0 y se administró aciclovir oral 400 mg cada 12 horas, fluconazol

oral 100 mg diarios y ciprofloxacino oral 500 mg cada 12 horas hasta que se observó recuperación hematológica con leucocitos de al menos $500 \times 10^6/L$.

Movilización de células hematopoyéticas

En todos los casos se utilizaron células hematopoyéticas de sangre periférica. La movilización de células hematopoyéticas se realizó mediante la administración de factor estimulante de colonias de granulocitos (filgrastim) a dosis de $10 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{día}$ administrado los días -4 a 0 del trasplante. El procedimiento de aféresis se realizó el día 0 con el objetivo de recolectar como mínimo $2 \times 10^6/\text{kg}$ de células hematopoyéticas CD34+. Los procedimientos de aféresis se realizaron en un separador celular Baxter CS3000 Plus (Baxter Healthcare, Deerfield, IL) procesando $10,000 \text{ mL}/\text{m}^2$ de sangre. El conteo de las células CD34+ recolectadas se realizó mediante citometría de flujo en un citómetro FACSCalibur (Becton Dickinson, BD Biosciences, San José, CA) utilizando un anticuerpo monoclonal anti-CD34 (Becton Dickinson, BD Biosciences). Las células recolectadas no fueron criopreservadas ya que se trasplantaron al receptor del trasplante el mismo día de la recolección.

Determinación de quimerismo

En el día +30 del trasplante se realizó determinación de quimerismo en los pacientes que tuvieron recuperación hematológica. Para determinar el quimerismo se utilizó identificación de cromosomas sexuales por FISH cuando el donador y receptor eran de diferente sexo o técnica de microsátelites por PCR cuando ambos eran del mismo sexo. Se definió quimerismo completo cuando el resultado fue de 100%, mixto cuando el resultado se encontró entre 1 y 99% y falla de injerto cuando el quimerismo fue de 0%.

Análisis estadístico

Se utilizó el programa SPSS (versión 20). Se realizó prueba χ^2 para la comparación de datos. La supervivencia se evaluó mediante el método de Kaplan-Meier. La comparación de grupos se realizó con la prueba t de Student para datos paramétricos y U de Mann-Whitney para datos no paramétricos. El valor de p se consideró significativo cuando se encontró por debajo de 0.05.

RESULTADOS

Características de los pacientes

De todos los expedientes clínicos analizados, 93 tenían la información necesaria para ser incluidos en el estudio. Para el análisis de los datos, los pacientes se dividieron en dos grupos de acuerdo con su edad, 47 pacientes (50.5%) tenían menos de 50 años de edad (intervalo: 17-49 años), mientras que 46 pacientes (49.5%) tenían más de 50 años de edad (intervalo: 50-66 años). Respecto del género, 48 (51%) eran de sexo masculino. Todos los pacientes tenían una clase funcional ECOG < 2. En el grupo de menores de 50 años, el diagnóstico pretrasplante más frecuente fue leucemia linfoblástica aguda, seguido de leucemia mieloblástica aguda. En el grupo de mayores de 50 años el diagnóstico pretrasplante más frecuente fue linfoma no Hodgkin seguido de anemia aplásica. (**Cuadro 1**). La mediana de tiempo de seguimiento de ambos grupos de pacientes fue de 495 días.

Recuperación hematológica, quimerismo y enfermedad injerto contra huésped

La mediana de células CD34+ trasplantadas en ambos grupos fue de 6×10^6 células/kg con intervalo de 1×10^6 a 11×10^6 en pacientes menores de 50 años y 2×10^6 a 16×10^6 en mayores de 50 años. La mediana de recuperación de plaquetas ($> 20 \times 10^9/L$ en tres días consecutivos) se

Cuadro 1. Características generales y diagnóstico de los pacientes incluidos

| | Pacientes menores de 50 años (n = 47) | Pacientes mayores de 50 años (n = 46) |
|-----------------------------------|--|--|
| Género, masculino/femenino | 22/25 | 26/20 |
| Edad en años, mediana (intervalo) | 32 (17-48) | 56 (50-66) |
| Leucemia linfoblástica aguda | 13 (28%) | 4 (9%) |
| Leucemia granulocítica crónica | 6 (13%) | 3 (7%) |
| Linfoma de Hodgkin | 2 (4%) | 0 |
| Anemia aplásica | 7 (15%) | 8 (17%) |
| Leucemia mieloblástica aguda | 11 (23%) | 5 (11%) |
| Linfoma no Hodgkin | 2 (4%) | 11 (24%) |
| Mieloma múltiple | 1 (2%) | 5 (11%) |
| Síndrome mielodisplásico | 5 (11%) | 5 (11%) |
| Leucemia linfocítica crónica | 0 | 3 (6%) |
| Leucemia mielomonocítica crónica | 0 | 2 (4%) |

observó en el día +14 en pacientes menores de 50 años y en el día +12 en mayores de 50 años ($p = 0.079$). La mediana de recuperación de neutrófilos ($> 500 \times 10^9/L$ en tres días consecutivos) se observó al día +16 y +15, respectivamente ($p = 0.150$).

Los estudios de quimerismo se realizaron el día +30. En el grupo de pacientes menores de 50 años se determinó quimerismo en 40 pacientes, de los que 22 (55%) tenían quimerismo del 100% y 18 (45%) tenían quimerismo entre 50 y 99%. En el grupo de pacientes mayores de 50 años se estableció quimerismo en 40 pacientes de los que 21 (53%) tenían quimerismo del 100% y 19 (47%), entre 50 y 99% ($p = 0.824$).

En relación con la incidencia de enfermedad injerto contra huésped aguda y crónica, en el grupo de menores de 50 años fue de 29.8% (14 pacientes) y 34% (16 pacientes), respectivamente, mientras que en el grupo de mayores de 50 años fue de 26.1% (12 pacientes) y 13% (6 pacientes), respectivamente. No se encontró diferencia en la incidencia de enfermedad injerto contra huésped aguda entre ambos grupos ($p = 0.693$), pero si

en la incidencia de enfermedad injerto contra huésped crónica ($p = 0.018$). **Cuadro 2**

Supervivencia

En el grupo de pacientes menores de 50 años la supervivencia a 100 días fue de 85.1% con mediana de seguimiento de 499 días (intervalo: 3-2213), mientras que en el grupo de mayores de 50 años la supervivencia a 100 días fue de 80.4% con mediana de seguimiento de 375 días (intervalo: 14-3570), sin encontrar diferencia significativa entre ambos grupos ($p = 0.718$). La supervivencia a 1000 días fue de 54% para el grupo de menores de 50 años y de 49% para los mayores de 50 años ($p = 0.4$).

DISCUSIÓN

Los esquemas de acondicionamiento no mieloablativo o de intensidad reducida para trasplante alogénico se han relacionado con menor toxicidad orgánica y, debido a esto, con mayor tolerabilidad en pacientes de mayor edad.⁷⁻⁹ Estos esquemas han permitido que el trasplante alogénico de células hematopoyéticas (alo-TCH)

Cuadro 2. Características del trasplante

| | Pacientes menores de 50 años (n = 47) | Pacientes mayores de 50 años (n = 46) | p |
|--|---|--|-------|
| Esquema de acondicionamiento | Ciclofosfamida 350 mg/m ² /día/3días Fludarabina 25 mg/m ² /día/3días Busulfán 4 mg/kg/día/2 días o Melfalán 100 mg/m ² /día/2 días | | |
| Células CD34+ trasplantadas (mediana) | 6 x 10 ⁶ /kg | 6 x 10 ⁶ /kg | - |
| Mediana de recuperación | | | |
| Mieloide | 16 días | 15 días | 0.150 |
| Plaquetaria | 14 días | 12 días | 0.079 |
| Quimerismo al 100% | 55% | 53% | 0.824 |
| Quimerismo entre 50-99% | 45% | 47% | |
| Enfermedad injerto contra huésped aguda | 29.8% | 26.1% | 0.693 |
| Enfermedad injerto contra huésped crónica | 34% | 13% | 0.018 |
| Mediana de seguimiento en días (intervalo) | 499 (3-2213) | 375 (14-3570) | - |

sea una opción de tratamiento en pacientes que antes no eran aptos para recibirlo debido solamente a su edad, en los que precisamente es más frecuente la incidencia de neoplasias hematológicas que lo requieren. Los estudios previos encontraron que la edad por sí misma no es un factor de efecto negativo en el pronóstico de pacientes que reciben un alo-TCH cuando se prescriben esquemas de acondicionamiento menos tóxicos.¹⁰⁻¹³ Aunque algunos estudios han encontrado menor supervivencia postrasplante en pacientes de mayor edad, es necesario tener en consideración que en este grupo de edad algunas enfermedades hematológicas, como la leucemia mieloblástica aguda, muestran características distintas a lo observado en pacientes más jóvenes, ejemplo de esto es la existencia de cariotipos complejos, mutaciones genéticas que confieren resistencia a la quimioterapia o la leucemia que proviene de un síndrome mielodisplásico, lo que afecta la supervivencia de estos pacientes.⁵ En este estudio, al utilizar un esquema de acondicionamiento de intensidad reducida, no se encontró diferencia en la supervivencia a 100 días de pacientes mayores de 50

años en comparación con pacientes más jóvenes (80.4 vs 85.1%, p = 0.718). De acuerdo con lo señalado en estudios previos, al momento de elegir el paciente apto para recibir un alo-TCH, es más importante considerar la edad biológica del paciente que la edad cronológica.

En relación con las complicaciones del trasplante, algunos estudios han encontrado que la enfermedad injerto contra huésped no es más frecuente ni más intensa en pacientes de mayor edad en relación con grupos de pacientes más jóvenes.¹ En este estudio no se encontró diferencia en la incidencia ni severidad de la enfermedad injerto contra huésped aguda entre los grupos de pacientes mayores y menores de 50 años (26.1 y 29.8%, p = 0.693); sin embargo, contrario a lo encontrado en otros estudios, se observó mayor incidencia de enfermedad injerto contra huésped crónica en el grupo de menor edad (34 vs 13%, p = 0.018). En este estudio no se encontró diferencia significativa al comparar otras variables entre ambos grupos, como la cantidad de células CD34+ trasfundidas, el tiempo de recuperación hematológica o la obtención de quimerismo.

En conclusión, en este estudio se observó que la edad del paciente no fue un factor que influyera en la supervivencia o en el éxito del alo-TCH al utilizar un esquema de acondicionamiento de intensidad reducida. Es recomendable que antes de tomar la decisión de negar a un paciente de mayor edad el beneficio de recibir esta opción terapéutica, se analice su estado funcional, el estado de la enfermedad de base y las condiciones clínicas generales.

REFERENCIAS

- Du W, Dansey R, Abella EM, Baynes R, et al. Successful allogeneic bone marrow transplantation in selected patients over 50 years of age--a single institution's experience. *Bone Marrow Transpl* 1998;21(10):1043-7.
- Sanford D, Ravandi F. Management of newly diagnosed acute myeloid leukemia in the elderly: Current strategies and future directions. *Drugs Aging* 2015;1(1).
- Artz AS. Older patients/older donors: choosing wisely. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2013;2013:70-5.
- Majhail NS, Brunstein CG, Tomblyn M, Thomas AJ, et al. Reduced-intensity allogeneic transplant in patients older than 55 years: unrelated umbilical cord blood is safe and effective for patients without a matched related donor. *Biol Blood Marrow Transplant* 2008;14(3):282-9.
- Kong X, Chen Y, Wang L, Zhou Y, et al. Effect of the micro-transplantation of allogeneic hematopoietic stem cells as maintenance therapy for elderly patients with acute leukemia. *Oncol Lett* 2015; <http://www.spandidos-publications.com/10.3892/ol.2015.2995>
- Muffy LS, Kocherginsky M, Stock W, Chu Q, et al. Geriatric assessment to predict survival in older allogeneic hematopoietic cell transplantation recipients. *Haematologica* 2014;99(8):1373-9.
- Federmann B, Faul C, Meisner C, Vogel W, et al. Influence of age on outcome after allogeneic hematopoietic cell transplantation: a single center study in patients aged 60. *Bone Marrow Transpl* 2015;50(3):427-31.
- Sorrór ML, Estey E. Allogeneic hematopoietic cell transplantation for acute myeloid leukemia in older adults. *ASH Educ Progr B* 2014;2014(1):21-33.
- Muffy LS, Boulukos M, Swanson K, Kocherginsky M, et al. Pilot Study of Comprehensive Geriatric Assessment (CGA) in allogeneic transplant: CGA captures a High prevalence of vulnerabilities in older transplant recipients. *Biol Blood Marrow Transplant* 2013;19(3):429-34.
- Yamasaki S, Yoshimoto G, Ogawa R, Aoki K, et al. Factors prognostic of eligibility for allogeneic HCT among older patients with AML-CR1 and adverse- or intermediate-risk cytogenetics. *Ann Hematol* 2015;94(7):1159-65.
- Berro M, Basquiera AL, Rivas MM, Foncuberta MC, et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in the elderly. Predicting the risk for non relapse mortality. *Medicina (B Aires)* 2015;75(4):201-6.
- Blaise D, Fürst S, Crocchiolo R, El-Cheikh J, et al. Haploidentical T cell-Replete transplantation with post-transplantation cyclophosphamide for patients in or above the sixth decade of age compared with allogeneic hematopoietic stem cell transplantation from an human leukocyte antigen-matched related or unrelated donor. *Biol Blood Marrow Transplant* 2016;22(1):119-24.
- Keller JW, Andreadis C, Damon LE, Kaplan LD, Martin TG, Wolf JL, et al. Hematopoietic cell transplantation comorbidity index (HCT-CI) is predictive of adverse events and overall survival in older allogeneic transplant recipients. *J Geriatr Oncol* 2014;5(3):238-44.

Anemia hemolítica autoinmunitaria. Un reto diagnóstico y terapéutico

Ortiz-Guevara JR, Méndez-Torres M, García-Hernández LP, Ramírez E, González C, Villela L

Resumen

La afección conocida como anemia hemolítica autoinmunitaria es un trastorno poco común, causado por autoanticuerpos dirigidos contra hematíes propios. Se llama anemia hemolítica autoinmunitaria primaria (50%) en la ausencia de una enfermedad subyacente o secundaria cuando se relaciona con síndromes linfoproliferativos (20%), enfermedades autoinmunitarias (20%), infecciones y tumores. Las características clínicas dependen de la severidad del proceso hemolítico y de la enfermedad subyacente, como puede ser el caso de la leucemia linfocítica crónica o linfomas, que representan alrededor de la mitad de los casos de anemia hemolítica autoinmunitaria secundaria. Como primera línea de tratamiento contra la anemia hemolítica autoinmunitaria se prescriben dosis altas de corticosteroides. En cuanto a tratamientos de segunda línea existen varias opciones; sin embargo, la esplenectomía y el rituximab son los únicos tratamientos de segunda línea con eficacia probada a corto plazo.

PALABRAS CLAVE: anemia hemolítica autoinmunitaria.

Rev Hematol Mex. 2017 October;18(4):168-176.

Autoimmune hemolytic anemia. A diagnostic and therapeutic challenge.

Ortiz-Guevara JR, Méndez-Torres M, García-Hernández LP, Ramírez E, González C, Villela L

Abstract

The condition known as autoimmune hemolytic anemia (AIHA) is an uncommon disorder caused by autoantibodies directed against self-red blood cells (RBC). It can be known as primary AIHA (50%) in the absence of an underlying disease or secondary AIHA, when it is related with lymphoproliferative syndromes (20%), autoimmune diseases (20%), infections and tumors. Clinical features depend on the severity of the hemolytic process and by the underlying diseases, such as chronic lymphocytic leukemia and lymphomas, which account for about half of all secondary AIHA cases. As the first line treatment for AIHA is high dose of steroids. For a second line treatment there are several options, although splenectomy and rituximab are the only second-line treatments with a proven short-term efficacy.

KEYWORDS: autoimmune hemolytic anemia

Servicio de Hematología y Banco de Sangre, Centro Médico Dr. Ignacio Chávez, ISSSTESON, Hermosillo, Sonora, México.

Recibido: 21 de noviembre 2017

Aceptado: 28 de noviembre 2017

Correspondencia

Dr. Luis Villela
l.villela@isssteson.gob.mx

Este artículo debe citarse como

Ortiz-Guevara JR, Méndez-Torres M, García-Hernández LP, Ramírez E y col. Anemia hemolítica autoinmunitaria. Un reto diagnóstico y terapéutico. Hematol Mex. 2017 oct;18(4):168-176.

ANTECEDENTES

La anemia hemolítica consiste en la destrucción del eritrocito a nivel intravascular o extravascular. Las anemias hemolíticas intravasculares pueden ser por anticuerpos propios del individuo contra un antígeno alógeno (reacción transfusional) o en forma rara un autoanticuerpo (anemia hemolítica de Landsteiner). Las anemias hemolíticas extravasculares son por defecto de membrana del eritrocito, por alteraciones de las cadenas de hemoglobina, por defectos enzimáticos y también por procesos autoinmunitarios.

En esta revisión nos enfocaremos principalmente a la anemia hemolítica autoinmunitaria, trastorno poco común, causado por autoanticuerpos dirigidos contra hematíes propios; tiene incidencia de 1-3 por 100,000 habitantes.¹ Se llama anemia hemolítica autoinmunitaria primaria (50%) en la ausencia de una enfermedad subyacente o secundaria cuando se relaciona con síndromes linfoproliferativos (20%), enfermedades autoinmunitarias (20%), infecciones y tumores.²

La exclusión de fármacos que induzcan hemólisis es particularmente importante, porque suspender el fármaco es la medida más efectiva en tal situación.³

Fisiopatología

Los mecanismos de la fisiopatología de la anemia hemolítica autoinmunitaria incluyen una serie de pasos complejos que implican múltiples interacciones inmunológicas. La anemia hemolítica autoinmunitaria se define como el aumento de la destrucción de hematíes en la presencia de autoanticuerpos. Estos autoanticuerpos son producidos por linfocitos B autorreactivos circulantes, en sincronía con linfocitos T cooperadores. El sistema de complemento está implicado igualmente en la patogénesis de la anemia hemolítica autoinmunitaria, que puede

inducir lisis osmótica eritrocitaria directa por medio de la activación del complejo de ataque a la membrana.

Los autoanticuerpos son capaces de destruir hematíes por un mecanismo de citotoxicidad mediada por células dependiente de anticuerpos, mediado por linfocitos T CD8 citotóxicos y linfocitos NK, al igual que macrófagos activados portadores de receptores Fc, que reconocen y fagocitan eritrocitos opsonizados por autoanticuerpos y complemento. La lisis directa por complemento ocurre principalmente en el hígado y en la circulación, mientras la fagocitosis y la destrucción de hematíes mediadas por linfocitos T CD8+ tiene lugar en el bazo y en órganos linfoides.⁴

Los anticuerpos contra hematíes más comunes son IgG, que generalmente reaccionan a 37°C y, por tanto, son responsables de las formas de anemia hemolítica autoinmunitaria por anticuerpos calientes. La anemia hemolítica autoinmunitaria por anticuerpos calientes representa 70 a 80% de todos los casos en adultos, generalmente se trata de un autoanticuerpo del isotipo IgG1.^{4,5}

En 50% de los casos se encuentran fragmentos de complemento, comúnmente C3d y usualmente en combinación con IgG. Los autoanticuerpos IgA están presentes en 15 a 20% de los pacientes y por lo general en combinación con IgG, con menos frecuencia se encuentran solos.⁶

Los autoanticuerpos IgM producen principalmente hemólisis intravascular y su temperatura óptima de reacción es 4°C, por tanto, éstos son los responsables de las formas de anemia hemolítica autoinmunitaria por anticuerpos fríos. De igual forma, la amplitud termal de los autoanticuerpos IgM va desde 0 a 34°C y los que tienen actividad termal cerca de temperaturas fisiológicas son los autoanticuerpos más perjudiciales.⁵

En la **Figura 1** se observa de manera detallada lo comentado respecto a la fisiopatología de la anemia hemolítica autoinmunitaria.

Diagnóstico

El diagnóstico preciso de la anemia hemolítica autoinmunitaria es obligatorio y para establecer el diagnóstico deben estar presentes dos principales criterios: la evidencia serológica de autoanticuerpos y la evidencia clínica o de laboratorio de hemólisis. Las manifestaciones clínicas más comunes en estos pacientes son los síntomas en relación con la anemia, como fatiga, palidez y disnea. Asimismo, principalmente en casos de anemia hemolítica autoinmunitaria secundaria se observa fiebre, dolor articular y hemorragias.⁷

Los pacientes con anemia hemolítica crónica pueden encontrarse asintomáticos y la hemólisis sólo se documenta en pruebas de laboratorio. En este escenario, deben solicitarse las siguientes

pruebas de laboratorio: biometría hemática completa, cuenta de reticulocitos, frotis de sangre periférica, prueba de Coombs directa, lactato deshidrogenasa (LDH), incremento de bilirrubina indirecta y reducción de la haptoglobina.³

Dos preguntas deben responderse: ¿Qué tipo de anticuerpo está relacionado? y ¿La anemia hemolítica autoinmunitaria es primaria o secundaria? El tipo de anticuerpos puede identificarse con el uso de anticuerpos monoespecíficos para inmunoglobulina G y C3d. Cuando los hematíes son cubiertos con IgG o IgG más C3d, generalmente se trata de anticuerpos calientes, en tanto, cuando los hematíes son cubiertos sólo con C3d, los anticuerpos fríos son los asociados más comúnmente, aunque no en la totalidad de los casos.² En la **Figura 2** se muestra el aspecto de la prueba de Coombs según el resultado positivo o negativo en gel.

La sospecha de estos anticuerpos también puede surgir por los datos clínicos. Los pacientes con anticuerpos calientes tendrán la hemólisis a temperatura ambiente, mientras que los de anticuerpos fríos, cuando las partes distales del individuo afectado lleguen a menos de 22°C. Un bajo porcentaje de pacientes pueden cursar asintomáticos.⁸

Una prueba de Coombs por sí sola no establece el diagnóstico de anemia hemolítica autoinmunitaria, aproximadamente 1 por cada 10,000 donadores de sangre sanos y 8% de los pacientes hospitalizados muestran una prueba de Coombs positiva,⁹ por tanto, una prueba de Coombs positiva debe interpretarse en asociación con las manifestaciones clínicas y la evidencia de hemólisis. De 2 a 6% de los pacientes con características clínicas sugerentes de anemia hemolítica autoinmunitaria tienen la prueba de Coombs negativa, esto se debe a la baja concentración de anticuerpos tipo IgG unidos a la membrana de los eritrocitos o a la baja

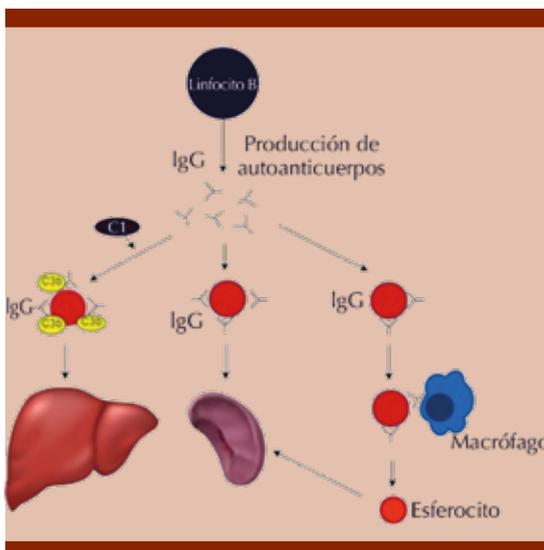


Figura 1. Mecanismos de destrucción eritrocitaria en la anemia hemolítica autoinmunitaria por anticuerpos calientes. La lisis directa por complemento ocurre principalmente en el hígado, mientras que la fagocitosis y destrucción de hematíes tienen lugar en el bazo y en órganos linfoides.

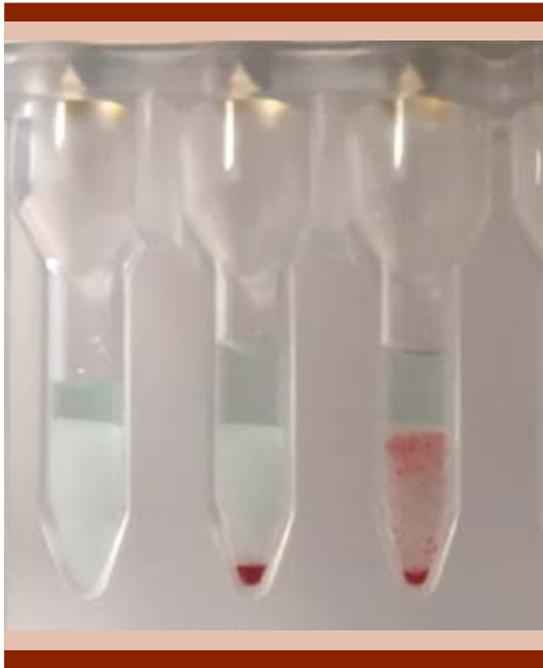


Figura 2. Prueba de Coombs. Se interpreta de acuerdo con si existe aglutinación o no. Si existe aglutinación, es decir, que se obtiene un resultado positivo, el anticuerpo específico se queda en la parte de arriba debido a que las partículas formadas por aglutinación son incapaces de atravesar los poros, presentando un patrón reticulado característico. Si no hay aglutinación, el líquido atraviesa el gel mediante unos poros y queda abajo del tubo tras la centrifugación.

afinidad de los anticuerpos que son removidos por los procedimientos de lavado de la técnica utilizada (o a ambas situaciones).¹⁰ El hallazgo de una prueba de Coombs negativa en la anemia hemolítica autoinmunitaria se asocia con diferentes causas inherentes a la realización de esta prueba, por lo que es necesario el uso de técnicas de mayor sensibilidad, como la citometría de flujo, la prueba de polibreno directa y de ELISA, para detectar los autoanticuerpos eritrocitarios causantes de la hemólisis.¹¹ Se prefiere la citometría de flujo por su mayor sensibilidad a la técnica de eluido de células rojas y porque para la realización de este último es necesario personal con mayor experiencia en la técnica.

Existen tres posibles razones para que una anemia hemolítica autoinmunitaria muestre una prueba de Coombs negativa: 1) que la detección de IgG sensibilizada se encuentre abajo del umbral de detección de la prueba comercial; 2) baja afinidad de la IgG por los lavados que se realizan durante el procedimiento y 3) sensibilización por IgA solamente, o anticuerpos IgM y no activa complemento, por lo que no se puede detectar.¹¹ Por tanto, ante la sospecha de anemia hemolítica por clínica o laboratorio y una prueba de Coombs directo negativa debe solicitarse una prueba de Coombs con gel o por citometría de flujo porque en el caso de anemia hemolítica autoinmunitaria intravascular con prueba de Coombs negativa debe descartarse anemia hemolítica por hemoglobinuria paroxística nocturna, coagulación intravascular diseminada o púrpura trombocitopénica trombótica.⁵

La citometría de flujo es un método analítico mediante el que es posible marcar cualquier molécula que sea de interés siempre que se disponga de un anticuerpo acoplado a un fluorocromo, es de gran utilidad en pacientes con anemia hemolítica autoinmunitaria. La evidencia actual muestra que la citometría de flujo es definitivamente una técnica que tiene mayor sensibilidad que la prueba de Coombs, aunque en situaciones de recursos limitados, ésta es una buena alternativa a la citometría de flujo.¹²

Anemia hemolítica de anticuerpos fríos

Los autoanticuerpos fríos de células rojas pueden fijar el complemento cuando los pacientes están expuestos a temperaturas bajas, usualmente ocurre en las extremidades del paciente, se manifiesta con acrocianosis y orina oscura (marrón) acompañada de un síndrome anémico agudo y en ocasiones ictericia.⁵

Estos anticuerpos se presentan en pacientes con infecciones bacterianas (en especial gérme-

nes atípicos como *Chlamydia* o *Mycoplasma pneumoniae*) o virales, mientras que los autoanticuerpos calientes de anemia hemolítica autoinmunitaria se desarrollan principalmente en los casos primarios o secundarios como linfomas y trastornos autoinmunitarios.⁷

La hemoglobinuria paroxística fría es un raro trastorno transitorio que afecta a pacientes pediátricos seguido de infecciones de las vías respiratorias superiores u otras infecciones. Está asociado con hemólisis intravascular severa aguda acompañada de fiebre, dolor en el abdomen, la espalda y las extremidades inferiores, además de orina oscura.⁸

Anemia hemolítica de anticuerpos calientes

En la anemia hemolítica autoinmunitaria caliente la manifestación clínica tiende a ser más variable, con un comienzo insidioso de síntomas de anemia y otros síntomas inespecíficos, como fiebre, y generalmente seguido de padecimientos crónicos subyacentes, como sangrado, dolor abdominal y pérdida de peso.⁷

En un comienzo agudo, con hemólisis fulminante, palidez, ictericia, orina oscura, hepatomegalia y esplenomegalia, está más asociado con infecciones virales. La esplenomegalia o linfadenopatías sugieren la búsqueda intencionada de un padecimiento linfoproliferativo.⁸

En el **Cuadro 1** se muestra la clasificación de la anemia hemolítica autoinmunitaria según el tipo de autoanticuerpos y su temperatura óptima de reacción.

Afecciones especiales de la anemia hemolítica autoinmunitaria

Síndrome de Evans

El síndrome de Evans es una variante de la anemia hemolítica autoinmunitaria, se trata de

Cuadro 1. Clasificación de la anemia hemolítica autoinmunitaria

| |
|--|
| Autoanticuerpos calientes, tipo IgG (la temperatura óptima de reacción es de 37°C) |
| 1. Anemia hemolítica autoinmunitaria primaria por autoanticuerpos calientes |
| 2. Anemia hemolítica autoinmunitaria secundaria por autoanticuerpos calientes |
| Autoanticuerpos fríos, tipo IgM (la temperatura óptima de reacción es de 0-4°C) |
| 1. Síndrome de aglutininas frías |
| 2. Hemoglobinuria paroxística por frío |
| Autoanticuerpos mixtos |
| 1. Anemia hemolítica autoinmunitaria inducida por fármacos |
| 2. Anemia hemolítica autoinmunitaria con prueba de Coombs negativa |

IgG: inmunoglobulina G; IgM: inmunoglobulina M.

una afección hematológica caracterizada por bicitopenia autoinmunitaria: anemia hemolítica y trombocitopenia¹⁰ con o sin sangrado de mucosas y petequias, en ausencia de otra causa.¹³ El diagnóstico se establece por exclusión de otras enfermedades, que incluyen procesos infecciosos, malignos y enfermedades autoinmunitarias.¹⁴ Después de la aparición de la primera citopenia, la segunda ocurre meses después, lo que puede retrasar el diagnóstico.¹⁵ Es un trastorno raro, diagnosticado en 0.8 a 3.7% de todos los casos de anemia hemolítica autoinmunitaria.¹³ En adultos, una causa subyacente puede identificarse hasta en 70% de los casos.¹⁶ Se asocia con diversos trastornos de desregulación inmunitaria en síndromes linfoproliferativos, inmunodeficiencias primarias, enfermedades del colágeno, colitis ulcerativa¹⁷ y enfermedades autoinmunitarias.¹⁸

El diagnóstico diferencial del síndrome de Evans incluye púrpura trombocitopénica trombótica, síndrome de aglutininas frías, otras causas de anemia hemolítica adquirida o hereditaria y anemias hemolíticas inducidas por fármacos.¹⁹

La primera línea de tratamiento contra el síndrome de Evans es corticoesteroides con o sin inmunoglobulina intravenosa.²⁰

Anemia hemolítica autoinmunitaria por IgA

La anemia hemolítica autoinmunitaria mediada por IgA es un acertijo clínico en el que el diagnóstico a menudo se retrasa y que sólo puede ser certero por medio de un examen directo de anti-globulina (DAT) monoespecífico. Este diagnóstico debe considerarse cuando se obtiene un resultado negativo del examen directo de anti-globulina y se tiene alta sospecha de anemia hemolítica autoinmunitaria.¹¹ Los anticuerpos IgA están presentes en 14% de los pacientes con anemia hemolítica autoinmunitaria por anticuerpos calientes, pero siempre en asociación con IgG o IgM.²¹ Los autoanticuerpos IgA identificados aisladamente como el causante de anemia hemolítica autoinmunitaria se han reportado raramente, sólo se identificaron 5 casos entre 5,177 pacientes referidos durante 13.5 años.¹³ Los autoanticuerpos IgA fríos también son bastante raros y aparentemente tienen especificidad restringida contra antígenos Pr y Sa en glicoforinas.²²

En 1984, Clark y su grupo investigaron los mecanismos hemolíticos de la anemia hemolítica autoinmunitaria por IgA.²³ Los autores confirmaron que la presentación clínica de anemia hemolítica autoinmunitaria por IgA era similar a la de la anemia hemolítica autoinmunitaria por IgG y pudieron demostrar *in vitro* que la citotoxicidad mediada por células dependientes de anticuerpos era su mecanismo de hemólisis. De igual manera hay evidencia de que los autoanticuerpos IgA activan también el complemento por la vía de las lectinas.²⁴ La **Figura 3** propone un algoritmo para el diagnóstico de la anemia hemolítica autoinmunitaria.

Tratamiento de la anemia hemolítica autoinmunitaria

El tratamiento de la anemia hemolítica autoinmunitaria incluye primordialmente corticoesteroides, esplenectomía e inmunosu-

presores. Los corticoesteroides continúan siendo la primera línea de tratamiento contra anemia hemolítica autoinmunitaria primaria por anticuerpos calientes; son efectivos en 70 a 80% de los casos.²⁵ Por lo general se prescribe prednisona, a dosis inicial de 1.0-1.5 mg/kg/día de una a tres semanas hasta alcanzar concentraciones de hemoglobina superiores a 10 g/dL.²⁶ Sin embargo, sólo 1 de 3 casos permanece en remisión a largo plazo una vez que el tratamiento se suspende, 50% requiere dosis de mantenimiento y 20% necesita tratamiento de segunda línea adicional.²⁶ En pacientes con respuesta, la dosis de prednisona debe ser escalonada, reduciendo 20-30 mg/día durante 4-6 semanas, posteriormente 5 mg cada mes.²⁷

Sólo 20% de los pacientes continúa en remisión después de suspender el esteroide; 70% de los pacientes responderán a la esplenectomía, pero con rituximab se reportó una mayor tasa de respuesta.²⁸

Si el paciente no responde inicialmente al tratamiento con corticoesteroides, debemos progresar a la segunda línea de tratamiento. Se han descrito múltiples opciones como tratamiento de segunda línea, aunque rituximab y la esplenectomía son las únicas que han probado efectividad a corto plazo.²

El tiempo de respuesta al tratamiento tiene una amplia variación, algunos pacientes responden rápido y otros tardan semanas o meses.²⁹ Previo a la administración, se recomienda cribado para hepatitis B, porque la reactivación viral es potencialmente fatal.²⁷ El rituximab puede prescribirse en casos de síndrome de Evans secundario a desregulación inmunitaria.³⁰

Existe un reporte de un centro académico de referencia de diferentes esquemas de tratamiento contra el síndrome de Evans, en el que hubo respuesta tras la administración conjunta de

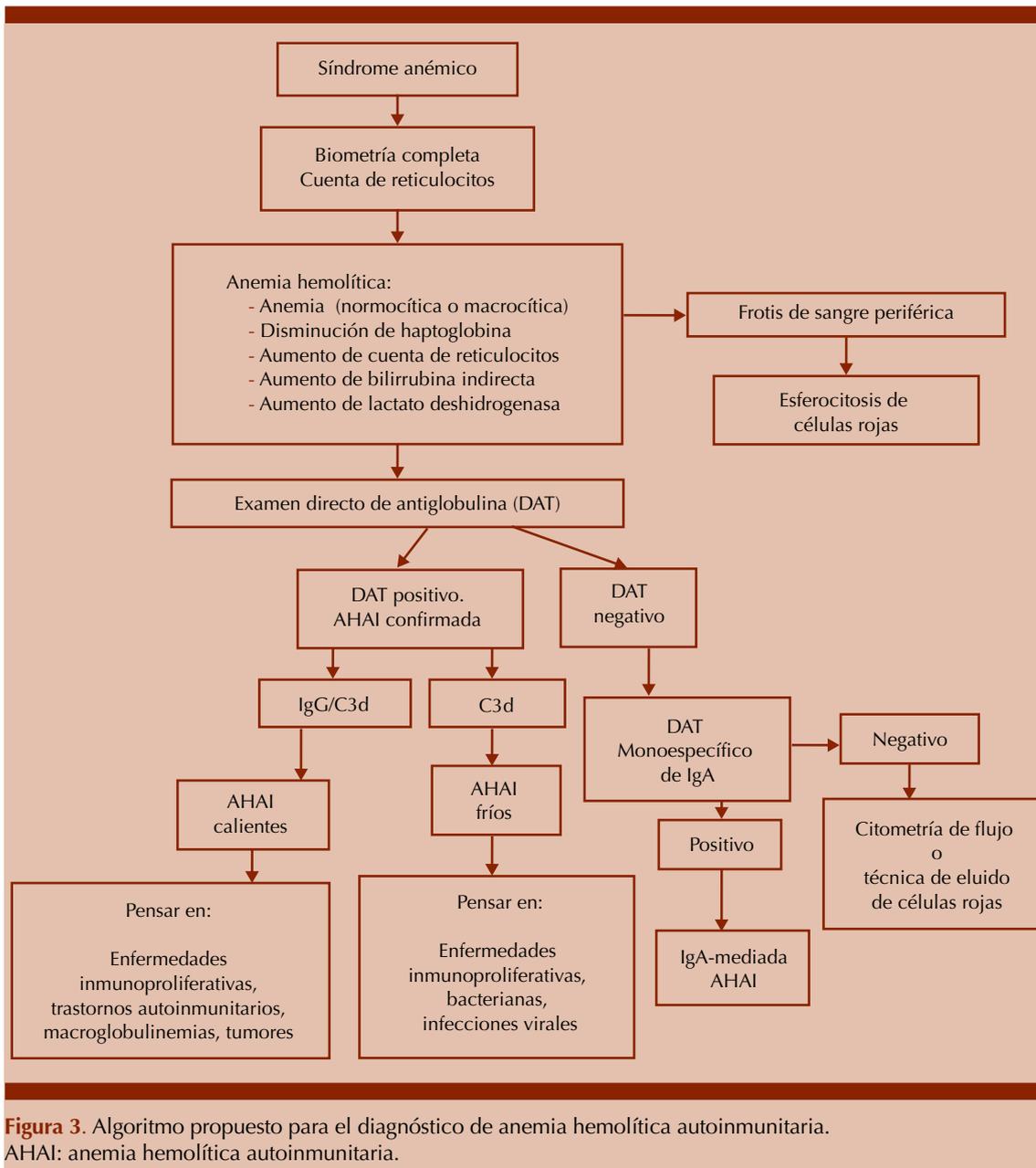


Figura 3. Algoritmo propuesto para el diagnóstico de anemia hemolítica autoinmunitaria. AHA: anemia hemolítica autoinmunitaria.

dexametasona y danazol en 33.3% de los casos, de éstos sólo un caso tuvo recaída, en el que posteriormente se optó por esplenectomía.¹⁹

Cerca de 70% de los pacientes en tratamiento con glucocorticoides y rituximab estaba todavía

en remisión a los 36 meses, en comparación con 45% de los tratados sólo con esteroides.³¹

La esplenectomía se propuso a pacientes sin respuesta a tratamiento con corticoesteroides, requerimientos diarios de mantenimiento con

dosis de prednisona mayor a 10 mg y múltiples episodios de recaída.²

Una remisión parcial o completa se obtiene aproximadamente en dos de tres pacientes (38-82%). Los pacientes con hemólisis persistente posterior a la esplenectomía requieren dosis más bajas de corticoesteroides a las administradas antes de la cirugía.²⁶

El porcentaje de pacientes que tuvieron recaída después de la esplenectomía fue de 13%, descrito en diversos estudios retrospectivos seleccionados.³²

Antes de la cirugía, se indica inmunización contra neumococo, meningococo, *Haemophilus* y particularmente se repite la vacunación contra neumococo a los cinco años.²

Otras opciones terapéuticas, como danazol, ciclosporina y azatioprina, se prescribían como tratamiento de segunda línea en asociación con prednisona, con buenos resultados, pero con carencia de evidencia del beneficio.²⁶

La **Figura 4** muestra el algoritmo del tratamiento de primera y segunda línea contra la anemia hemolítica autoinmunitaria.

REFERENCIAS

1. Barros MMO, Blajchman MA, Bordin JO. Warm autoimmune hemolytic anemia: recent progress in understanding the immunobiology and the treatment. *Transfusion Medicine Reviews* 2010;24:195-210.
2. Lechner K, Jäger U. How I treat autoimmune hemolytic anemias in adults. *Blood* 2020;116:1831-8.
3. Valent P, Lechner K. Diagnosis and treatment of autoimmune haemolytic anaemias in adults: A clinical review. *Wiener Klinische Wochenschrift* 2008;120:136-51.
4. Petz L, Garratty G. Immune hemolytic anemias. *Immune Hemolytic Anemias*. 2nd ed. 2004;1-591.
5. Michel M. Warm autoimmune hemolytic anemia: Advances in pathophysiology and treatment. *Presse Medicale* 2014;43.
6. Berentsen S. Role of complement in autoimmune hemolytic anemia. *Transfusion Medicine and Hemotherapy* 2015;42:303-10.
7. Gehrs BC, Friedberg RC. Autoimmune hemolytic anemia. *Am J Hematol* 2002;69:258-71.
8. Alwar V, Shanthala DAM, Sitalakshmi S, Karuna RK. Clinical patterns and hematological spectrum in autoimmune hemolytic anemia. *J Lab Physicians* 2010;2(1):17-20.
9. Stratton F, Rawlinson VI, Merry AH, Thomson EE. Positive direct antiglobulin test in normal individuals. II. *Clin Lab Haematol* 1983;5(1):17-21.
10. Worledge SM. The interpretation of a positive direct antiglobulin test. *Br J Haematol* 1978;39(2):157-62.
11. Segel GB, Lichtman MA. Direct antiglobulin ("Coombs") test-negative autoimmune hemolytic anemia: A review. *Blood Cells Mol Dis* 2014;52(4):152-60.
12. Chaudhary R, Das SS, Gupta R, Khetan D. Application of flow cytometry in detection of red-cell-bound IgG in Coombs-negative AIHA. *Hematology* 2006;11(4):295-300.
13. Michel M, Chanet V, Dechartres A, Morin AS, et al. The spectrum of Evans syndrome in adults: New insight into the disease based on the analysis of 68 cases [Internet]. *Blood* 2009. Available from: <http://bloodjournal.hematologylibrary.org/cgi/reprint/114/15/3167>
14. Norton A, Roberts I. Management of Evans syndrome. *Br J Haematol* 2006;312:125-37.
15. Köhler G, Milstein C. Continuous cultures of fused cells secreting antibody of predefined specificity. *Nature* 1975;256(5517):495-7.
16. Dave P, Krishna K, Diwan AG. Evan's syndrome revisited. *J Assoc Physicians India* [Internet]. 2012;60:60-1. Available

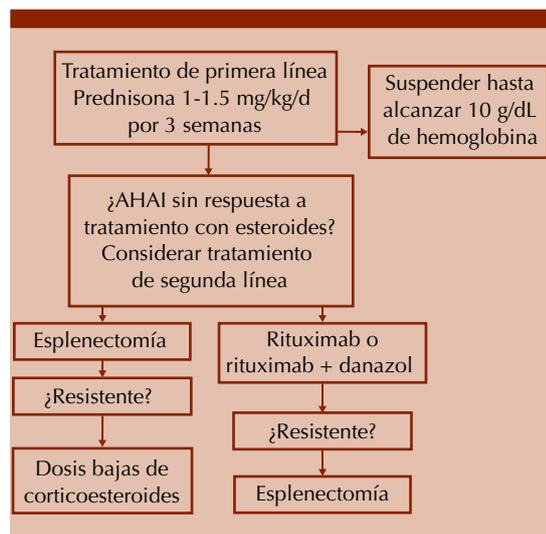


Figura 4. Algoritmo de tratamiento de la anemia hemolítica autoinmunitaria. AHA: anemia hemolítica autoinmunitaria.

- from: <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=medl&NEWS=N&AN=23029746>
17. Ucci G, Ferrando P, Valentini D, Zavallone L. A case of Evans' syndrome in a patient with ulcerative colitis. *Dig Liver Dis* 2003;35(6):439-41.
 18. Mcgann PT, Mcdade J, Mortier NA, Combs MR, Ware RE. IgA-mediated autoimmune hemolytic anemia in an infant. *Pediatr Blood Cancer* 2011;56(5):837-9.
 19. Jaime-Pérez JC, Guerra-Leal LN, López-Razo ON, Méndez-Ramírez N, Gómez-Almaguer D. Experience with Evans syndrome in an academic referral center. *Rev Bras Hematol Hemoter* [Internet]. 2015;37(4):230-5. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bjhh.2015.03.002>
 20. Font J, Jimenez S, Cervera R, Garcia-Carrasco M, Ramos-Casals M, Campdelacreu J, et al. Splenectomy for refractory Evans' syndrome associated with antiphospholipid antibodies: report of two cases. *Ann Rheum Dis* [Internet] 2000;59(11):920-3. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11053074>
 21. Hewitt S, Booker DJ, Bailey A. Red cell autoantibodies, multiple immunoglobulin classes, and autoimmune hemolysis. *Transfusion* 1990;30(8):714-7.
 22. Kewitz S, Groß HJ, Kosa R, Roelcke D. Anti-Pr cold agglutinins recognize immunodominant α 2,3- or α 2,6-sialyl groups on glycoporphins. *Glycoconj J* 1995;12(5):714-20.
 23. Clark DA, Dessypris EN, Jenkins DE, Krantz SB. Acquired immune hemolytic anemia associated with IgA erythrocyte coating: investigation of hemolytic mechanisms. *Blood* [Internet]. 1984;64(5):1000-5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6386071>
 24. Suankratay C, Zhang Y, Jones D, Lint TF, Gewurz H. Enhancement of lectin pathway haemolysis by immunoglobulins. *Clin Exp Immunol* 1999;117(3):435-41.
 25. Sokol RJ, Booker DJ, Stamps R, Booth JR. Autoimmune hemolytic anemia due to iga class autoantibodies. *Immunohematology* 1996;12(1):14-9.
 26. Zanella A, Barcellini W. Treatment of autoimmune hemolytic anemias. *Haematologica* 2014;99:1547-54.
 27. Allard S, Hill A. Autoimmune haemolytic anaemia. *ISBT Sci Ser.* 2016;60(357):85-92.
 28. Barcellini W, Zaja F, Zaninoni A, Imperiali FG, Battista ML, Di Bona E, et al. Low-dose rituximab in adult patients with idiopathic autoimmune hemolytic anemia: Clinical efficacy and biologic studies. *Blood* 2012;119(16):3691-7.
 29. Zaja F, Vianelli N, Sperotto A, Patriarca F, et al. Anti-CD20 therapy for chronic lymphocytic leukemia-associated autoimmune diseases. *Leuk Lymphoma* 2003;44(11):1951-5.
 30. Rodella E, Pacquola E, Bianchini E, Ramazzina E, Paolini R. Consolidation treatment with rituximab induces complete and persistent remission of mixed type Evans syndrome. *Blood Coagul Fibrinolysis* [Internet]. 2008;19(4):315-8. Available from: <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=med5&NEWS=N&AN=18469554%5Cnhttp://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18469554>
 31. Bussone G, Ribeiro E, Dechartres A, Viallard JF, et al. Efficacy and safety of rituximab in adults' warm antibody autoimmune haemolytic anemia: Retrospective analysis of 27 cases. *Am J Hematol* 2009;84(3):153-7.
 32. Diesen DL, Zimmerman SA, Thornburg CD, Ware RE, et al. Partial splenectomy for children with congenital hemolytic anemia and massive splenomegaly. *J Pediatr Surg* 2008;43(3):466-72.

Papel del trasplante de células progenitoras hematopoyéticas en la leucemia mieloide aguda

Flores-Jiménez JA^{1,2}, Zambrano-Velarde MA¹, Vega-Cortés D¹, Tovar-Rojas KG¹, Gutiérrez-Aguirre CH³, Gómez-Almaguer D³

Resumen

El trasplante de células progenitoras hematopoyéticas se ha realizado como tratamiento de la leucemia mieloide aguda, en sus diferentes vertientes y en pacientes con recaídas o en riesgo alto. Las pruebas moleculares y citogenéticas han permitido realizar una correcta evaluación y ver qué paciente se beneficiaría más con la adición de un trasplante como parte de su estrategia terapéutica. Individualizar el tratamiento para cada paciente de acuerdo con su riesgo, edad, condición clínica y la disponibilidad de un donante permite escoger el mejor tratamiento de inducción, consolidación y la adición o no de un trasplante. En nuestro medio incorporar un trasplante ofrece la combinación de citotoxicidad y efecto de injerto *versus* leucemia, lo que se traduce en una opción curativa para los pacientes. Hoy día la incorporación del trasplante haploidéntico permite que los paciente que no cuentan con donante compatible sean susceptibles de ser rescatados con resultados favorables. En ausencia de fármacos novedosos, efectivos y accesibles para curar la leucemia mieloide aguda, el trasplante tiene un papel preponderante para dar oportunidad a los pacientes que estaban destinados a fracasar.

PALABRAS CLAVE: leucemia mieloide aguda, trasplante de médula ósea, quimioterapia.

Rev Hematol Mex. 2017 October;18(4):177-186.

Role of the hematopoietic stem cell transplantation in acute myeloid leukemia.

Flores-Jiménez JA^{1,2}, Zambrano-Velarde MA¹, Vega-Cortés D¹, Tovar-Rojas KG¹, Gutiérrez-Aguirre CH³, Gómez-Almaguer D³

Abstract

The hematopoietic stem cell transplant has been done as a treatment for acute myeloid leukemia, in its different aspects and in patients with relapse or high risk. Molecular and cytogenetic tests have allowed us to make a correct evaluation and see which patient would benefit the most with the addition of a transplant as part of their therapeutic strategy. Individualizing the treatment for each patient according to their risk, age, clinical condition and the availability of a donor

¹ Hospital Civil Dr. Juan I. Menchaca, Universidad de Guadalajara, Guadalajara, Jalisco, México.

² Centro Universitario de Tonalá, Tonalá, Jalisco.

³ Servicio de Hematología, Hospital Universitario Dr. José Eleuterio González, Universidad Autónoma de Nuevo León, Monterrey, Nuevo León, México.

Recibido: 18 de noviembre 2017

Aceptado: 27 de noviembre 2017

Correspondencia

Dr. Juan Antonio Flores Jiménez
juan.fjimenez@academicos.udg.mx

Este artículo debe citarse como

Flores-Jiménez JA, Zambrano-Velarde MA, Vega-Cortés D, Tovar-Rojas KG y col. Papel del trasplante de células progenitoras hematopoyéticas en la leucemia mieloide aguda. Hematol Méx. 2017 oct;18(4):177-186.

allows choosing the best induction therapy, consolidation and the addition or not of a transplant. In our environment, the incorporation of a transplant offers a combination of cytotoxicity and graft effect *versus* leukemia, which translates into a curative option for patients. Nowadays, the incorporation of the haploidentical transplant allows patients who do not have a compatible donor to be able to be rescued with favorable results. In the absence of novel, effective and accessible drugs to cure acute myeloid leukemia, transplantation has a preponderant role to give opportunity to patients who were destined to fail.

KEYWORDS: leukemia, acute, myeloid; bone marrow transplantation; chemotherapy

¹ Hospital Civil Dr. Juan I. Menchaca, Universidad de Guadalajara, Guadalajara, Jalisco, México.

² Centro Universitario de Tonalá, Tonalá, Jalisco.

³ Servicio de Hematología, Hospital Universitario Dr. José Eleuterio González, Universidad Autónoma de Nuevo León, Monterrey, Nuevo León, México.

Correspondence

Dr. Juan Antonio Flores Jiménez
juan.fjimenez@academicos.udg.mx

ANTECEDENTES

El trasplante de progenitores hematopoyéticos es una opción terapéutica potencialmente curativa para los pacientes con leucemia mieloide aguda. La administración de esta terapia ha permitido tratar pacientes en riesgo alto y con pronóstico adverso.¹ La leucemia mieloide aguda es una enfermedad clonal en la que la célula troncal hematopoyética ha perdido su capacidad de autorregulación, lo que desencadena la proliferación masiva de células anormales y neoplásicas que reemplazan la médula ósea quitando espacio al resto de células residentes, lo que se traduce en hematopoyesis ineficaz y finalmente en datos clínicos del paciente.²

A excepción de la leucemia mieloide aguda M3 (promielocítica), cuyo tratamiento y pronóstico con tretinoína ha cambiado radicalmente la tasa de respuesta y curación en ese grupo de pacientes, el resto de las leucemias continúan siendo un verdadero reto para el clínico. La leucemia mieloide aguda puede clasificarse morfológicamente con técnicas histoquímicas, inmunofenotipo, estudios citogenéticos y moleculares.^{3,4} Se reconocen ocho variedades en la clasificación franco-américo-británica (FAB) que van del M0 a M7.⁵ Este abordaje diagnós-

tico resulta trascendental para definir el tipo de tratamiento, la duración y la necesidad de hacer un trasplante en el curso del tratamiento.

El pronóstico de los pacientes con leucemia mieloide aguda depende de varios factores, entre ellos la edad avanzada, el estado funcional, hallazgos genéticos, citogenéticos y moleculares en la células malignas, exposición previa a quimioterapia o radioterapia, antecedentes de mielodisplasia, etc.⁶ En el curso del tiempo las respuestas clínicas de los pacientes son mejores debido a varios factores, como la aparición de tratamientos específicos como el ácido holo-transretinoico en la leucemia mieloide aguda M3,⁷ mejor técnica para el trasplante de progenitores hematopoyéticos, realización de trasplantes de intensidad reducida y mejor soporte transfusional, nuevos y mejores antibióticos, antimicóticos, antivirales, etc.

Un estudio británico de más de 11 mil pacientes demostró que a mayor edad las tasas de remisión completa, la supervivencia libre de progresión y la supervivencia global a cinco años eran mucho menores.⁸ La supervivencia global a cinco años para el grupo de 15 a 24 años fue de 53%, en el grupo de 25 a 39 años de 49%, 40 a 59 años de 33%, 60 a 69 años de 13%, 70 a 79 años de 3% y en mayores de 80 años de 0%.⁹

El tratamiento convencional de la leucemia mieloblástica aguda (con excepción de la leucemia promielocítica o M3) se basa en quimioterapia denominada 7+3, que incluye inicialmente tres dosis de antraciclina (daunorrubicina 45-90 mg/m²/día durante tres días) y siete días de citarabina 100 a 200 mg/m²/día, vía intravenosa en infusión continua por siete días.¹⁰ Algunos grupos han prescrito mitoxantrona y algún otro antracíclico con resultados comparables.¹¹ Una vez obtenida la remisión se administran dosis altas de citarabina por 2 a 3 ciclos (3000 mg/m²/12 h días 1, 3 y 5) y termina el tratamiento para luego iniciar vigilancia.¹²⁻¹⁴ Aun en el mejor de los casos, es decir, pacientes jóvenes con riesgo bajo, la cifra de 40-50% de supervivencia es lo habitual. En el tercer mundo las cifras son mucho menores, en nuestro país difícilmente logramos cifras superiores a 35% a cinco años del diagnóstico.¹⁵

En este momento la clasificación citogenética y molecular permite definir tres grupos de riesgo: favorable, intermedio y adverso.¹⁶ A través de esta clasificación se puede elegir la mejor opción de consolidación luego de que el paciente logre la remisión con el esquema de inducción, ya sea quimioterapia o un trasplante de progenitores hematopoyéticos. Un paciente con inv(16), t(8;21) o del(Y) sin otras alteraciones moleculares sería susceptible de recibir un esquema de inducción a la remisión seguido de consolidación 2-4 ocasiones con dosis altas de citarabina sin necesidad de un trasplante; en cambio, un paciente con monosomía de los cromosomas 5 o 7 tiene riesgo alto y tendría que recibir un trasplante en primera remisión completa. En los pacientes con citogenética normal resultan de gran utilidad los marcadores moleculares, como el MLL, FLT3-ITD, CEBPA y NPM1, marcadores de pronóstico para identificar el riesgo de recaída después de que se ha logrado la remisión completa.¹⁶

Trasplante autólogo vs quimioterapia

La quimioterapia se dejará exclusivamente para pacientes en riesgo bajo y que logren la remisión completa posterior a la inducción a la remisión. Desde el diagnóstico la sincronización o el *timing* para ir ganando tiempo son fundamentales, es decir, desde el primer día debe pensarse cuál paciente podría necesitar un trasplante y en función de eso plasmar en la historia clínica el número de hermanos, padres y sus edades. En algunos casos es importante solicitar estudios de histocompatibilidad desde un inicio (HLA A, B, C, DRB1 y DQB1).

Una vez que el paciente se encuentra en su primera remisión, el tratamiento de consolidación debe elegirse de acuerdo con el grupo de riesgo del paciente. Los pacientes en riesgo bajo o favorable [t(8;21), inv(16), t(16;16)] deben recibir tratamiento con dosis altas de citarabina. Estos pacientes pueden tener supervivencia de 60% cuando se administran 2 a 4 ciclos de consolidación con dosis altas de citarabina,¹⁷ por lo que un trasplante autólogo o alogénico en su primera remisión no está indicado. Los pacientes en riesgo intermedio y alto idealmente deben ser aptos para recibir un trasplante de progenitores hematopoyéticos porque cuando se administra solamente quimioterapia (dosis altas de citarabina) como consolidación, la supervivencia es menor a 30%.¹⁸ El auto-trasplante de progenitores hematopoyéticos es una opción que puede utilizarse principalmente en los pacientes que no disponen de un donante compatible o en pacientes mayores de 70 años con comorbilidades que limitan la realización de un trasplante alogénico.

El trasplante de progenitores hematopoyéticos autólogo permite la administración de quimioterapia mieloablativa, pero no proporciona el efecto de injerto contra leucemia que se observa con el trasplante de progenitores hematopo-

yéticos alogénico. La morbilidad y mortalidad relacionadas con el tratamiento son bajas, $\leq 6\%$, pero las tasas de recaída son altas, de 30 a 50%.¹⁹ Las tasas de supervivencia libre de enfermedad a cinco años son aproximadamente de 45% para los pacientes con auto-trasplante de progenitores hematopoyéticos y de 28% para los que reciben quimioterapia de consolidación intensiva,²⁰ también las tasas de recaída son más altas en los pacientes tratados sólo con quimioterapia: 67 vs 44%.²¹

Vellenga y colaboradores, del grupo HOVON, demostraron en un ensayo clínico fase 3 aleatorizado de pacientes con leucemia mieloide aguda en primera remisión, que el grupo de auto-trasplante de progenitores hematopoyéticos mostró una tasa de recaída marcadamente reducida (58 vs 70%, $p = 0.02$) y mejor supervivencia libre de recaída a cinco años (38 vs 29%, $p = 0.065$, razón de riesgo = 0.82; IC95%, 0.66-1.1) con mortalidad sin recaída de 4 versus 1% en el grupo de quimioterapia ($p = 0.02$). La supervivencia global fue similar (44 vs 41% a cinco años, $p = 0.86$) debido a que los pacientes del grupo de quimioterapia fueron rescatados posteriormente con trasplante.²² Los resultados con el auto-trasplante de progenitores hematopoyéticos muestran superioridad a la quimioterapia únicamente, esta estrategia puede evaluarse como una estrategia más intensa de consolidación en ausencia de un donante compatible relacionado. En el **Cuadro 1** se señalan algunos de los estudios publicados.

Trasplante alogénico

El trasplante alogénico de células progenitoras hematopoyéticas (alo-TPH) es la mejor estrategia de tratamiento curativo en pacientes con leucemia mieloide aguda de riesgo intermedio y adverso con tasas de remisión completas y sostenidas de aproximadamente 50%.²³ El efecto curativo se debe a la doble acción del

procedimiento que incluye esquema de acondicionamiento (quimioterapia, radioterapia a dosis altas o ambas) y el efecto injerto contra leucemia. De acuerdo con datos del *Center for International Blood and Marrow Transplant Research* (CIBMTR) anualmente se realizan más de 3000 trasplantes en todo el mundo en pacientes con leucemia mieloide aguda, que es la principal indicación de este tratamiento.²⁴ La realización de un alo-TPH en pacientes con riesgo bajo de recaída puede ser controvertida, pero en los de riesgo intermedio y alto en primera o segunda remisión o pacientes con enfermedad resistente, el alo-TPH es la mejor opción terapéutica y de rescate. Además, es conveniente tomar en cuenta que los pacientes que se trasplantan en segunda remisión o con actividad leucémica tendrán menos posibilidades de lograr remisión con el trasplante. Cuando ha llegado el momento de tomar la decisión de realizar un alo-TPH deben tomarse en cuenta las ventajas que ofrecen los esquemas mieloablativos y los de intensidad reducida, tipo de donante, fuente de las células, tipo de trasplante, acondicionamiento y la profilaxis contra la enfermedad injerto contra huésped, porque son decisiones que repercutirán en el pronóstico del paciente.

Trasplante mieloablativo

El trasplante mieloablativo está basado en la aplicación de quimioterapia, radioterapia intensa o ambas, generalmente indicado para pacientes jóvenes menores de 50 años y en buen estado físico que tienen mayor tolerancia y menos comorbilidades. Idealmente se realiza en pacientes con resistencia a la quimioterapia o en segunda remisión. La quimioterapia, radioterapia intensa o ambas, en teoría, pueden eliminar gran parte de la clona leucémica y permitir que se establezca el efecto del injerto contra el tumor. Es un trasplante que requiere obligadamente hospitalización y su costo es mayor al del trasplante de intensidad reducida.

Cuadro 1. Trasplante autólogo en pacientes con leucemia mieloide aguda

| Estudio | Edad en años (límites) | Acondicionamiento | Núm. | Recaída (%) | Mortalidad relacionada con el trasplante (%) | Supervivencia (%) |
|----------------------------|------------------------|-------------------|------|-------------|--|-------------------|
| Vellenga y col. HOVON/SAKK | 49 (16-60) | BuCy | 258 | 58 | 4 | 44 |
| Farag y col. | 44 (16-59) | BuV | 82 | 44 | 9 | 45 |
| Zittoun y col. GIMEMA | 33 (11-59) | CyTBI | 95 | 41 | 9.4 | 48 |
| Burnett y col. UK | 1-55 | CyTBI | 190 | 37 | 12 | 57 |
| Horusseau y col. GOELAM | 36 (15-50) | BuCy | 75 | 44 | 6.5 | 50 |

Cy: ciclofosfamida; Bu: busulfán; V: etopósido; TBI: irradiación corporal total.

Algunos esquemas mieloablativos son:

- Busulfán y ciclofosfamida (Bu/Cy).²⁵
- Busulfán y fludarabina (Bu/Flu).²⁶
- Fludarabina y melfalán 140 mg/m² (Flu/Mel).²⁷
- Melfalán, busulfán e irradiación corporal total (TBI).²⁸
- Ciclofosfamida e irradiación corporal total (Cy/TBI).²⁹

El esquema mieloablativo más prescrito es el BuCy (busulfán 4 mg/kg durante cuatro días y ciclofosfamida 50 mg/kg durante cuatro días), el busulfán puede administrarse vía intravenosa u oral. La ciclofosfamida se administra junto con mesna para evitar toxicidad en la vejiga asociada con la acroleína. En estudios retrospectivos que han comparado Bu/Cy vs Cy/TBI, se demostraron mejores tasas de supervivencia en el grupo de busulfán.³⁰

Para la mayoría de los adultos jóvenes (menores de 40 años) sometidos a alo-TPH, algunos autores sugieren trasplantes mieloablativos en lugar de acondicionamientos de intensidad reducida. Los ensayos aleatorizados sugieren que

los regímenes de intensidad reducida se asocian con disminución modesta en la mortalidad relacionada con el trasplante, pero mayores tasas de recaída y supervivencia global.³¹

Hasta 70% de los pacientes no cuenta con un donante emparentado o relacionado que sea compatible.³² Lo anterior obliga al equipo clínico a buscar otras opciones de donantes. En los casos de pacientes con hermanos HLA incompatibles pueden considerarse los siguientes donantes porque se espera que den resultados similares:³³⁻³⁵ donante no relacionado compatible (*match*); donante relacionado con un sólo antígeno incompatible (*mismatch*); trasplante de sangre de cordón umbilical.

Los alo-TPH que utilizan un donante no relacionado o no emparentado (MUD) es una opción para los adultos más jóvenes que carecen de un donante familiar. La probabilidad de encontrar un donante no relacionado o no emparentado en el Registro Nacional de Donantes de Médula Ósea (NMDP) se relaciona con el origen étnico. En 50% de las búsquedas los blancos caucásicos tendrán un potencial donante mientras que sólo 10% de otras minorías raciales y étnicas lo tendrán. También depende del número de alelos incompatibles para el HLA o *mismatches*

entre el donante y el receptor (por ejemplo, una coincidencia total de 10/10 o 9/10 u 8/10).³⁶

El trasplante en presencia de actividad leucémica (> 5% de blastos) es factible; sin embargo, los resultados y las posibilidades de remisión prolongada o curación se reducen notablemente. En un análisis del CIBMTR realizado en 1673 pacientes sin remisión al momento del trasplante se documentó una supervivencia a cinco años de 17%.³⁷ Aunque es muy baja en ocasiones, no existe alternativa de rescate o protocolos de investigación con nuevas moléculas, por lo que los trasplantes secuenciales o en presencia de actividad leucémica son la última opción para ese grupo de pacientes. Es evidente que el alo-TPH mieloablatoivo ha aumentado la supervivencia de pacientes con leucemia mieloide aguda, pero su utilidad está reservada prácticamente para ciertos grupos de pacientes jóvenes.

La mayor parte de los pacientes al momento del diagnóstico tiene edad promedio de 65 años,³⁸ de acuerdo con lo publicado en la bibliografía internacional, por tanto, no serían aptos para recibir un trasplante mieloablatoivo; sin embargo, en México la edad promedio al diagnóstico es de 43 años,³⁹ muy por debajo de lo señalado y casi todos ellos podrían considerarse para un tratamiento de esta naturaleza.

En un país con recursos limitados, la decisión de trasplantar a estos pacientes debe meditararse cuidadosamente. Se debe insistir siempre en efectuar el trasplante en el momento de la remisión completa.

Trasplante de intensidad reducida o no mieloablatoivo

Las indicaciones de este tipo de trasplante incluyen pacientes con riesgo adverso y que no sean aptos para trasplante mieloablatoivo debido a la edad o a padecer comorbilidades. Este tipo de acondicionamiento ofrece ventajas, como:

menos toxicidad, se puede efectuar de manera ambulatoria, no se requiere una unidad de trasplante de médula ósea convencional, se puede llevar a cabo en pacientes hasta de 70 años y es de menor costo.⁴⁰ En un estudio mexicano multicéntrico se demostró que alrededor de 60% de los pacientes con leucemia mieloide aguda obtiene buenos resultados a mediano plazo.⁴¹

De manera similar al trasplante mieloablatoivo, los pacientes que se trasplantan en segunda remisión con esquemas de intensidad reducida tienen peor pronóstico. En un estudio realizado en México que comparó el alo-TPH en pacientes con leucemia mieloide aguda en primera remisión vs segunda remisión se encontró que la frecuencia de recaída fue menos frecuente en el grupo trasplantado en primera remisión (35 vs 95%, $p < 0.05$) con supervivencia de 50 y 15%, respectivamente (**Cuadro 2**).⁴²

En un estudio prospectivo se compararon los resultados del alo-TPH de intensidad reducida versus quimioterapia de consolidación en 95 pacientes con leucemia mieloide aguda de riesgo intermedio (80%) o desfavorable en la primera remisión completa.⁴³ Si el paciente contaba con donante HLA compatible era llevado a trasplante, con mediana de seguimiento de 4.8 años, los pacientes con un donante hermano compatible con HLA tuvieron tasas estimadas de supervivencia libre de 60 versus 23%. La mortalidad relacionada con el trasplante fue de 12%.⁴⁴

Scott y colaboradores, en un ensayo clínico con distribución al azar, incluyeron 272 pacientes adultos con leucemia mieloide aguda o síndrome mielodisplásico en remisión completa a recibir alo-TPH mieloablatoivo, alo-TPH de intensidad reducida o ambos. Los resultados a 18 meses de seguimiento mostraron supervivencia global similar de 78 vs 68%, supervivencia libre de recaída de 68 vs 47% y mortalidad relacionada con el trasplante de 16 vs 4%, respectivamente.⁴⁵

Cuadro 2. Supervivencia de pacientes con leucemia mieloblástica aguda y trasplante alogénico con acondicionamiento de intensidad reducida⁴⁹

| Estudio | Edad en años (límites) | Acondicionamiento | Núm. | Recaída (%) | Mortalidad relacionada con el trasplante (%) | Supervivencia |
|-------------------|------------------------|------------------------|------|-------------|--|--------------------------|
| Gutiérrez y col. | 31 (3-49) | Flu-Cy-Bu | 31 | 54 | 10 | 50% en RC1 15% en RC2 |
| De Lima y col. | 58 (22-75) | Flu-Mel Flu-AraC-Id | 11 | 40 | 30 | 40% en RC1 |
| Blaise y col. | 52 (26-60) | Flu-Bu-ATG | 31 | 18 | 9 | 79% en RC1 |
| Van Besien y col. | 52 (17-71) | Flu-Mel-C | 9 | 32 | 11 | 48% en RC1 |
| Grigg y col. | 45 (19-60) | Flu-Cy | 34 | 37 | 15 | 68% en RC1 |

RC1: trasplante en primera remisión completa; RC2: trasplante en segunda remisión completa; Flu: fludarabina; Cy: ciclofosfamida; Bu: busulfán; Mel: melfalán; AraC: citarabina; Id: idarrubicina; ATG: globulina antitímocito; C: alemtuzumab.

En otro ensayo multicéntrico con distribución al azar se incluyeron 195 pacientes menores de 60 años con leucemia mieloide aguda de riesgo intermedio o alto en primera remisión completa que contaban con donante emparentado o no emparentado HLA idéntico a recibir alo-TPH mieloablatoivo vs intensidad reducida. Los resultados al seguimiento de tres años mostraron supervivencia global de 58 vs 61%, mortalidad no relacionada con recaída de 18 vs 13% e incidencia de recaída de 26 vs 28% para trasplante mieloablatoivo e intensidad reducida, respectivamente.⁴⁶

El trasplante de intensidad reducida es comparable al mieloablatoivo, es cierto que los pacientes recaen con más frecuencia que con el trasplante mieloablatoivo, pero la mortalidad relacionada con el trasplante es menor con el de intensidad reducida y ello hace que las posibilidades de supervivencia se equilibren a largo plazo. En muchos estudios que comparan trasplante con esquema mieloablatoivo y no mieloablatoivo, los pacientes que ingresan al grupo de trasplante de intensidad reducida tienen mayor edad o peor estado general, por lo que no son aptos para recibir un trasplante mieloablatoivo. Quizá si se incluyeran rutinariamente pacientes jóvenes para

recibir un trasplante con acondicionamiento de intensidad reducida, los resultados serían aún mejores.

Trasplante haploideéntico

Alrededor de 70% de los pacientes que requieren un trasplante alogénico no cuentan con un donante HLA compatible. El uso de donantes no emparentados es limitado debido al tiempo de identificación y la logística de la donación, lo que conduce a que algunos pacientes recaigan antes de ser trasplantados. Las búsquedas de otras opciones de fuentes celulares incluyen donante no emparentado con incompatibilidades, células de cordón y donantes haploideénticos.

Un estudio de Ciurea y colaboradores comparó trasplantes haploideénticos (n = 192) vs trasplantes no emparentados 8/10 (n = 1982). Todos los trasplantes haploideénticos recibieron ciclofosfamida postrasplante y recibieron acondicionamientos mieloablatoivos (n = 104) y de intensidad reducida (n = 88). En el grupo de trasplante no emparentado 737 pacientes recibieron un trasplante de intensidad reducida y 1245, mieloablatoivo. La supervivencia global en los esquemas mieloablatoivos fue de 45% en el grupo de haploideénticos y de

50% en el grupo de no emparentado ($p = 0.38$); en los de intensidad reducida fue de 46 vs 44% ($p = 0.71$), respectivamente, lo que muestra resultados comparables entre ambos grupos.⁴⁷

En otro estudio, Wang y colaboradores compararon trasplantes haploideénticos vs emparentados compatibles en pacientes con leucemia mieloide aguda, los pacientes se asignaron a cada grupo según la disponibilidad de donante. Se incluyeron 231 pacientes para trasplante haploideéntico y 219 para emparentado compatible. Entre los pacientes con trasplante haploideéntico y emparentado compatible la supervivencia global a tres años fue de 74 vs 78% ($p = 0.34$), mientras que la supervivencia global fue de 79 vs 82% ($p = 0.36$), respectivamente. La incidencia acumulada de recaídas en ambos grupos fue de 15% y la mortalidad no relacionada con recaída fue de 13 vs 8% ($p = 0.13$). La incidencia de enfermedad injerto vs huésped aguda grado II a IV fue de 36 vs 13% ($p \leq 0.001$) y grado III-IV de 10 vs 3% ($p = 0.004$) y la de enfermedad injerto vs huésped crónica de 42 vs 15% ($p = \leq 0.001$) a un año. Los resultados en cuanto a supervivencia son comparables; sin embargo, la frecuencia de aparición de enfermedad injerto vs huésped aguda y crónica fue mayor en el grupo de haploideénticos.⁴⁸ En ausencia de donante HLA-idéntico el trasplante haploideéntico podría considerarse una estrategia de rescate.

El uso de donantes no relacionados y cordón para los pacientes sin un donante siempre será una opción para trasplante; sin embargo, una limitante muy importante es el costo muy elevado, lo que hace que la frecuencia de este tipo de trasplantes sea bajo; en este sentido, el trasplante haploideéntico puede considerarse en estos pacientes.

CONCLUSIONES

La indicación más frecuente de trasplante alo-génico es la leucemia mieloide aguda. Mientas

no haya otros fármacos u opciones terapéuticas más seguras y efectivas el trasplante tendrá una indicación muy precisa. Es importante definir el grupo de riesgo al que pertenece cada paciente con leucemia mieloide aguda de acuerdo no sólo con la edad del paciente o variedad histológica de la leucemia, sino también usando estudios de citogenética y marcadores moleculares con el fin de ofrecer la mejor opción terapéutica. El trasplante de células progenitoras hematopoyéticas continúa siendo una estrategia curativa para los pacientes con leucemia mieloide aguda de riesgo intermedio o alto y pacientes en riesgo alto en recaída. La elección del tipo de trasplante siempre deberá individualizarse tomando en cuenta las condiciones clínicas del paciente, su riesgo, la disponibilidad de un donador compatible y las posibilidades económicas.

REFERENCIAS

1. Dores GM, Devesa SS, Curtis RE, Linet MS, Morton LM. Acute leukemia incidence and patient survival among children and adults in the United States, 2001-2007. *Blood* 2012;119(1):34-43.
2. Meyers CA, Albitar M, Estey E. Cognitive impairment, fatigue, and cytokine levels in patients with acute myelogenous leukemia or myelodysplastic syndrome. *Cancer* 2005;104(4):788-93.
3. Baer MR, Stewart CC, Dodge RK, Leget G, Sule N, Mrozek K, et al. High frequency of immunophenotype changes in acute myeloid leukemia at relapse: implications for residual disease detection (Cancer and Leukemia Group B Study 8361). *Blood* 2001;97(11):3574-80.
4. Kaleem Z, Crawford E, Pathan MH, Jasper L, Covinsky MA, Johnson LR, et al. Flow cytometric analysis of acute leukemias. Diagnostic utility and critical analysis of data. *Arch Pathol Lab Med* 2003;127(1):42-8.
5. Bene MC, Bernier M, Casasnovas RO, Castoldi G, Doekharan D, van der Holt B, et al. Acute myeloid leukaemia M0: haematological, immunophenotypic and cytogenetic characteristics and their prognostic significance: an analysis in 241 patients. *Br J Haematol* 2001;113(3):737-45.
6. Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, Thiele J, Borowitz MJ, Le Beau MM, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood* 2016;127(20):2391-405.
7. Sanz MA, Grimwade D, Tallman MS, Lowenberg B, Fenaux P, Estey EH, et al. Management of acute promyelocytic leu-

- kemia: recommendations from an expert panel on behalf of the European LeukemiaNet. *Blood* 2009;113(9):1875-91.
8. Creutzig U, Buchner T, Sauerland MC, Zimmermann M, Reinhardt D, Dohner H, et al. Significance of age in acute myeloid leukemia patients younger than 30 years: a common analysis of the pediatric trials AML-BFM 93/98 and the adult trials AMLCG 92/99 and AMLSG HD93/98A. *Cancer* 2008;112(3):562-71.
 9. Shah A, Andersson TM, Racht B, Bjorkholm M, Lambert PC. Survival and cure of acute myeloid leukaemia in England, 1971-2006: a population-based study. *Br J Haematol* 2013;162(4):509-16.
 10. Atallah E, Cortes J, O'Brien S, Pierce S, Rios MB, Estey E, et al. Establishment of baseline toxicity expectations with standard frontline chemotherapy in acute myelogenous leukemia. *Blood* 2007;110(10):3547-51.
 11. Mandelli F, Vignetti M, Suci S, Stasi R, Petti MC, Meloni G, et al. Daunorubicin versus mitoxantrone versus idarubicin as induction and consolidation chemotherapy for adults with acute myeloid leukemia: the EORTC and GIMEMA Groups Study AML-10. *J Clin Oncol* 2009;27(32):5397-403.
 12. Bishop JF, Matthews JP, Young GA, Szer J, Gillett A, Joshua D, et al. A randomized study of high-dose cytarabine in induction in acute myeloid leukemia. *Blood* 1996;87(5):1710-7.
 13. Weick JK, Kopecky KJ, Appelbaum FR, Head DR, Kingsbury LL, Balcerzak SP, et al. A randomized investigation of high-dose versus standard-dose cytosine arabinoside with daunorubicin in patients with previously untreated acute myeloid leukemia: a Southwest Oncology Group study. *Blood* 1996;88(8):2841-51.
 14. Schiller G, Gajewski J, Nimer S, Territo M, Ho W, Lee M, et al. A randomized study of intermediate versus conventional-dose cytarabine as intensive induction for acute myelogenous leukaemia. *Br J Haematol* 1992;81(2):170-7.
 15. Jaime-Perez JC, Brito-Ramirez AS, Pinzon-Uresti MA, Gutierrez-Aguirre H, Cantu-Rodriguez OG, Herrera-Garza JL, et al. Characteristics and clinical evolution of patients with acute myeloblastic leukemia in northeast Mexico: an eight-year experience at a university hospital. *Acta Haematol* 2014;132(2):144-51.
 16. Dohner H, Estey E, Grimwade D, Amadori S, Appelbaum FR, Buchner T, et al. Diagnosis and management of AML in adults: 2017 ELN recommendations from an international expert panel. *Blood* 2017;129(4):424-47.
 17. Byrd JC, Dodge RK, Carroll A, Baer MR, Edwards C, Stamberg J, et al. Patients with t(8;21)(q22;q22) and acute myeloid leukemia have superior failure-free and overall survival when repetitive cycles of high-dose cytarabine are administered. *J Clin Oncol* 1999;17(12):3767-75.
 18. Mayer RJ, Davis RB, Schiffer CA, Berg DT, Powell BL, Schulman P, et al. Intensive postremission chemotherapy in adults with acute myeloid leukemia. *Cancer and Leukemia Group B. N Engl J Med* 1994;331(14):896-903.
 19. Gorin NC, Labopin M, Pichard P, Sierra J, Fiere D, Rio B, et al. Feasibility and recent improvement of autologous stem cell transplantation for acute myelocytic leukaemia in patients over 60 years of age: importance of the source of stem cells. *Br J Haematol* 2000;110(4):887-93.
 20. Farag SS, Ruppert AS, Mrozek K, Mayer RJ, Stone RM, Carroll AJ, et al. Outcome of induction and postremission therapy in younger adults with acute myeloid leukemia with normal karyotype: a cancer and leukemia group B study. *J Clin Oncol* 2005;23(3):482-93.
 21. Harousseau JL, Cahn JY, Pignon B, Witz F, Milpied N, Delain M, et al. Comparison of autologous bone marrow transplantation and intensive chemotherapy as postremission therapy in adult acute myeloid leukemia. The Groupe Ouest Est Leucemies Aigues Myeloblastiques (GOELAM). *Blood* 1997;90(8):2978-86.
 22. Vellenga E, van Putten W, Ossenkoppele GJ, Verdonck LF, Theobald M, Cornelissen JJ, et al. Autologous peripheral blood stem cell transplantation for acute myeloid leukemia. *Blood* 2011;118(23):6037-42.
 23. Kolb HJ. Graft-versus-leukemia effects of transplantation and donor lymphocytes. *Blood* 2008;112(12):4371-83.
 24. Gratwohl A, Pasquini MC, Aljurf M, Atsuta Y, Baldomero H, Foeken L, et al. One million haemopoietic stem-cell transplants: a retrospective observational study. *Lancet Haematol* 2015;2(3):e91-100.
 25. Nagler A, Rocha V, Labopin M, Unal A, Ben Othman T, Campos A, et al. Allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation for acute myeloid leukemia in remission: comparison of intravenous busulfan plus cyclophosphamide (Cy) versus total-body irradiation plus Cy as conditioning regimen--a report from the acute leukemia working party of the European group for blood and marrow transplantation. *J Clin Oncol* 2013;31(28):3549-56.
 26. Rambaldi A, Grassi A, Masciulli A, Boschini C, Mico MC, Busca A, et al. Busulfan plus cyclophosphamide versus busulfan plus fludarabine as a preparative regimen for allogeneic haemopoietic stem-cell transplantation in patients with acute myeloid leukaemia: an open-label, multicentre, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2015;16(15):1525-36.
 27. Baron F, Labopin M, Peniket A, Jindra P, Afanasyev B, Sanz MA, et al. Reduced-intensity conditioning with fludarabine and busulfan versus fludarabine and melphalan for patients with acute myeloid leukemia: a report from the Acute Leukemia Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Cancer* 2015;121(7):1048-55.
 28. Murata M, Nishida T, Haneda M, Kanie T, Taji H, Iida H, et al. A new preconditioning regimen with melphalan, busulphan and total body irradiation followed by low-dose immunosuppressant in allogeneic haemopoietic stem cell transplantation. *Br J Haematol* 1999;105(3):799-802.
 29. Bacigalupo A, Vitale V, Corvo R, Barra S, Lamparelli T, Gualandi F, et al. The combined effect of total body irradiation (TBI) and cyclosporin A (CyA) on the risk of relapse in patients with acute myeloid leukaemia undergoing allogeneic bone marrow transplantation. *Br J Haematol* 2000;108(1):99-104.

30. Copelan EA, Hamilton BK, Avalos B, Ahn KW, Bolwell BJ, Zhu X, et al. Better leukemia-free and overall survival in AML in first remission following cyclophosphamide in combination with busulfan compared with TBI. *Blood* 2013;122(24):3863-70.
31. Tallman MS, Rowlings PA, Milone G, Zhang MJ, Perez WS, Weisdorf D, et al. Effect of postremission chemotherapy before human leukocyte antigen-identical sibling transplantation for acute myelogenous leukemia in first complete remission. *Blood* 2000;96(4):1254-8.
32. Milano F, Gooley T, Wood B, Woolfrey A, et al. Cord-blood transplantation in patients with minimal residual disease. *N Engl J Med* 2016;375(10):944-53.
33. Ringden O, Labopin M, Ehninger G, Niederwieser D, Olsson R, Basara N, et al. Reduced intensity conditioning compared with myeloablative conditioning using unrelated donor transplants in patients with acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol* 2009;27(27):4570-7.
34. Moore J, Nivison-Smith I, Goh K, Ma D, et al. Equivalent survival for sibling and unrelated donor allogeneic stem cell transplantation for acute myelogenous leukemia. *Biol Blood Marrow Transplant* 2007;13(5):601-7.
35. Rocha V, Labopin M, Sanz G, Arcese W, Schwerdtfeger R, Bosi A, et al. Transplants of umbilical-cord blood or bone marrow from unrelated donors in adults with acute leukemia. *N Engl J Med* 2004;351(22):2276-85.
36. Mori M, Beatty PG, Graves M, Boucher KM, Milford EL. HLA gene and haplotype frequencies in the North American population: the National Marrow Donor Program Donor Registry. *Transplantation* 1997;64(7):1017-27.
37. Gupta V, Tallman MS, Weisdorf DJ. Allogeneic hematopoietic cell transplantation for adults with acute myeloid leukemia: myths, controversies, and unknowns. *Blood* 2011;117(8):2307-18.
38. National Cancer Institute. https://seer.cancer.gov/csr/1975_2014/browse_csr.php?sectionSEL=13&pageSEL=sect_13_table.13.html. [
39. Gomez-Almaguer D, Marcos-Ramirez ER, Montano-Figueroa EH, Ruiz-Arguelles GJ, Best-Aguilera CR, Lopez-Sanchez MD, et al. Acute Leukemia Characteristics are Different Around the World: the Mexican Perspective. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2017;17(1):46-51.
40. Gutierrez-Aguirre CH, Gomez-De-Leon A, Alatorre-Ricardo J, Cantu-Rodriguez OG, Gonzalez-Llano O, Jaime-Perez JC, et al. Allogeneic peripheral blood stem cell transplantation using reduced-intensity conditioning in an outpatient setting in ABO-incompatible patients: are survival and graft-versus-host disease different? *Transfusion* 2014;54(5):1269-77.
41. Ruiz-Arguelles GJ, Gomez-Almaguer D, David-Gomez-Rangel J, Vela-Ojeda J, Cantu-Rodriguez OG, Jaime-Perez JC, et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation with non-myeloablative conditioning in patients with acute myelogenous leukemia eligible for conventional allografting: a prospective study. *Leuk Lymphoma* 2004;45(6):1191-5.
42. Gutierrez-Aguirre CH, Cantu-Rodriguez OG, Gonzalez-Llano O, Salazar-Riojas R, et al. Non-myeloablative hematopoietic stem cell transplantation is of limited value in advanced or refractory acute myeloblastic leukemia. The Mexican experience. *Hematology* 2007;12(3):193-7.
43. Mohty M, de Lavallade H, Ladaïque P, Faucher C, Vey N, Coso D, et al. The role of reduced intensity conditioning allogeneic stem cell transplantation in patients with acute myeloid leukemia: a donor vs no donor comparison. *Leukemia* 2005;19(6):916-20.
44. Mohty M, de Lavallade H, El-Cheikh J, Ladaïque P, et al. Reduced intensity conditioning allogeneic stem cell transplantation for patients with acute myeloid leukemia: long term results of a 'donor' versus 'no donor' comparison. *Leukemia* 2009;23(1):194-6.
45. Scott BL, Pasquini MC, Logan BR, Wu J, Devine SM, Porter DL, et al. Myeloablative Versus Reduced-Intensity Hematopoietic Cell Transplantation for Acute Myeloid Leukemia and Myelodysplastic Syndromes. *J Clin Oncol* 2017;35(11):1154-61.
46. Bornhauser M, Kienast J, Trensche R, Burchert A, Hegenbart U, Stadler M, et al. Reduced-intensity conditioning versus standard conditioning before allogeneic haemopoietic cell transplantation in patients with acute myeloid leukaemia in first complete remission: a prospective, open-label randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2012;13(10):1035-44.
47. Ciurea SO, Zhang MJ, Bacigalupo AA, Bashey A, Appelbaum FR, Aljaitawi OS, et al. Haploidentical transplant with posttransplant cyclophosphamide vs matched unrelated donor transplant for acute myeloid leukemia. *Blood* 2015;126(8):1033-40.
48. Wang Y, Liu QF, Xu LP, Liu KY, Zhang XH, Ma X, et al. Haploidentical vs identical-sibling transplant for AML in remission: a multicenter, prospective study. *Blood* 2015;125(25):3956-62.
49. Gómez-Almaguer D, Flores-Jiménez J, Cantú-Rodríguez O, Gutiérrez-Aguirre CH. Utilidad del trasplante de células hematopoyéticas en la leucemia mieloide aguda. *Rev Hematol Mex* 2012;13(2):74-79.

Los adultos jóvenes no son niños grandes; más acerca de un caso de leucemia linfoblástica aguda en recaída tratado con esquema secuencial de blinatumumab-venetoclax y trasplante alogénico

Herrera-Rojas M, Cid L, Quezada A, Ortiz A, Rosales-Salinas AM, Neira JC

Resumen

Los protocolos de tratamiento pediátricos contra leucemia linfoblástica aguda (LLA) han mostrado beneficio en adolescentes y adultos jóvenes; sin embargo, el comportamiento de la enfermedad no es el mismo que en los niños porque 40% tendrá recaída con pronóstico adverso. El objetivo del tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda en recaída es obtener remisión para realizar un trasplante alogénico de células hematopoyéticas (alo-TCH); sin embargo, ésta se obtiene en 18 a 44% de los casos con quimioterapia convencional. En este artículo se comunica la evolución de un paciente con leucemia linfoblástica aguda en recaída de alto riesgo que recibió tratamiento con inducción a la remisión con blinatumomab y venetoclax y posteriormente un alo-TCH. El caso corresponde a un paciente masculino de 32 años de edad con leucemia linfoblástica aguda B cromosoma Philadelphia negativo (LLA B PH-) atendido en mayo de 2016 con suspensión prematura del mantenimiento y recaída. Recibió inducción a la remisión con un esquema pediátrico con lo que permaneció con 33% de blastos, por lo que se inició blinatumomab en monoterapia con lo que permaneció con 45% de blastos; posteriormente se inició venetoclax con lo que se logró la desaparición de blastos de médula ósea, entonces se realizó un alo-TCH. En la actualidad el paciente cursa el día +90 postrasplante, con enfermedad mínima residual negativa medida por citometría de siguiente generación, quimerismo del 100% y biometría hemática normal. La modificación del esquema terapéutico inicial permitió que este paciente recibiera el alo-TCH en mejores condiciones, lo que aumenta la posibilidad de éxito.

PALABRAS CLAVE: leucemia linfoblástica aguda.

Unidad de Hematología, Hospital Lomas de San Luis Potosí, SLP, México.

Recibido: 20 de noviembre 2017

Aceptado: 28 de noviembre 2017

Correspondencia

Dr. Miguel Herrera Rojas
miguel.herrera.rojas@gmail.com

Este artículo debe citarse como

Herrera-Rojas M, Cid L, Quezada A, Ortiz A y col. Los adultos jóvenes no son niños grandes; más acerca de un caso de leucemia linfoblástica aguda en recaída tratado con esquema secuencial de blinatumumab-venetoclax y trasplante alogénico. Hematol Méx. 2017 oct;18(4):187-192.

Rev Hematol Mex. 2017 October;18(4):187-192.

Young adults are not big children; more about a case of acute lymphoblastic leukemia in relapse treated with sequential scheme of blinatumomab-venetoclax and allogeneic transplant.

Herrera-Rojas M, Cid L, Quezada A, Ortiz A, Rosales-Salinas AM, Neira JC

Abstract

The pediatric treatment protocols for acute lymphoblastic leukemia (ALL) have shown benefit in adolescents and young adults; however, the behavior of the disease is not the same as in children since 40% presented with an adverse prognosis. The treatment's objective of relapsed ALL is to obtain remission to perform an allogeneic transplant of hematopoietic stem cells (Allo-HSCT); however, it is obtained in 18 to 44% of the cases with conventional chemotherapy. In this clinical case we present the evolution of a patient with high-risk relapsed ALL who received induction treatment to remission with blinatumomab and venetoclax and subsequently an allo-HSCT. The case is about a 32-year-old male patient with acute lymphoblastic leukemia B negative Philadelphia chromosome diagnosed in May 2016 with premature suspension of maintenance therapy and subsequent relapse. The patient received induction to remission with a pediatric scheme, remaining with 33% blasts. Blinatumomab was started as monotherapy, remaining with 45% blasts, subsequently venetoclax was started, achieving the disappearance of bone marrow blasts, therefore an allo-HSCT was performed. Currently the patient is on the day +90 post transplant, with a negative minimal residual disease measured by next generation cytometry, 100% chimerism and normal peripheral blood cell count. The modification of the initial therapeutic scheme enabled this patient to receive the allo-HSCT in better conditions, increasing the possibility of success.

KEYWORDS: acute lymphoblastic leukemia

Unidad de Hematología, Hospital Lomas de San Luis Potosí, SLP, México.

Correspondence

Dr. Miguel Herrera Rojas
miguel.herrera.rojas@gmail.com

ANTECEDENTES

El cáncer en los adultos jóvenes entre 19 y 39 años es poco frecuente, la incidencia reportada de leucemia aguda en este grupo de edad es de 2.7 casos por 100,000 habitantes.¹ La mayoría

de los pacientes con leucemia aguda en este grupo de edad cursa con leucemia linfoblástica aguda pre-B con supervivencia libre de evento a cinco años de 50 a 60%.¹ En la práctica diaria, es común escuchar que los niños no son "adultos chiquitos", de la misma forma, en el caso de la

leucemia en adolescentes y adultos jóvenes, no son “niños grandes”. Si bien los protocolos de tratamiento pediátrico han mostrado beneficio en este grupo de pacientes, el comportamiento de la enfermedad no es el mismo debido a que los niños cursan con citogenética y características clínicas de buen pronóstico en 60% de los casos aproximadamente, lo que no sucede en la misma magnitud en los adolescentes y adultos jóvenes. Como ejemplo, la infiltración al sistema nervioso central al momento del diagnóstico es de 3% en la población pediátrica y de 10% en adolescentes y adultos jóvenes.¹ De la misma forma, comparados con los niños, la probabilidad de alcanzar enfermedad mínima residual negativa es menor en los adolescentes y adultos jóvenes.² En el caso de las recaídas en adolescentes y adultos jóvenes, 40% de los pacientes tendrá recaída, con pronóstico adverso, similar a las recaídas tempranas en pediatría.¹ La traslocación no balanceada t(1;19) se ha asociado con mal pronóstico y con la necesidad de tratamiento intensivo, aunque en estudios *in vitro* esta traslocación muestra amplia susceptibilidad a los diferentes tipos de tratamiento.³ De igual forma, la delección del cromosoma 9p21 se asocia con mal pronóstico porque dentro de esta región se codifican tres genes principales, el gen del inhibidor 2A de la quinasa dependiente de ciclina (CDKN2A) es el principal implicado; sin embargo, los otros dos genes en esta región son el gen inhibidor 2B de la quinasa dependiente de ciclina (CDKN2B) y la S-metil 5'-fosforilasa de tioadenosina (MTAP).⁴ Los blastos de la leucemia linfoblástica aguda expresan concentraciones más altas de BCL-2 en comparación con los precursores linfoides normales, además de expresar concentraciones altas de BCL-X_L. Estos hallazgos fueron clave para el estudio de la eficacia del inhibidor de BCL-2 venetoclax, porque mostró actividad antileucémica *in vitro* e *in vivo* debido a la inhibición concurrente de BCL-2 y BCL-X_L.⁵ Blinatumomab es un anticuerpo monoclonal biespecífico capaz de enlazar a las células T CD3

positivas para reconocer y eliminar a las células leucémicas de la leucemia linfoblástica aguda CD 19 positivas.⁶ El objetivo del tratamiento en los pacientes con leucemia linfoblástica aguda en recaída es obtener remisión completa para poder realizar el trasplante alogénico de médula ósea; sin embargo, la remisión después de una recaída se obtiene sólo en 18 a 44% de los casos con quimioterapia convencional.⁶ En este caso clínico se muestra la evolución de un paciente con leucemia linfoblástica aguda en recaída con características de alto riesgo, que recibió tratamiento secuencial con inducción a la remisión con blinatumomab y venetoclax para posteriormente recibir un trasplante alogénico de células hematopoyéticas (alo-TCH).

CASO CLÍNICO

Paciente masculino de 32 años de edad, sin antecedentes de importancia. Fue diagnosticado con leucemia linfoblástica aguda B cromosoma Philadelphia negativo (LLA B PH-) en mayo de 2016. Se desconoce con exactitud el esquema administrado durante el primer año de tratamiento. El paciente, al estar en mantenimiento con purinethol y metotrexato, decidió suspender el tratamiento en diciembre de 2016. Durante cinco meses el paciente permaneció sin tratamiento, en mayo de 2017 ingresó al hospital por dolor abdominal a expensas de hepato y esplenomegalia, así como con citopenia y bastos circulantes en sangre periférica. Se inició abordaje diagnóstico con el que se estableció el diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda B común (**Figura 1**) con la traslocación en 87% de las células en interfase para t(1;19) y 88% de la células en interfase con delección de 9p21 detectados por FISH. Aunque sólo se encontraron estas anormalidades, el panel incluyó rearrreglos en MYC (8q24), CDKN2A (p16, 9p21), MLL (KMT2A; 11q23), IGH (14q32.3), t(1;19) PBX1-TCF3 (EA2); 1q23-19p13.3, t(12;21) (ETV6-RUNX1:TEL-AML1, 12p13-21q22.3),

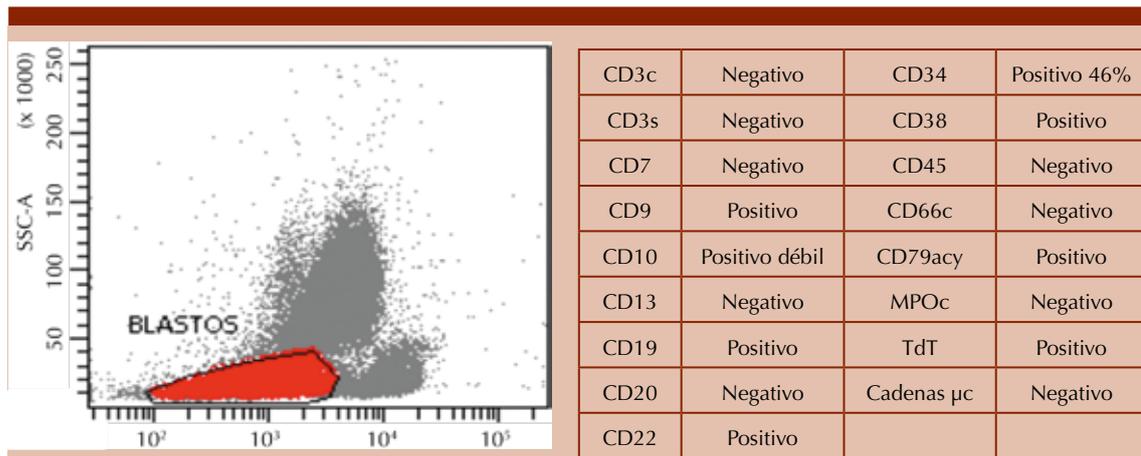


Figura 1. Inmunofenotipo a la recaída.

t(9:22) (ABL1-BCR; 9q34.1-22q11.2), iAMP21 (RUNX1:AML1; 21q22.3), D4Z1, D10Z1 y D17Z1.

Tratamiento en la recaída

El paciente recibió tratamiento de inducción a la remisión con un esquema de cuatro semanas basado en protocolo pediátrico, que incluyó mitoxantrona como antraciclina, L-asparaginasa, vincristina y esteroide, además de quimioterapias intratecales triples. Posterior a este esquema el paciente permaneció con 33% de blastos medidos por citometría de flujo.

Tratamiento después de la inducción a la remisión fallida

Posterior a la inducción a la remisión, el paciente permanecía en buenas condiciones generales, se ingresó para iniciar tratamiento con blinatumomab en monoterapia, posterior a 10 días en tratamiento con blinatumomab, el paciente permaneció con 45% de blastos en médula ósea (Figura 2). Ante la progresión de la enfermedad, se decidió iniciar venetoclax 100 mg/día durante tres días, después 200 mg/día durante tres

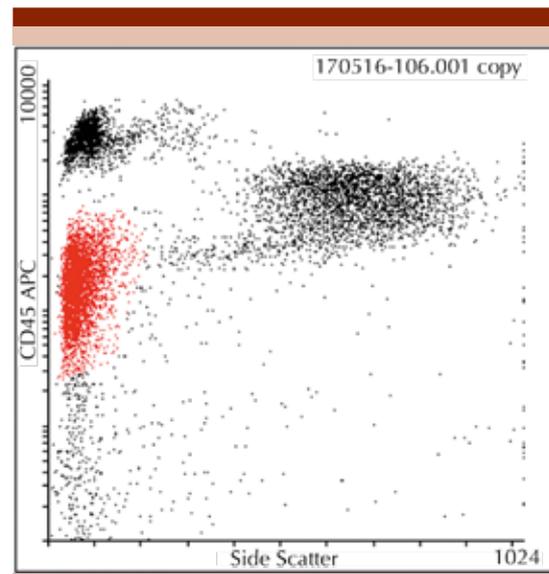


Figura 2. Inmunofenotipo al día 10 con blinatumomab que demostró 45% de blastos.

días, 300 mg/día durante tres días y 400 mg/día durante dos días. En el día 21 de tratamiento combinado de blinatumomab con venetoclax, el paciente manifestó temblor generalizado, sin otro evento neurológico concomitante. Ante este evento adverso, se decidió suspender la infusión de blinatumomab por seis horas, ante

la persistencia del temblor durante las siguientes 24 horas, se suspendió de manera definitiva la infusión, continuando con venetoclax 400 mg/día y se realizó un nuevo aspirado de médula ósea en el que se observó la ausencia de blastos mediante citometría de flujo (**Figura 3**). Debido a que persistía el temblor, se decidió suspender definitivamente blinatumomab e iniciar tratamiento secuencial con un alo-TCH HLA idéntico.

Tratamiento secuencial con trasplante de células hematopoyéticas

En el día 22 del tratamiento, se inició el esquema de acondicionamiento con venetoclax 400 mg/día (días -7 al -1), ciclofosfamida 350 mg/m²/día (días -7 al -5), fludarabina (días -7 al -5) y busulfán oral 10 mg/kg dividido en tres días (días -4 al -2), con descanso el día -1. El día 0 se infundieron un millón de células CD34+/kg de peso y un millón más en el día +1. La profilaxis de injerto contra huésped se hizo con

ciclofosfamida 50 mg/kg en el día +3 y 50 mg/kg en el día +4.

Durante la fase de citopenias postrasplante, el paciente requirió soporte transfusional con dos aféresis plaquetarias y un paquete globular sin radiar. La profilaxis durante las citopenias consistió en aciclovir 400 mg vía oral cada 24 horas, fluconazol 100 mg vía oral cada 24 horas y levofloxacin 500 mg vía oral cada 24 horas.

En el día +10 postrasplante, el paciente cursó con mucositis grado 1, fiebre y neutropenia, por lo que requirió tratamiento antibiótico con meropenem y vancomicina, con mejoría en las primeras 24 horas. El prendimiento de neutrófilos (más de 500 neutrófilos) y plaquetas (más de 30 mil plaquetas) fue en el día +13.

Evolución postrasplante

En la actualidad el paciente cursa el día +90 postrasplante, con enfermedad mínima residual negativa medida por citometría de siguiente generación, quimerismo del 100% y biometría hemática normal; en términos clínicos, con injerto contra huésped agudo grado II en tratamiento con esteroide e ibrutinib. Como mantenimiento postrasplante el paciente recibe dosis bajas de venetoclax (50 mg/día).

DISCUSIÓN

En la práctica diaria, los pacientes resistentes al tratamiento de inducción a la remisión en segunda línea de tratamiento representan un reto. Este caso estaba catalogado como leucemia linfoblástica aguda B común Ph- en recaída, con la traslocación en 87% de las células en interfase para t(1;19), que codifica para la proteína de fusión PBX1-TCF3 (EA2), cuyo significado clínico es la asociación con leucemia linfoblástica aguda pre-B que expresa CD10+ e inmunoglobulina citoplasmática, además de mal pronóstico, a

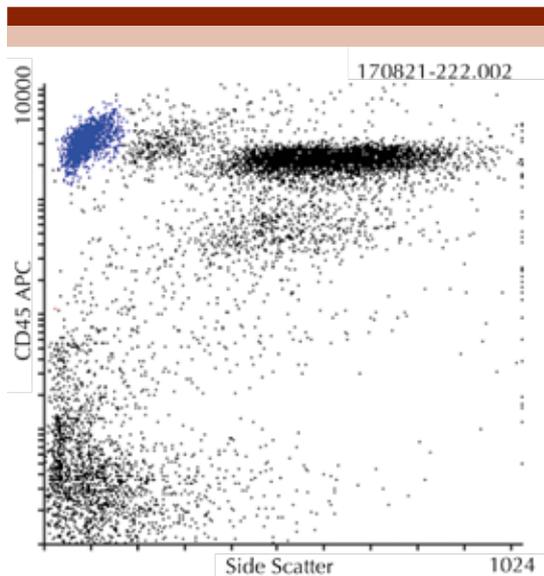


Figura 3. Inmunofenotipo al día 21 con blinatumomab y al día 11 con venetoclax que demuestra 0% de blastos linfoides.

pesar de su asociación con estudios que indican su amplia susceptibilidad a la quimioterapia en estudios *in vitro*. Además, esta traslocación se asocia con leucocitosis significativa. Esta clona leucémica también mostró delección del 9p21 en 88% de las células en interfase, esta delección se ha asociado con manifestación clínica de leucocitosis alta y mayor expresión de leucemia "linfomatoso", como el caso del paciente, porque uno de los principales síntomas fue el dolor abdominal asociado con la hepato y esplenomegalia; durante la recaída, no se corroboraron cuentas elevadas de leucocitos. Como lo indica la bibliografía, el paciente no mostró reducción en la cuenta de blastos posterior a la quimioterapia, lo descrito es que sólo 18 a 44% de los pacientes logra entrar en remisión durante la recaída cuando son sometidos al tratamiento con quimioterapia convencional, incluso, cuando se llega a lograr la remisión, habitualmente es de corta duración.⁶ Los reportes indican mediana de supervivencia global de dos a seis meses en los pacientes que recaen y sólo 10% de los pacientes logra supervivencia de tres a cinco años.⁶ Ante este panorama se tomó la determinación de dar tratamiento con blinatumomab en monoterapia, porque actualmente es el medicamento que logra mejores resultados cuando se compara con la quimioterapia convencional, en un estudio fase III la enfermedad mínima residual alcanzada con blinatumomab fue de 76 vs 48% en el grupo de quimioterapia, con mediana de duración de la remisión de 7.3 vs 4.6 meses en el grupo de quimioterapia.⁶ En este estudio, 24% de los pacientes fueron trasplantados, de los que sólo 14% de los pacientes no recibió ningún otro tratamiento antes del trasplante. El paciente permaneció con enfermedad posterior a 10 días de tratamiento con blinatumomab, si bien el esquema de cada ciclo de blinatumomab es de 28 días, la medición temprana tenía la intención de valorar la eficacia del medicamento debido a que el paciente continuaba con hepatomegalia

dolorosa, debido a que no se identificó reducción en la cuenta de blastos, se decidió agregar venetoclax con base en los estudios en los que se demostró actividad antileucémica. Con esta combinación no hay reportes de eficacia en este momento, lo que está reportado en la bibliografía es que durante los estudios de blinatumomab en monoterapia la remisión se logró en 43.9% de los pacientes en recaída vs 24 % con quimioterapia convencional y la supervivencia global fue de 7.7 meses mayor respecto a la quimioterapia. Este caso ejemplifica cómo la modificación de un esquema tradicional de quimioterapia ante una enfermedad en recaída y resistente a tratamiento puede proporcionar un puente para que el paciente llegue a recibir un alo-TCH en mejores condiciones clínicas, con lo que aumenta la posibilidad de éxito.

Notificación de conflicto de intereses: El Dr. Miguel Herrera Rojas es empleado de Johnson and Johnson.

REFERENCIAS

1. Rytting ME, Jabbour EJ, O'Brien SM, Kantarjian HM. Acute lymphoblastic leukemia in adolescents and young adults. *Cancer* 2017 Jul 1;123(13):2398-2403.
2. Bassan R, Spinelli O, Oldani E, et al. Improved risk classification for risk-specific therapy based on the molecular study of minimal residual disease (MRD) in adult acute lymphoblastic leukemia (ALL). *Blood* 2009;113:4153-4162.
3. Frost BM, Forestier E, Gustafsson G, et al. Translocation t(1;19) is related to low cellular drug resistance in childhood acute lymphoblastic leukaemia. *Leukemia* 2005;19:165-169.
4. El Gendi HM, Aziz Khattab D, Mostafa Hamed G, Fathey M, et al. FISH analysis of 9p21 deletion in Egyptian childhood acute lymphoblastic leukemia patients: Relation to prognosis and disease outcome. *JMSCR* 2017;5(1):15277-15285.
5. Lin Khaw S, Suryani S, Evans K, et al. Venetoclax responses of pediatric ALL xenografts reveal MLLr ALL sensitivity, but overall requirement to target both BCL2 and BCLXL. *Blood* 2016 Sep 8;128(10):1382-1395.
6. Kantarjian H, Stein A, Gökbüget N, et al. Blinatumomab versus chemotherapy for advanced acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med* 2017;376:836-847.

Resumen del VII Congreso Nacional de Trasplante de Médula Ósea

Summary of the VII National Congress of Bone Marrow Transplantation.

Gutiérrez-Aguirre CH

Del 9 al 11 de noviembre del 2017 se realizó el VII Congreso Nacional de Trasplante de Médula Ósea en la ciudad de Guadalajara, Jalisco. El Congreso fue organizado de manera conjunta por la Sociedad Mexicana de TCP en Pediatría y Terapia Celular, que agrupa hematólogos que atienden pacientes pediátricos, y la Sociedad Mexicana de Terapia Celular y Trasplantes de Médula Ósea (SMTT), que agrupa hematólogos que atienden pacientes adultos. La ceremonia de bienvenida estuvo a cargo de los presidentes de ambas sociedades, el Dr. Oscar González Ramella y el Dr. David Gómez Almaguer, respectivamente. El programa académico incluyó la participación de diferentes y distinguidos hematólogos de nuestro país que compartieron su experiencia y conocimientos en el campo del trasplante de células hematopoyéticas, esto permitió a los asistentes tener una visión más amplia de la actividad que se realiza en cada centro del país, pero también conocer los obstáculos que nos afectan en diferente magnitud. Además, se contó con la participación de profesores de España, Estados Unidos, Chile y Reino Unido, expertos en diferentes áreas relacionadas con el trasplante de células hematopoyéticas. Entre los temas que se trataron en las diferentes conferencias puede mencionarse la experiencia de los centros nacionales, el análisis de diferentes esquemas de acondicionamiento para trasplante autólogo en linfomas, trasplante autólogo en esclerosis múltiple y en pacientes con mieloma, comparación de diferentes fuentes de obtención de células hematopoyéticas, trasplante en enfermedades no hematológicas, estrategias para mantener la respuesta después del trasplante,

Editor en Jefe, Revista de Hematología de México.

Correspondencia

Dr. César Homero Gutiérrez Aguirre
hematohu@yahoo.com

Este artículo debe citarse como

Gutiérrez-Aguirre CH. Resumen del VII Congreso Nacional de Trasplante de Médula Ósea. Hematol Méx. 2017 oct;18(4):193-196.



Figura 1. El VII Congreso Nacional de Trasplante de Médula Ósea se realizó en Guadalajara, Jalisco.



Figura 2. La ceremonia de inauguración fue presidida por los doctores David Gómez Almaguer y Oscar González Ramella.

tratamiento de infecciones fúngicas, registro internacional de trasplantes, inmunoterapia en trasplante, enfermedad injerto contra huésped, selección óptima del donador y trasplante de células de cordón umbilical, entre otros. En las conferencias magistrales del bloque de enfermería se incluyeron temas como el cuidado de accesos venosos, atención del paciente durante el acondicionamiento, tratamiento del dolor, apoyo nutricional y uso de hemoderivados en el paciente trasplantado, entre otros. De ma-

nera simultánea a las conferencias, se realizó la presentación de trabajos libres en cartel y en presentación oral en donde se apreció la exposición de trabajos de áreas básicas y clínicas de pediatría y de pacientes adultos. Los trabajos



Figura 3. El Dr. Alejandro Madrigal Fernández trató los temas “Inmunoterapia en trasplante de progenitores hematopoyéticos” y “Selección óptima de donadores no relacionados”.



Figura 4. El Dr. Mark Robert Litzow trató los temas “El estado del arte en enfermedad injerto vs huésped” y “Elección del mejor momento para trasplantar un paciente con LLA”.



Figura 5. La Dra. Mary Horowitz participó con las conferencias sobre “El papel del CIBMTR en los trasplantes” y “Elección del origen de las células para el trasplante”.



Figura 6. Al finalizar las conferencias magistrales se organizaron sesiones de preguntas y comentarios con los participantes.

ganadores del primer lugar en las áreas de pediatría y adultos fueron: “Calidad de vida relacionada con la salud en pacientes supervivientes al TCPH del Servicio de Hemato-Oncología Pediátrica del Hospital Civil de Guadalajara Dr. Juan Menchaca” de Alejandra Zecchini-Durán y colaboradores y “Polimorfismo de los receptores

NKG2 en pacientes postrasplante de células progenitoras hematopoyéticas” de Guadalupe Vázquez-González y colaboradores. Por último, el 11 de noviembre se realizó la ceremonia de clausura. En la organización del congreso participaron principalmente los doctores David Gómez Almaguer, Oscar González Ramella, Juan Antonio Flores Jiménez y las doctoras María de los Ángeles del Campo Martínez, Magdalena



Figura 7. El Dr. Rafael Fonseca habló sobre “Nuevas alternativas terapéuticas en el tratamiento del mieloma múltiple en relación al trasplante”.



Figura 8. La sección de posters incluyó trabajos de ciencias básicas y clínicas de pacientes adultos y pediátricos.



Figura 9. El Congreso Nacional de Trasplante de Médula Ósea ha tomado mayor importancia al paso de los años, lo que se refleja en el incremento del número de asistentes.

Ortiz Salazar y Regina Navarro Martín del Campo. En el encuentro predominó un ambiente de cordialidad y academia sin faltar las reuniones sociales.

El correo de contacto para registrarse como socio de la Sociedad Mexicana de TCP en Pediatría y Terapia Celular es: oscar.gonzalez@onkokid.com y de la Sociedad Mexicana de Terapia Celular y Trasplantes de Médula Ósea (SMTT) es: hematohu@yahoo.com

Normas para autores

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

1. El texto debe enviarse por correo electrónico a la atención del Editor: comite_editorial@amehac.org
2. Las secciones se ordenan de la siguiente manera: autores, adscripciones, dirección para envío de correspondencia al editor
3. La extensión máxima de los *originales* será de 15 hojas, de los *casos clínicos* 8 hojas y cuatro figuras o cuadros. Las *revisiones* no excederán 15 hojas.
Si todos los autores pertenecen a servicios diferentes pero a una misma institución el nombre de ésta se pondrá una sola vez y al final. La identificación de los autores deberá hacerse con números en superíndice.
4. Todo el material gráfico (cuadros, figuras y fotografías) deberá ser de calidad (nitidez y enfoque) para que su reproducción sea excelente. Se recomienda incluir todo tipo de ilustración en seguida de las referencias bibliográficas.
5. Las gráficas, dibujos y otras ilustraciones deben dibujarse profesionalmente o elaborarse con un programa de cómputo y adjuntarlas al mismo archivo del texto.
6. Los cuadros (y no tablas) deberán numerarse con caracteres arábigos. Cada uno deberá tener un título breve; al pie del mismo se incluirán las notas explicativas que aclaren las abreviaturas poco conocidas. No se usarán líneas horizontales o verticales internas. Todos los cuadros deberán citarse en el texto.
7. Tipo de artículos: la revista publica artículos originales en el área de investigación clínica o de laboratorio, editoriales, artículos de revisión, biotecnología, comunicación de casos y cartas al editor. Se reciben artículos en los idiomas español e inglés.
8. Resumen no mayor de 250 palabras, y deberá estar estructurado en antecedentes, material y método, resultados y conclusiones. Con esta estructura se deberán enunciar claramente los propósitos, procedimientos básicos, metodología, principales hallazgos (datos concretos y su relevancia estadística), así como las conclusiones más relevantes. Al final del resumen proporcionarán de 3 a 10 palabras o frases clave. En seguida se incluirá un resumen (abstract) en inglés.
9. Abstract. Es una traducción correcta del resumen al inglés.
10. Texto. Deberá contener antecedentes, material y métodos, resultados y discusión, si se tratara de un artículo experimental o de observación. Otro tipo de artículos, como comunicación de casos, artículos de revisión y editoriales no utilizarán este formato.
 - a) Introducción. Expresé brevemente el propósito del artículo. Resume el fundamento lógico del estudio u observación. Mencione las referencias estrictamente pertinentes, sin hacer una revisión extensa del tema. No incluya datos ni conclusiones del trabajo que está dando a conocer.
 - b) Material y método. Describa claramente la forma de selección de los sujetos observados o que participaron en los experimentos (pacientes o animales de laboratorio, incluidos los testigos). Identifique los métodos, aparatos (nombre y dirección del fabricante entre paréntesis) y procedimientos con detalles suficientes para que otros investigadores puedan reproducir los resultados. Explique brevemente los métodos ya publicados pero que no son bien conocidos, describa los métodos nuevos o sustancialmente

modificados, manifestando las razones por las cuales se usaron y evaluando sus limitaciones. Identifique exactamente todos los medicamentos y productos químicos utilizados, con nombres genéricos, dosis y vías de administración.

- c) Resultados. Preséntelos siguiendo una secuencia lógica. No repita en el texto los datos de los cuadros o figuras; sólo destaque o resume las observaciones importantes.
 - d) Discusión. Insista en los aspectos nuevos e importantes del estudio. No repita pormenores de los datos u otra información ya presentados en las secciones previas. Explique el significado de los resultados y sus limitaciones, incluidas sus consecuencias para la investigación futura. Establezca el nexo de las conclusiones con los objetivos del estudio y absténgase de hacer afirmaciones generales y extraer conclusiones que carezcan de respaldo. Proponga nueva hipótesis cuando haya justificación para ello.
 - e) Referencias. Numere las referencias consecutivamente siguiendo el orden de aparición en el texto (identifique las referencias en el texto colocando los números en superíndice y sin paréntesis). Cuando la redacción del texto requiera puntuación, la referencia será anotada después de los signos pertinentes. Para referir el nombre de la revista utilizará las abreviaturas que aparecen enlistadas en el número de enero de cada año del Index Medicus. No debe utilizarse el término "comunicación personal". Sí se permite, en cambio, la expresión "en prensa" cuando se trata de un texto ya aceptado por alguna revista, pero cuando la información provenga de textos enviados a una revista que no los haya aceptado aún, citarse como "observaciones no publicadas". Se mencionarán todos los autores cuando éstos sean seis o menos, cuando sean más se añadirán las palabras *y col.* (en caso de autores nacionales) o *et al.* (si son extranjeros). Si el artículo referido se encuentra en un suplemento, agregará *Suppl X* entre el volumen y la página inicial. La cita bibliográfica se ordenará de la siguiente forma en caso de revista:
Torres BG, García RE, Robles DG y col. Complicaciones tardías de la diabetes mellitus de origen pancreático. Rev Gastroenterol Mex 1992;57:226-229.
Si se trata de libros o monografías se referirá de la siguiente forma:
Hernández RF. Manual de anatomía. 2ª ed. México: Méndez Cervantes, 1991;120-129.
Si se tratara del capítulo de un libro se indicarán el o los autores del capítulo, nombre del mismo, ciudad de la casa editorial, editor del libro, año y páginas.
11. Transmisión de los derechos de autor. Se incluirá con el manuscrito una carta firmada por todos los autores, conteniendo el siguiente párrafo: "El/los abajo firmante/s transfiere/n todos los derechos de autor a la revista, que será propietaria de todo el material remitido para publicación". Esta cesión tendrá validez sólo en el caso de que el trabajo sea publicado por la revista. No se podrá reproducir ningún material publicado en la revista sin autorización.

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

Author requirements

Manuscripts should be made following recommendations of the International Committee of Medical Journal Editors (N Engl J Med 1997;336:309-15) and adjusted to the following guidelines:

1. The document printed in letter size (21 × 27 cm) sheets must be delivered, using double-spacing, along with its corresponding computer disk data and indicating the article's title on the label, leading author's name and computer program with version. (e.g., Estrogen and climaterium. Guillermo Martínez. Word 6.0).
Sections are ordered in the following form: page title, structured abstract, summary, introduction, materials and methods, results, discussion, references, tables and captions.
3. The maximum extension of originals will be 15 pages, for clinical cases 8 pages, and four for figures or tables. Reviews will not exceed 15 pages.
The first page will contain the full title of the article, not exceeding 85 characters, the names of the authors, services or departments and institution(s) they belong to and the leading author's address. If all the authors belong to different services of the same institution, their name will be mentioned only once at the end. Authors identification should be done superscript Arabic numbers.
4. For identification, each page of the article should have, on the upper left corner, the initial of the name and last name of the leading author, and on the upper right corner, the consecutive page number.
5. All graphic material should be sent in slides, black-and-white, sharp and clearly defined. In the slide frame write in ink the code word to identify the article, the figure number, last name of the leading author and with an arrow the top part of the figure will be marked. If the slide includes material formerly published, it should come with the written authorization of the copyright holder.
6. Graphs, drawings and other illustrations should be professionally drawn or made by computer and attached in the same disk the text writing is, on the label written the program used.
7. Tables (and non-charts) should be numbered with Arabic numbers. Each should have a brief title; the footnotes will include explanatory notes to clarify abbreviations poorly known. Do not use horizontal or vertical inner lines. All tables should be quoted in the text.
8. Type of articles: the journal publishes original articles in the area of clinical or laboratory research, editorials, review articles, biotechnology, case communications and letters to the editor. Articles are received in Spanish and English languages.
9. Summary. The second page will include a summary, no longer than 250 words and will be structured in background, materials and methods, results and conclusions. Following this structure, purposes, basic proceedings, methodology, main outcomes (hard data and statistical significance), and most relevant conclusions. At the end of the summary there will be 3 to 10 keywords or sentences. Following this, an abstract written in English will be provided.
10. Abstract. This is the right translation of the summary to English.
11. Text. Text should contain introduction, materials and methods, results and discussion, if this is an experimental or observational article. Other articles, like case communications, review articles and editorials will not use this format.
 - a) Introduction. Briefly express the purpose of the article. Summarize the logic grounds of the study or observation. Quote only strictly pertinent references, without making a extensive review of the topic. Do not include data or conclusions of the job you are making known.

- b) Materials and methods. Describe clearly in the selection the way you selected the observed subjects or those who participated in the experiments (patients or laboratory animals, including controls). Identify methods, devices (name and address of the manufacturer in parentheses) and detailed procedures for others to reproduce the results. Briefly explain formerly published methods which are not widely known, describe new or substantially modified methods, manifesting the reasons why you used them and assessing their limitations. Identify every single medication and chemical product used, with generic name, dose and route of administration.
- c) Results. Present them following in a logical sequence. Do not repeat data from tables or figures within the text; just emphasize or summarize the pertinent observations.
- d) Discussion. Emphasize new and important aspects of the study. Do not repeat details in the data or other information previously mentioned in other sections. Explain the meaning of the results and their limitations, including their consequences for future research. Establish the connection of the conclusions with the study objectives and refrain from making general statements and making conclusions without support. Suggest a new hypothesis when it is justified.
- e) References. Number the references consecutively following the appearance order in the text (identify the references within the text with superscript numbers without parentheses). When the text needs punctuation, the reference will be annotated after the pertinent signs. To refer the name of a journal use abbreviations listed every year in the January number of the Index Medicus. The term "personal communication" should not be used. On the other hand, it is allowed to use the expression "in press" when it refers to an already accepted text by some journal, but when the information comes from texts sent to a journal which has not accepted it yet, it should be referred to as "non-published observations". All authors should be mentioned when there are six or less, when there are more, add the words and cols. (in the case of national authors) or et al. (if foreigners). If the cited article is located in a supplement, add suppl X between the volume and the initial page.

In the case of a journal, bibliographic citations will be ordered in this way:

Torres BG, García RE, Robles DG et al. Late complications of diabetes mellitus of pancreatic origin. *Rev Gastroenterol Mex* 1992; 57:226-229.

In the case of books or monographs, reference will be:

Hernández RF. *Anatomy manual*. 2nd edition. Mexico: Méndez Cervantes, 1991; 120-129.

In the case of a book chapter, indicate the author(s) in the chapter, the name of the chapter, city of the publishing house, the book's editor, year and pages.

12. Transfer-of-copyright. Along with the manuscript, deliver a letter signed by all the authors, with the following paragraph: "The undersigned author(s) transfer all copyrights to the journal, which will be the holder of all submitted material for publication". This transfer will be valid only in the case that the journal publishes the paper. No material can be reproduced without the journal's authorization.
13. We recommend to include citations from Mexican or Latin American authors in the bibliographic references.

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