

### Trastornos hematológicos en el neonato: trombocitopenia aloimmune fetal-neonatal

Octavio Martínez-Villegas

Coordinación de Hematología Perinatal, Instituto Nacional de Perinatología, Servicio de Hematología Pediátrica, CMN La Raza, IMSS, Ciudad de México.

Las plaquetas son fragmentos citoplasmáticos de una célula precursora poliploide llamada megacariocito; a pesar de que carecen de núcleo y organelos, en la actualidad por las funciones que desempeñan algunas de ellas muy especializadas, son consideradas como células. Su principal función la desempeña en la hemostasia, pero además tienen otras funciones como: producción y liberación de mediadores inflamatorios, síntesis proteica y fagocitosis, este último controvertido.<sup>1,2</sup> El conteo plaquetario durante la vida fetal incrementa de manera lineal con la gestación, de un promedio de 187,000/ $\mu$ L a las 15 semanas, hasta 274,000/ $\mu$ L a las 40 semanas.<sup>3</sup> En la etapa postnatal el volumen plaquetario medio incrementa discretamente durante las 2 primeras semanas de vida conforme incrementa el conteo plaquetario. La vida media de las plaquetas en el periodo neonatal es de 7-10 días. La cuenta plaquetaria es una cifra que permanece constante en todas las etapas de la vida, tiene además un rango muy amplio que va de 150,000 a 450,000/ $\mu$ L. La excepción son los recién nacido pretérmino quienes tienen cuentas plaquetarias menores a 150,000/ $\mu$ L, reportándose inclusive en grandes series de recién nacidos menores de 34 semanas cifras inferiores a 100,000/ $\mu$ L.<sup>4</sup> La trombocitopenia es uno de los problemas hematológicos más frecuentes en la etapa neonatal, particularmente en los recién nacido pretérmino y aquellos que ingresan a la unidad de cuidados intensivos neonatales, las causas son diversas (**Cuadro 1**).

**Cuadro 1.** Causas de trombocitopenia neonatal

Incremento en el consumo		Disminución en la producción	
Inmune	Aloimmune	<b>Congénitas</b>	Amegacariocítica
	Autoimmune		Ligada a X
	Inducida por fármacos		Anemia de Fanconi
Consumo periférico	Hiperesplenismo	<b>Infiltración</b>	Wiskott Aldrich
	Sx Kasabach-Merritt		Neoplasias malignas
	CID		Enfermedades por depósito
	Infecciones		Errores innatos del metabolismo
Misceláneo	Toxicidad por medicamentos	<b>Infecciones</b>	Viral
	Daño de cordón umbilical		Bacteriana
	Enfermedad de VW		Fúngica

CID: coagulación intravascular diseminada.

El abordaje inicial de la trombocitopenia neonatal se basa en el tiempo de aparición de manifestaciones clínicas, en este caso síndrome purpúrico y la trombocitopenia en la citometría hemática; de acuerdo a esto la trombocitopenia temprana es aquella que se presenta dentro de las primeras 72 horas de vida, ocasionada principalmente por problemas relacionado con el binomio madre-hijo. Por otra lado la trombocitopenia tardía la cual se presenta posterior a las 72 horas de vida es ocasionada por problemas inherentes al neonato (**Cuadro 2**).<sup>5</sup>

La trombocitopenia fetal-neonatal aloimmune (FNAIT) es la causa más frecuente de trombocitopenia en el recién nacido sano y generalmente va de moderada a grave, este último asociado con mayor riesgo de hemorragia intracraneal.<sup>6,7</sup> Es una patología poco frecuente reportándose una incidencia en algunos estudios prospectivos de cribado de 1:1000 a 2000 recién nacido vivos.<sup>8,9</sup> Los antígenos implicados en la fisiopatología son los antígenos plaquetarios humanos (HPA), que son glucoproteínas que se encuentran en la superficie plaquetaria y forma parte

**Cuadro 2.** Clasificación de trombocitopenia de acuerdo al tiempo de aparición<sup>5</sup>

Temprana < 72 horas		Tardía > 72 horas	
<b>Diabetes gestacional</b>		<b>Sepsis</b>	
Preeclampsia		Trombosis	
RCIU		ECN	
TI materna		CID	
FNAIT		Exanguíneo-Transfusión	
Asfixia		Inmune	
Infecciones		Errores Innatos en el metabolismo	
Trisomía 13, 18, 21		Enfermedades por depósito	

TI: trombocitopenia inmune; FNAIT: trombocitopenia fetal neonatal aloimmune; EC: enterocolitis necrotizante; CID: coagulación intravascular diseminada.

de los complejos glucoproteicos la-IIa, IIb-IIIa, Ib-IX-V y CD109.<sup>10</sup> La aloinmunización materna resulta de la incompatibilidad de los HPA del feto heredados del padre, una vez generados los anticuerpos por la madre de naturaleza IgG, atraviesan la placenta desde la semana 14 de gestación, en este momento los HPA del feto no están expresados completamente si no hasta la semana 18 de gestación, es entonces cuando el feto actúa como un espectador inocente.<sup>11-13</sup> Los aloanticuerpos transferidos se unen a los antígenos plaquetarios a través de la porción Fab de la inmunoglobulina opsonizando las plaquetas a través del receptor Fc de los macrófagos eliminándose así a través del sistema retículo endotelial principalmente en el bazo, además de la destrucción plaquetaria periférica existe disminución en la megacariopoyesis debido a que los megacariocitos expresan al igual que las plaquetas antígenos glucoproteicos.<sup>14-16</sup> A la fecha se han caracterizado completamente 33 HPAs, estos se nombran utilizando el sistema HPA por número en el orden en que fueron descritos por primera vez; seis están agrupados en sistemas bialélicos (HPA-1, -2, -3, -4, -5 y -15) dentro de esta nomenclatura además, son descritos de acuerdo a la frecuencia en la que se presentan dentro de la población, designando la letra "a" para los de alta frecuencia y "b" a lo que tienen frecuencia baja.<sup>17</sup> La frecuencia de los antígenos plaquetarios varían dependiendo de la población, en los caucásicos HPA-1a es el antígeno mayormente implicado en la aloinmunización seguido de HPA-5b y por último HPA-3a. Las bases moleculares se conocen en 22 de los 24 antígenos y en 21 de los 22 genes que codifican para las proteínas de membrana se han encontrado un solo polimorfismo.<sup>17</sup>

La frecuencia de los antígenos plaquetarios varían dependiendo de las poblaciones. En los caucásicos HPA-1a es por mucho el antígeno más común implicado en la NAIT seguido del HPA-5b y por último HPA-3, en contraste en los asiáticos los antígenos comúnmente implicados son HPA-4 y HPA-5 (Cuadro 3).<sup>18-22</sup> La presentación clínica típica de NAIT es en el recién nacido de término con peso adecuado para la edad gestacional que a diferencia de la enfermedad hemolítica del recién nacido por aloinmunización materno fetal, afecta en un 40% a 60% a los primerizos.<sup>23</sup> La trombocitopenia es generalmente inesperada y grave reportándose en algunas series la cuenta plaquetaria promedio de  $19 \times 10^9/L$  en el primer día de vida acompañada generalmente de manifestaciones hemorrágicas. La FNAIT se debe sospechar en neonatos con trombocitopenia grave con síndrome hemorrágico sin evidencia de sepsis, malformaciones óseas o enfermedades sistémicas que causan trombocitopenia incluyendo trombocitopenia inmune primaria materna; sin embargo algunos neonatos afectados están asintomáticos

y los que presentan manifestaciones hemorrágicas la incidencia de acuerdo a lo reportado por una serie de casos es: purpura/petequias en 90%, hematomas en 66%, gastrointestinal en 30% (Cuadro 4).<sup>24</sup> El mayor riesgo de HIC existe cuando la cuenta plaquetaria es menor a  $20 \times 10^9/L$ .<sup>25</sup> Los fetos o neonatos con hermanos que tuvieron HIC tienen un riesgo mayor de presentarla; en estos casos la HIC ocurre de forma más temprana que en el hermano, la hemorragia intraparenquimatosas puede ocurrir desde

**Cuadro 4.** Principales manifestaciones hemorrágicas en pacientes con FNAIT<sup>23</sup>

Manifestación clínica	Núm.	%
Petequias/púrpura	79	90
Hematoma	58	66
Hemorragia gastrointestinal	26	30
Melena	24	27
Hematemesis	2	2
Hemoptisis	7	8
Hematuria	3	3
Retina	6	7
SNC	12	14
Sin manifestaciones	9	10

**Cuadro 3.** Sistemas de antígenos plaquetarios humanos bialélicos<sup>17</sup>

Antígeno	Glicoproteína/cambio de aminoácido	Gen codificante/cambio de nucleótido	Enfermedad asociada
HPA 1a	GPIIIa/L33P	TGB3/T196C	TAFN, PPT
HPA 1b			
HPA 2a	GPII/T145M	GPIAB/C524T	TAFN, PPT
HPA 2b			
HPA 3a	GPIIb/I8433S	ITGA2B/T2621G	TAFN, PPT
HPA 3b			
HPA 4a	GPII/R143Q	ITGB3/G526A	TAFN, PPT
HPA 4b			
HPA 5a	GPI/E505K	ITGA2/G1648A	TAFN, PPT
HPA 5b			
HPA 15a	CD109/Y203S	CD 109/A2108C	TAFN, PPT

la semana 16 de gestación.<sup>24,25</sup> La mayoría de las complicaciones hemorrágicas se presentan durante los primeros días de vida y la recuperación es esperada dentro de la primera y segunda semana; la muerte y/o daño neurológico ocurre en el 25% de los neonatos afectados (**Cuadro 5**).<sup>24</sup>

El diagnóstico de FNAIT se basa en los hallazgos clínicos y de laboratorio; los criterios diagnósticos incluyen trombocitopenia, incompatibilidad feto-materna a un antígeno plaquetario, aloanticuerpos maternos reactivos contra antígenos plaquetarios fetales y una respuesta clínica antígeno-negativa (compatible) pero no antígeno positiva (incompatible) plaquetaria.<sup>26</sup> La historia de un feto afectado provee una fuerte evidencia para el diagnóstico de FNAIT. Los neonatos con cuenta plaquetaria menor a  $100 \times 10^9/L$  se deben considerar como anormal y deben realizarse estudios complementarios para identificar la causa.<sup>26,27</sup> En la actualidad existen ensayos disponibles para la identificación de aloantígenos plaquetarios: pruebas de Inmunofluorescencia en plaquetas suspendidas e inmunoensayo enzimático de unión directa; estas pruebas están limitadas por su baja especificidad ya que no pueden distinguir entre anticuerpos plaquetarios específicos, anticuerpos no específicos asociados a plaquetas,

anticuerpos anti-ABH y anticuerpos anti HLA. El uso de citometría de flujo ha permitido la detección de anticuerpos a nivel plaquetario, sin embargo de igual forma que la inmunofluorescencia, la citometría de flujo también detecta anticuerpos no específicos y reactivos a HLA.<sup>28</sup> El surgimiento de ensayos específicos para glucoproteínas como la inmovilización del anticuerpo monoclonal del antígeno plaquetario (MAIPA) y la radioinmunoprecipitación (RIP) ha permitido la identificación de aloanticuerpos con especificidad para antígenos plaquetarios inclusive con bajos niveles de expresión como HPA-15a/15b en CD109.<sup>28,29</sup>

Una estrategia para poder predecir el riesgo en el neonato para desarrollar trombocitopenia aloinmune y disminuir la morbi-mortalidad es demostrar la incompatibilidad en los HPAs entre la madre y el padre, además evidenciar la presencia de anticuerpos antiplaquetarios en la madre. En Noruega se realizó un cribado en mujeres embarazadas identificando las HPA-1a negativas con presencia de anticuerpos anti-HPA-1a; en ellas se programó la terminación del embarazo por cesárea 2 a 4 semanas previas al término de la gestación, además de tener disponibilidad de concentrados plaquetarios HPA-1a negativos para transfusión en los casos de trombocitopenia grave. Con esta

estrategia lograron disminuir las complicaciones relacionadas con la trombocitopenia además ser mayor el costo-beneficio.<sup>30</sup> Estas estrategias no están disponibles en la gran mayoría de los Países en el mundo, por lo que la estrategia preventiva se basa en el antecedente de un hijo con trombocitopenia y el riesgo para el desarrollo de hemorragia intracraneal:

- Riesgo estándar: hijo previo con trombocitopenia sin hemorragia intracraneal.
- Riesgo alto: hijo previo con trombocitopenia con hemorragia intracraneal en el tercer trimestre o en el periodo neonatal.
- Riesgo muy alto: hijo previo con trombocitopenia con hemorragia intracraneal en el segundo trimestre.

El tratamiento prenatal para la FNAIT se basa principalmente en la administración de IgG humana y prednisona durante la etapa fetal; las dosis y semanas en las cuales deben administrarse varían de acuerdo al riesgo establecido. Si es posible monitorizar la cuenta plaquetaria *in utero* mediante cordocentesis, la transfusión de concentrados plaquetarios (5 a 15 mL/kg) leucorreducidos e irradiados se debe realizar cuando la cifra sea  $< 50,000/\mu L$ , es preciso puntualizar que las plaquetas deben ser obtenidas de la madre las cuales deben ser lavadas para retirar los anticuerpos presentes; otra opción es de un donador con el mismo fenotipo y/o genotipo plaquetario.<sup>31,32</sup> En el periodo neonatal inmediato si existe hemorragia intracraneal (HIC) se deben transfundir concentrados plaquetarios con las mismas características descritas previamente; si hay trombocitopenia  $< 30,000/\mu L$  sin HIC pero con o sin evidencia de hemorragia a otro nivel se deben transfundir concentrados plaquetarios; cuando se transfunden

**Cuadro 5.** Número de casos de FNAIT con HIC<sup>24</sup>

Autor	Periodo	n	%
Pearson, et al	1945-1963	55	12 (22)
Blanchette	1977- 1985	15	3 (20)
Mueller-Eckhardt, et al	1977-1988	88	12 (14)
Uhrynowska, et al	1981	46	5 (11)
Muller, et al	1985	84	7 (8)
Total	-	288	39 (14)

HIC: hemorragia intracraneal.

concentrados plaquetarios elegidos al azar, se recomienda el uso de IgG humana dosis 1 mg/kg, el objetivo es mantener la cuenta plaquetaria > 50,000/ $\mu$ L para prevenir la HIC y/o limitarla.<sup>33</sup> Es importante señalar que habrá un descenso en la cifra plaquetaria alrededor del día 4 a 7 posterior al tratamiento y la presencia de anticuerpos puede persistir por 8 a 12 semanas por lo que el seguimiento de estos pacientes es primordial.

REFERENCIAS

1. Guzman Grenfell AM, Maldonado Noriega L, Mendoza Atencio R, JJ. HG. La función plaquetaria más allá de la hemostasis: participación en las enfermedades respiratorias. *Revista del Insituto Nacional de Enfermedades Respiratorias* 2005;18(3):6.
2. Gear AR, Camerini D. Platelet chemokines and chemokine receptors: linking hemostasis, inflammation, and host defense. *Microcirculation*. 2003 Jun;10(3-4):335-50. PubMed PMID: 12851650.
3. Ferrer-Marin F, Liu ZJ, Gutti R, Sola-Visner M. Neonatal thrombocytopenia and megakaryocytopoiesis. *Seminars in hematology*. 2010 Jul;47(3):281-8. PubMed PMID: 20620440. Pubmed Central PMCID: 2934854.
4. Sainio S, Jarvenpaa AL, Renlund M, Riikonen S, Teramo K, Kekomaki R. Thrombocytopenia in term infants: a population-based study. *Obstetrics and gynecology* 2000 Mar;95(3):441-6. PubMed PMID: 10711560.
5. Chakravorty S, Roberts I. How I manage neonatal thrombocytopenia. *British journal of haematology*. 2012 Jan;156(2):155-62. PubMed PMID: 21950766.
6. Burrows RF, Kelton JG. Fetal thrombocytopenia and its relation to maternal thrombocytopenia. *The New England journal of medicine*. 1993 Nov 11;329(20):1463-6. PubMed PMID: 8413457.
7. Kamphuis MM, Oepkes D. Fetal and neonatal alloimmune thrombocytopenia: prenatal interventions. *Prenatal diagnosis*. 2011 Jul;31(7):712-9. PubMed PMID: 21618560.
8. Maslanka K, Guz K, Zupanska B. Antenatal screening of unselected pregnant women for HPA-1a antigen, antibody and alloimmune thrombocytopenia. *Vox sanguinis*. 2003 Nov;85(4):326-7. PubMed PMID: 14633260.
9. Turner ML, Bessos H, Fagge T, Harkness M, Rentoul F, Seymour J, et al. Prospective epidemiologic study of the outcome and cost-effectiveness of antenatal screening to detect neonatal alloimmune thrombocytopenia due to anti-HPA-1a. *Transfusion* 2005 Dec;45(12):1945-56. PubMed PMID: 16371049.
10. Kamphuis MM, Paridaans NP, Porcelijn L, Lopriore E, Oepkes D. Incidence and consequences of neonatal alloimmune thrombocytopenia: a systematic review. *Pediatrics*. 2014 Apr;133(4):715-21. PubMed PMID: 24590747.
11. Kaplan C, Patereau C, Reznikoff-Etievant MN, Muller JY, Dumez Y, Kessler A. Antenatal PLA1 typing and detection of GP IIb-IIIa complex. *British journal of haematology*. 1985 Jul;60(3):586-8. PubMed PMID: 3160384.
12. Gruel Y, Boizard B, Daffos F, Forestier F, Caen J, Wautier JL. Determination of platelet antigens and glycoproteins in the human fetus. *Blood*. 1986 Aug;68(2):488-92. PubMed PMID: 2425870.
13. Jaegtvik S, Husebekk A, Aune B, Oian P, Dahl LB, Skogen B. Neonatal alloimmune thrombocytopenia due to anti-HPA 1a antibodies; the level of maternal antibodies predicts the severity of thrombocytopenia in the newborn. *BJOG : an international journal of obstetrics and gynaecology*. 2000 May;107(5):691-4. PubMed PMID: 10826588.
14. Wiener E, Abeyakoon O, Benchetrit G, Lyall M, Keler T, Rodeck CH. Anti-HPA-1a-mediated platelet phagocytosis by monocytes in vitro and its inhibition by Fc gamma receptor (FcgammaR) reactive reagents. *European journal of haematology* 2003 Feb;70(2):67-74. PubMed PMID: 12581186.
15. Warwick RM, Vaughan J, Murray N, Lubenko A, Roberts I. *In vitro* culture of colony forming unit-megakaryocyte (CFU-MK) in fetal alloimmune thrombocytopenia. *British journal of haematology*. 1994 Dec;88(4):874-7. PubMed PMID: 7819112.
16. Miyazaki R, Ogata H, Iguchi T, Sogo S, Kushida T, Ito T, et al. Comparative analyses of megakaryocytes derived from cord blood and bone marrow. *British journal of haematology*. 2000 Mar;108(3):602-9. PubMed PMID: 10759720.
17. McQuilten ZK, Wood EM, Savoia H, Cole S. A review of pathophysiology and current treatment for neonatal alloimmune thrombocytopenia (NAIT) and introducing the Australian NAIT registry. *The Australian & New Zealand journal of obstetrics & gynaecology*. 2011 Jun;51(3):191-8. PubMed PMID: 21631435.
18. Simsek S, Faber NM, Bleeker PM, Vlekke AB, Huiskes E, Goldschmeding R, et al. Determination of human platelet antigen frequencies in the Dutch population by immunophenotyping and DNA (allele-specific restriction enzyme) analysis. *Blood*. 1993 Feb 1;81(3):835-40. PubMed PMID: 8427975.
19. Liu TC, Shih MC, Lin CL, Lin SF, Chen CM, Chang JG. Gene frequencies of the HPA-1 to HPA-8w platelet antigen alleles in Taiwanese, Indonesian, and Thai. *Annals of hematology*. 2002 May;81(5):244-8. PubMed PMID: 12029532.
20. Shih MC, Liu TC, Lin IL, Lin SF, Chen CM, Chang JG. Gene frequencies of the HPA-1 to HPA-13, Oe and Gov platelet antigen alleles in Taiwanese, Indonesian, Filipino and Thai populations. *International journal of molecular medicine*. 2003 Oct;12(4):609-14. PubMed PMID: 12964043.
21. El Hage A, Alix JH. Authentic precursors to ribosomal subunits accumulate in *Escherichia coli* in the absence of functional DnaK chaperone. *Molecular microbiology*. 2004 Jan;51(1):189-201. PubMed PMID: 14651621.
22. Halle L, Bigot A, Mullen-Imandy G, M'Bayo K, Jaeger G, Anani L,

- et al. HPA polymorphism in sub-Saharan African populations: Beninese, Cameroonians, Congolese, and Pygmies. *Tissue antigens*. 2005 Mar;65(3):295-8. PubMed PMID: 15730528.
23. Kaplan C, Murphy MF, Kroll H, Waters AH. Feto-maternal alloimmune thrombocytopenia: antenatal therapy with IvlG and steroids—more questions than answers. *European Working Group on FMAIT. British journal of haematology*. 1998 Jan;100(1):62-5. PubMed PMID: 9450792.
  24. Blanchette VS, Johnson J, Rand M. The management of alloimmune neonatal thrombocytopenia. *Bailliere's best practice & research Clinical haematology*. 2000 Sep;13(3):365-90. PubMed PMID: 11030040.
  25. Kaplan C. Alloimmune thrombocytopenia of the fetus and the newborn. *Blood reviews*. 2002 Mar;16(1):69-72. PubMed PMID: 11914000.
  26. Strong NK, Eddleman KA. Diagnosis and management of neonatal alloimmune thrombocytopenia in pregnancy. *Clinics in laboratory medicine*. 2013 Jun;33(2):311-25. PubMed PMID: 23702120.
  27. Tiller H, Killie MK, Skogen B, Oian P, Husebekk A. Neonatal alloimmune thrombocytopenia in Norway: poor detection rate with nonscreening versus a general screening programme. *BJOG : an international journal of obstetrics and gynaecology*. 2009 Mar;116(4):594-8. PubMed PMID: 19250370.
  28. Berkowitz RL, Bussel JB, McFarland JG. Alloimmune thrombocytopenia: state of the art 2006. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2006 Oct;195(4):907-13. PubMed PMID: 16875656.
  29. Gramatges MM, Fani P, Nadeau K, Pereira S, Jeng MR. Neonatal alloimmune thrombocytopenia and neutropenia associated with maternal human leukocyte antigen antibodies. *Pediatric blood & cancer*. 2009 Jul;53(1):97-9. PubMed PMID: 19229975.
  30. Kjeldsen-Kragh J, Husebekk A, Killie MK, Skogen B. Is it time to include screening for neonatal alloimmune thrombocytopenia in the general antenatal health care programme? *Transfusion and apheresis science: official journal of the World Apheresis Association: official journal of the European Society for Haemapheresis*. 2008 Jun;38(3):183-8. PubMed PMID: 18499524.
  31. Rayment R, Brunskill SJ, Soothill PW, Roberts DJ, Bussel JB, Murphy MF. Antenatal interventions for fetomaternal alloimmune thrombocytopenia. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2011 May 11(5):CD004226. PubMed PMID: 21563140.
  32. Vinograd CA, Bussel JB. Antenatal treatment of fetal alloimmune thrombocytopenia: a current perspective. *Haematologica*. 2010 Nov;95(11):1807-11. PubMed PMID: 21037327. Pubmed Central PMCID: 2966900.
  33. Lakkaraja M, Jin JC, Manotas KC, Vinograd CA, Ferd P, Gabor J, et al. Blood group A mothers are more likely to develop anemia during antenatal intravenous immunoglobulin treatment of fetal and neonatal alloimmune thrombocytopenia. *Transfusion* 2016 Oct;56(10):2449-54. PubMed PMID: 27611703.

### Cambios en la clasificación diagnóstica de la OMS 2016 en linfomas no Hodgkin

Luis Mario Villela-Martínez

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

#### Introducción

La Organización Mundial de la Salud (OMS) ha hecho modificaciones al libro azul de tumores hematopoyéticos y tumores linfoides y que fue lanzado en el 2017. El objetivo principal de esta nueva revisión es incluir la nueva información clínica y científica que redefinirá el diagnóstico de varios linfomas, en donde en algunos cambia la nomenclatura para darle solidez a los datos clínicos

y la aparición de nuevas entidades. La lista de aberraciones cromosómicas ha crecido, y algunas de ellas ya pueden ser detectadas por métodos más accesibles a nuestros hospitales (ejemplo la inmunohistoquímica [IHQ]). Tales estudios por IHQ son SOX11 o BRAF que ayudan al diagnóstico de linfoma de células del manto (LCM) o leucemia de células peludas (LCP). Las detecciones moleculares recurrentes como MYD88 y RHOA o IDH2 ayudan a delinear el espectro morfológico de linfomas linfoplasmocíticos (LLP) y de linfomas T-angioinmunoblásticos (AITL), respectivamente.

Intentaremos en enfocarnos en los cambios mayores de la clasificación de la OMS de neoplasias linfoides; esta revisión lo haremos de la siguiente forma: Neoplasias linfoides de células B pequeñas, Linfoma difuso de células grandes B (LDCGB), Linfomas de células B de alto grado y neoplasia de células T y NK maduras.

#### Neoplasias linfoides e células B pequeñas

Son neoplasias referidas como linfomas de células B de “bajo grado”. La OMS decidió intencionadamente NO dividirlo por grados, ya que, el comportamiento de los linfomas no es necesariamente indolentes, por lo que se prefiere llamarlos “linfomas de células B pequeñas” (LCBP). Los cambios que se presentan en la revisión de la OMS 2016 son:

- a) Linfocitosis de células B monoclonal. La modificación es que se dividirá en “conteo bajo” (<500 linfocitos) y “conteo alto” (> 500 linfocitos) en sangre periférica. Ya que la linfocitosis de “conteo alto” es reconocida como precursora de LLC/LL.
- b) Linfoma folicular. Se agregan diferentes grupos:
  - Neoplasia *in situ* para evitar la palabra linfoma (anteriormente



- ya que estas lesiones son precursoras y con una baja incidencia de progresión.
- LF tipo duodenal. Variante localizada con baja probabilidad de diseminación.
  - LF con infiltración difusa. Nueva variante reconocida, que afectará principalmente la zona inguinal con pérdida del reordenamiento de bcl2. Tiene la característica principal de delección 1p36.
- c) Linfoma folicular tipo pediátrico (LFTP). Linfoma que afecta a niños y adultos jóvenes, con excelente pronóstico, aun con “tratamientos” conservadores. Tiene dos mutaciones características que son: TNFRSF14 y MAP2K1. Los criterios de edad para el diagnóstico deben ser estrictos para evitar errores ya que en adultos puede confundirse con los 3B, considerada una entidad mucho más agresiva.
- d) Linfoma de célula grande B con rearreglo IRF4 (entidad provisional). Linfoma intermedio entre un LFTP y un LDCGB, que afecta a niños y adultos jóvenes, a nivel del anillo de Waldeyer y ganglios cervicales con estadios localizados. Pueden tener comportamiento histológico de LF, folicular/difuso o patrón difuso. Ellos tienen una fuerte expresión por IRF4/MUM1 y BCL-6, así como en un 50% puede llegar a expresar BCL2 y CD10. A pesar de expresar el MUM1 fuertemente, los estudios de expresión génica (GEP) muestran que son centrogerminales. Las respuestas a la quimioterapia son muy buenas.
- e) LCM. Se reconocen dos subtipos:
- El LCM clásico.* Célula B con inmunoglobulinas no mutadas y expresión de SOX11 (que se puede determinar por IHQ). Comportamiento agresivo y estadio avanzado. El LCM de expresión leucémica. No nodal, esplenomegalia, afectación de médula ósea, junto con leucocitosis presente, inmunoglobulinas mutadas, SOX11 negativo. De un comportamiento más indolente, pero puede presentar mutaciones del gen TP53 con la conversión a una entidad mucho más agresiva.
- Linfoma difuso de células grandes B (LDCGB).* Uno de los aspectos “flacos” de la clasificación de entidades linfoproliferativas por la OMS en el 2008 fue el grupo de LDCGB NOS (not otherwise specified). Ya que en este grupo “caían” la mayoría de los LDCGB. Por tanto, en esta nueva clasificación de la OMS 2016 se crean nuevos subtipos:
- *Célula de origen (COO).* En base a los estudios de perfil de expresión génica (GEP) los LDCGB se pueden dividir en 2 subgrupos: centrogerminales (CG) y de células activada B (ABC). Desafortunadamente las plataformas de GEP no se tienen en las unidades hospitalarias de cualquier nivel; por tanto, el uso de la IHQ (donde el ABC se denomina no-CG) ha intentado sustituir dichas plataformas sin mucho éxito. Sin embargo, por el potencial pronóstico de estos subgrupos (CG vs. No-CG) la nueva y revisada clasificación de la OMS requiere la identificación de los dos subtipos de LDCGB utilizando la IHQ en cualquiera de sus algoritmos.
  - *Expresión de MYC y BCL2.* El punto de corte para MYC es de 40% y para BCL2 es del 50%. La doble expresión de estas dos proteínas se da en el 19 a 34% de los LDCGB y tienen un peor pronóstico que los que no expresan dichas proteínas, pero tienen mejor pronóstico que los dobles o triple Hit. Interesantemente, estos dobles expresores se ven más frecuentemente en linfomas ABC o no-CG.
  - *-LDCGB-virus de Epstein Barr (VEB) positivo.* Los LDCGB-VEB positivos se colocan como una entidad definitiva. Sin embargo, el término “viejo” se sustituirá por NOS porque estos linfomas se pueden presentar también en jóvenes.
  - *Úlcera mucocutánea VEB positiva.* Es adicionada como una nueva entidad y se caracteriza por un crecimiento limitado a pesar de su morfología agresiva. Presenta buen pronóstico y su tratamiento puede ser “conservador”. Se asocia a inmunosupresión iatrogénica y relacionada a la edad.
  - *Linfoma Burkitt-like con afectación del cromosoma 11q.* Es una entidad rara, que se adiciona provisionalmente. Morfológicamente parecen linfomas de Burkitt pero no presentan el reordenamiento de MYC, pero si tienen una alteración cromosómica característica y es una ganancia proximal del 1q con pérdida telomérica. Estos tipos de linfomas son más nodales y muestran una conducta clínica muy agresiva.

**Linfomas de células B de alto grado**

Son linfomas intermedios entre linfoma de Burkitt y LDCGB y en la revisión pasada (2008) se les denominaban linfomas de células B no clasificables LCGnc. Con cambio de nomenclatura a Linfomas de células B de alto grado. Este subgrupo tiene una alta incidencia de dobles o tri-

ples hits que van desde 40 a 80%. Por lo que todo linfoma con estas características se le nombrará como alto grado y además se debe anotar en la morfología si es LDCGB vs. LCGBnc vs blastoide). Se presentan en pacientes mayores, estadios avanzados, deshidrogenasa láctica elevada y frecuentemente infiltración en médula ósea y sistema nervioso central. Tienen muy mal pronóstico.

### Neoplasias de células T y NK maduras

Son un grupo heterogéneo de neoplasias linfoides y que se observan en un 15% de todos los linfomas no Hodgkin en forma global. Este tipo de linfomas tienen poca definición genética y su clasificación se basa principalmente en la morfología e IHQ principalmente de dos tipos de células inmunes (innata y adaptativa), así como subgrupo de células T del microambiente denominadas células T auxiliares foliculares (TFH). Los cambios principales en este grupo de entidades se presentan a continuación:

- a) *Linfoma T periférico NOS*. El linfoma T es un diagnóstico de exclusión. El primer cambio en este grupo de linfomas es desde el punto de vista molecular a través del GEP, donde se observan 3 subgrupos: GATA3, TBX21 y expresión de genes citotóxicos. Los dos primeros son genes master reguladores de célula T ayudadoras (TH) que posteriormente se polarizarán hacia TH2 y TH1 respectivamente. El GATA3 tiene peor pronóstico que TBX21 y los anticuerpos Tbet son sobrogados de esta firma genética.
- b) *Linfomas nodales T con fenotipo TFH*. El prototipo de esta entidad es el AITL donde muestra una mutación recurrente de TE2,

RHOA, IDH2 y DNMT3A. El linfoma folicular de célula T es incluido en este grupo, aunque clínicamente se comporta como enfermedad localizada y con menos síntomas. Desde el punto de vista IHQ y para definir el inmunofenotipo de TFH se requiere al menos dos de los siguientes anticuerpos contra el antígeno correspondiente: ICOS, CXL13, CD279/PD1, SAP y CCR5.

- c) *Linfoma anaplásico de célula grande*. Ya es reconocida como una entidad definitiva el linfoma anaplásico ALK negativo con diferentes subgrupos citogenéticos como el subgrupo DUSP22/IRF4 (rearrreglo en cromosoma 6p25) con pérdida de gránulos, parece un grupo con mejor pronóstico. Así también, se ha agregado en forma provisional un grupo de linfoma anaplásico ALK negativo asociado a implantes mamarios.
- d) *Linfoma de células T primario intestinal*. Aquí se reconocen principalmente dos entidades:
  - Linfoma de célula T intestinal asociado a enteropatía (EATL), previamente conocido como tipo I.
  - Linfoma de células T intestinal epiteliotrópico monomórfico (MEITL) previamente conocido como tipo II. No asociado a enfermedad celiaca y es caracterizado por proliferación monomórfica de células linfoides CD8 y CD56, derivadas de células gamma/delta.

### Conclusión

La revisión de la clasificación de linfomas del 2016, mantiene la base de reconocer entidades por la morfología, inmunofenotipo, genética y datos clínicos. Nuevas entidades

provisionales se han adicionado y nuevos resultados científicos e investigación clínica han aportado para que entidades provisionales se conviertan en entidades definitivas. Este campo seguirá evolucionando y seguirá aumentando el número de entidades nuevas definitivas y provisionales, por tanto, el campo de los linfomas se volverá más amplio y complicado. Requerirá que hematólogos interesados en esta área tengan entrenamientos especiales para la atención de dichas patologías.

### BIBLIOGRAFÍA

1. Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood* 2016; 127:2375-2390.
2. Hu SM, Xu-Monette ZY, Tzankov A, et al. MYC/BCL2 protein coexpression contributes to the inferior survival of activated B-cell subtype of diffuse large B-cell lymphoma and demonstrates high-risk gene expression signatures: A report from the international DLBCL rituximab- CHOP consortium program. *Blood* 2013;121:4021-4031.
3. Quintanilla-Martinez L, Sander B, Chan JKC, et al. Indolent lymphomas in the pediatric population: Follicular lymphoma, IRF4/MUM1+lymphoma, nodal marginal zone lymphoma and chronic lymphocytic leukemia. *Virchows Arch* 2016;468:141-157.
4. Meyer PN, Fu K, Greiner TC, et al. Immunohistochemical methods for predicting cell of origin and survival in patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with rituximab. *J Clin Oncol* 2011;29:200-207.
5. Iqbal J, Wright G, Wang C, et al. Gene expression signatures delineate biological and prognostic subgroups in peripheral T-cell lymphoma. *Blood* 2014;123:2915-2923.
6. Castellar ERP, Jaffe ES, Said JW, et al. ALK-negative anaplastic large cell lymphoma is a genetically heterogeneous disease with widely disparate clinical outcomes. *Blood* 2014;124:1473-1480.

**Metodología diagnóstica en los linfomas: de lo clínico a lo molecular**

Elsa Verónica Ávila Arreguín

Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional La Raza, Ciudad de México.

Los linfomas son un grupo heterogéneo de neoplasias hematológicas, que se caracterizan por crecimientos ganglionares, esplenomegalia, inicialmente descritas por Thomas Hodgkin (1798-1866), quien escribe su libro sobre algunos aspectos mórbidos de las glándulas absorbentes y el bazo en 1832. Hodgkin fue reconocido tiempo después de su muerte. Samuel Wilks recopiló 13 casos similares los describía llamándolos como Enfermedad de Hodgkin en 1866. La enfermedad descrita se parecía a otras enfermedades infecciosas, particularmente a la Tuberculosis. Fue T. Langhans quien en 1872 describió con detalles anatomopatológicos de la enfermedad, haciendo por primera vez una clara alusión a la presencia de unas llamativas células gigantes inmersas en un contexto histológico aparentemente inflamatorio, desorganizado, con abundantes células linfoides, células reticulares, células plasmáticas, eosinófilos y algunas bandas de tejido conectivo que circunscribían aparentemente nódulos. Rudolph Virchow hizo mención de un caso de un paciente derivado en consulta y fallecido con múltiples ganglios en el cuello que mostraba una proliferación de células similares a las que el mismo había descrito en la leucemia pero que no se encontraban en la sangre entonces el nombre de linfosarcoma. Karl Stemberg hacia finales del siglo XIX estudiando los ganglios de los pacientes afectados título su trabajo como tuberculosis atípica y en 1903

la patóloga estadounidense Dorothy Reed señala la presencia de células gigantes multinucleadas en esta enfermedad que también creyó inflamatoria, pero descartando la tuberculosis como causa pues no logró su transmisión mediante la inoculación en animales. La historia recogió ambas descripciones denominando a las células bizarras gigantes, multinucleadas con nucléolos muy conspicuos como células de Reed Stemberg. Por otro lado la clasificación propuesta por Rappaport en 1956 antes del advenimiento de la inmunología moderna) se convirtió en la primera clasificación extensamente validada, la organización arquitectónica y su identificación citológica formaron parte de su base histológica. En 1975 Lukes-Collins publicaron su clasificación y en 1982 surge la clasificación de la Working Formulation en donde se clasifican a los linfomas de acuerdo a grupos de riesgo y en 1994 surge la REAL (Europeo-Americana Revisada de las Neoplasias Linfoides) y con la finalidad de mejorar e incluir el mayor número de linfomas se realiza la clasificación de la WHO (**Cuadro 1**).<sup>10,11</sup> Por otro lado la clasificación de riesgo para los linfomas ha sido parte

fundamental en el pronóstico de los pacientes. El IPI o índice pronóstico internacional se realiza para evaluar los resultados por ejemplo de en los pacientes con LNH agresivos basados en la edad > 60 años, estadio clínico III/IV, DHL elevada, ECOG estatus performans >2, más de un sitio extranodal, la supervivencia oscila entre 26 y 73% a 5 años y hasta la era de la inmunoterapia se realiza el nuevo R-IPI, cambiando la supervivencia.<sup>2</sup>

**Inmunohistoquímica**

El diagnóstico histopatológico de los LNH ha mejorado con el uso de nueva tecnología, permitiendo la descripción de nuevas entidades patológicas y cambiando el tratamiento de las mismas. La clasificación de la REAL en 1994 diferenciaba a los linfomas de acuerdo a sus características clínico-patológicas e inmunogenéticas. Así se identificaron entidades individuales con biología e historia natural diferenciadas. Este nuevo conocimiento conlleva el desarrollo de protocolos específicos de tratamiento para la mayoría de las neoplasias linfoides conocidas. Por ello, en la actualidad, es fundamental el diagnóstico correcto para aplicar el tratamiento específico para cada caso.

**Cuadro 1.** Tomado de Blood, 1 March 2007- volumen 109, número 5: 1857-1861.

Risk group	No. of IPI	% Patients	4-year PFS %	4-year OS
<b>Standard IPI</b>				
Low	0.1	28	85	82
Low-intermediate	2	27	80	81
High-intermediate	3	21	57	49
High	4.5	24	51	59
<b>Revised IPI</b>				
Very good	0	10	94	94
Good	1.2	45	80	79
Poor	3, 4, 5	45	53	55



La clasificación de la REAL se ha adaptado por la Organización Mundial de la Salud (OMS) con escasas modificaciones, creando la clasificación de la WHO/REAL/World Health Organization). En la segunda edición esta clasificación,<sup>4</sup> se especifican la descripción histológica, la inmunohistoquímica y las técnicas de biología molecular necesarias para el correcto diagnóstico de los linfomas.

En líneas generales es posible dividir los biomarcadores, que se utilizan para el diagnóstico de las neoplasias linfoides en 4 grandes grupos.

-Antígenos de la membrana celular relacionados con la diferenciación de los leucocitos humanos. Suelen denominarse con las siglas CD (*clusters of differentiation*) seguidas de un número.<sup>5</sup> La función fisiológica de algunas de estas proteínas no es bien conocida.

- Proteínas relacionadas con el control de la transcripción del ADN o con la regulación del ciclo celular (**Cuadro 2**).

#### Cuadro 2.

• C0-201(1)	• C0- 10
• C0-79	• Bd-15
• C0-19	• MUM-1
• Bd-2	• IgH-CCN01
• C0-5	• Bcl-2-IgH
• C0-23	• Ki-67
• Oáno01	• CD-38
• C0-3	• ZAP-70
• C0-30	• c-myc
• C0-!>6	• CD-4
• C0-15	• CD-8
	• ALK
	• t (2.5)NPM-ALK
	• FISHIVEB
	• BOB-1
	• OCT-2

- Alteraciones cromosómicas y citogenéticas.<sup>6</sup> Habitualmente se trata de traslaciones que dan lugar a que el gen de una proteína, que regula el ciclo celular, quede yuxtapuesto al gen promotor de la síntesis de las inmunoglobulinas.
- Perfiles de expresión de genes, tanto en las células neoplásicas como en aquellos del estoma tumoral.<sup>7</sup>

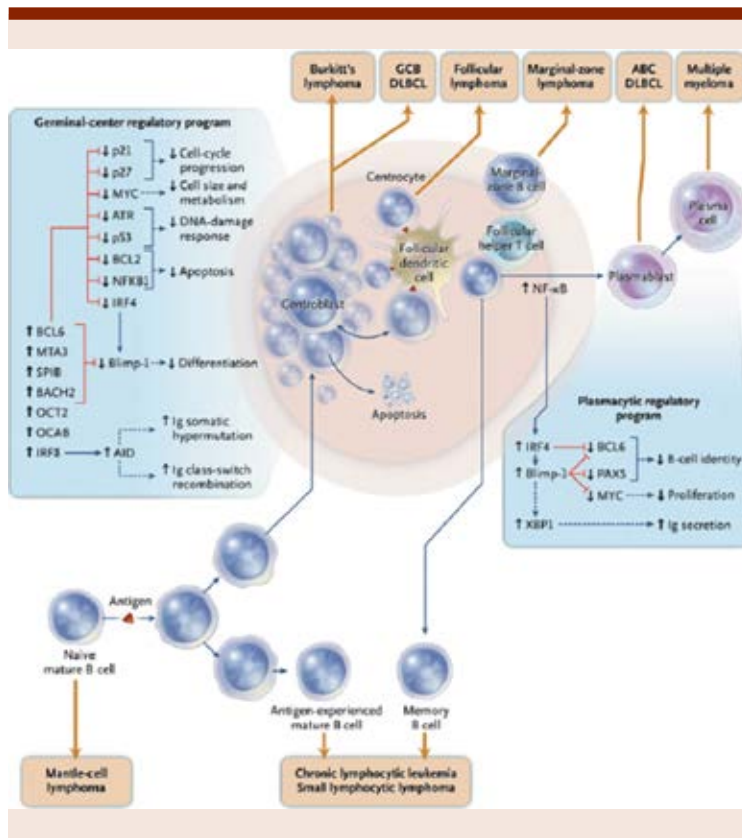
#### Mecanismos de la enfermedad

Las neoplasias linfoides dependen de su estadio de diferenciación de la célula B de la cual se originan. El centro germinal es probablemente el origen de la mayoría de los linfomas. El centro germinal reacciona inicialmente con el antígeno, en conjunto con señales de las células T activadas, las células B activadas maduras, el antígeno específico de las células T, las células dendríticas foliculares. Los centroblastos se dividen y forman la zona oscura, el centrocito expone el antígeno a las células dendríticas foliculares las cuales lo procesan y lo acercan a la célula T. Los centrocitos pueden regresar a centroblastos y reiniciar proliferación, o ellos pueden diferenciarse a células B de memoria. Durante la reacción del centro germinal, 2 distintas modificaciones en el DNA de células B altera al receptor de la célula B: Hipermutación somática y recombinación de cambio de clase, ambas requieren activación inducida por citidín deaminasa (AID).<sup>1</sup>

Las células B del centro germinal (BCL6) pueden expresar genes como Blimp-1 el cual es un regulador maestro en la diferenciación en la diferenciación a células plasmáticas que extingue la expresión génica del programa a células B maduras. El regulador del factor que regula el interferir (IRF4) un factor que se requiere para la conversión a célula plasma tica incrementa

la expresión de Blimp-1 y esto incrementa represión de BCL6, marcando la diferenciación en favor de la célula plasmática. El perfil de genes puede dividir a los linfomas en tres tipos histológicos. El subtipo ABC, el centro germinal de célula B like (GCB) y el Linfoma B primario mediastinal (PMBL). Los linfomas GCB expresan cientos de genes que definen a la célula B centro germinal. La clona maligna continua sufriendo hipermutación somática y las células a menudo cambian de clase IgH. En contraste los linfomas ABC expresión programada de células plasmáticas, incluyendo el factor de transcripción XBP1, el cual es el regulador de la secreción de las inmunoglobulinas. La activación constitutiva de la vía del NF-kB es debido a la expresión del factor de transcripción IRF4 y esto empujarlos a diferenciación a células plasmáticas. No obstante los linfomas ABC las lesiones genéticas que interfieren con Blimp-1 bloqueando toda la diferenciación a células plasmáticas. Un bloqueo en la diferenciación parece ser un importante paso en la patogénesis del subtipo ABC, pero la naturaleza de la célula precursora aún no está claro. Estos linfomas continúen altos niveles de AID, y los genes de la IGH han sido mutados en forma importante (**Figura 1**).

Las lesiones genéticas que son específicas para el linfoma GCB con la t(14:18), delación del supresor del tumor (PTEN) y mutaciones en p53.<sup>1</sup> Numerosas anomalías genéticas en el subtipo ABC como la sobreexpresión de BCL2 y mayor amplificación de lo locus BCL2. Pueden perder el locus INK4-ARF que encona p16, e inhibir la p14, un inhibidor de la activación de p53. La pérdida de estos bloqueadores superiores del tumor por acción de quimioterapia contribuyen al pronóstico del subtipo ABC (**Figura 2 y Cuadro 3**).<sup>1</sup>



**Figura 1.** Un conjunto de factores de transcripción conforma el fenotipo del centro germinal de la célula B. Tomada de: N Engl J Med 2010; Vol 362:1417-1429.

**Perfil de expresión génica**

El genoma humano contiene alrededor de 25,000 genes que trabajan en conjunto para producir 1,000,000 de proteínas distintas. Se han identificado el conjunto de genes regulados para identificar patrones es así que se realizan para identificar los diferentes tipos de linfomas. Actualmente se debe de utilizar para conferir el pronóstico de los linfomas. La expresión concomitante del rearreglo de Bcl-2, significativamente impactan en los resultados cuando se tiene en la enfermedad c-myc estas mutaciones

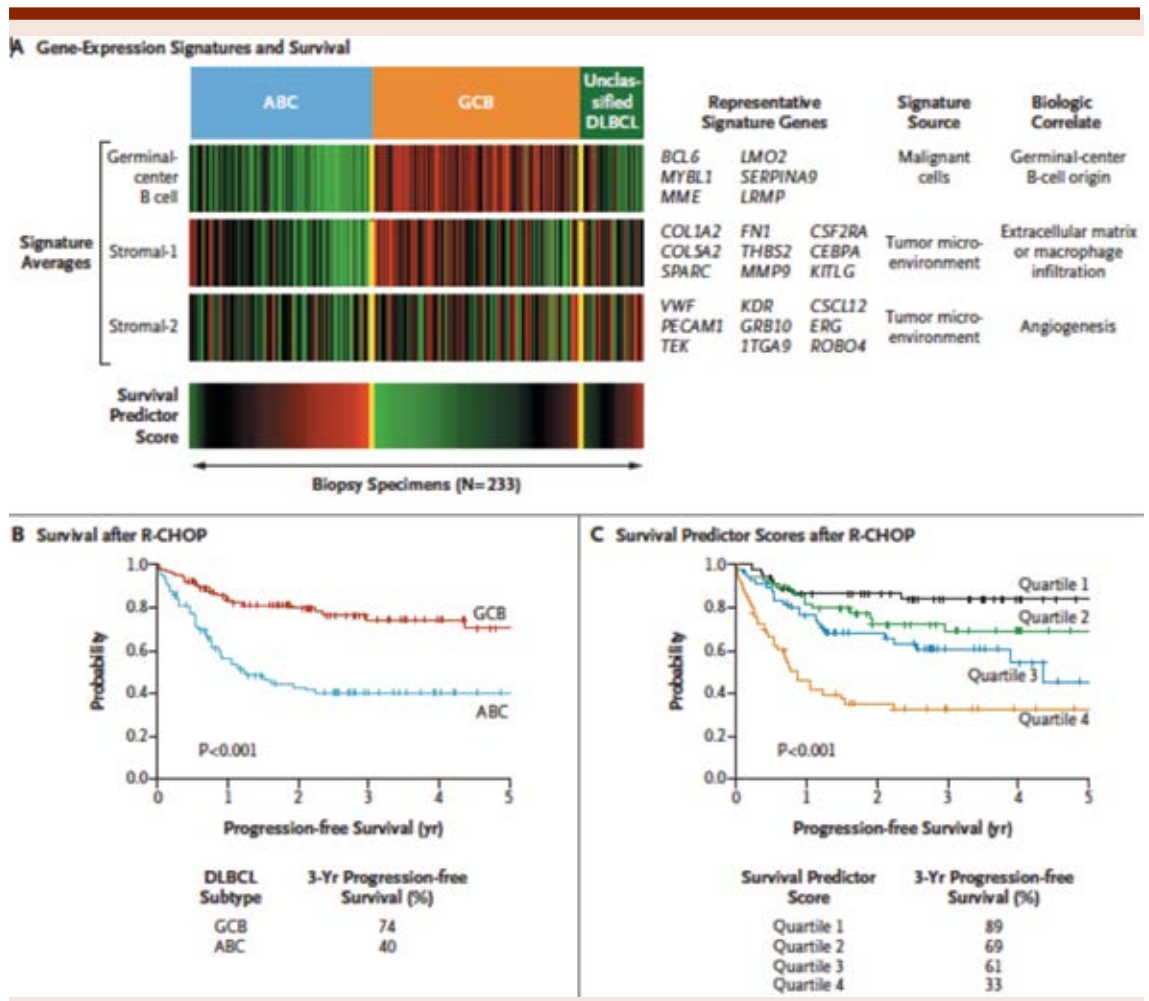
pueden ocurrir simultáneamente lo cual le confiere un mal pronóstico a los linfomas.

La nueva clasificación de la WHO en donde si existe el re arreglo de bcl-2 y c-myc se clasifican como Linfoma B de alto grado y el rearreglo c-myc, bcl-2 y/o bcl-6 considerado triple hit también en la clasificación de linfomas de alto grado.

Por lo tanto actualmente debemos de considera imprescindible el uso de esta tecnología para poder con precisión estatificar, clasificar y tratar a los linfomas.<sup>3,6</sup>

**REFERENCIAS**

1. Georg Lenz, MD, and Louis M Staudt, M.D. Aggressive Lymphomas. The New England Journal of Medicine 2010;362:1417-1429.
2. Laurie H. Shen, Brian Berry. The revised International Prognostic Index (R-IPI) is a better predictor of outcome than the standard IPI for patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with CHOP. Blood 1 March 2007- volume 109, number 5: 1857-1861.
3. Eric D. His. Update in large cell lymphoma: understanding the pathology report. ASH. Hematology 2015: 605-617.
4. Stephen J. Scuster MD, Jakub Svoboda MD, Elise A. Chong et al. Chimeric Antigen Receptor T Cells in refractory B-Cell Lymphomas. N. Engl J Med 377;26:2545-2554.
5. Manel Esteller M.D. PH.D. Epigenetics in Cancer. N Engl J Med 2008;358:1148-59.
6. Jonathan W. Friedberg, James P. How I Treat double-hit lymphoma. Blood, 3 August 2017, volume 130, number 5.
7. Stefano. A. Pileri. Understanding lymphoma molecular complexity. Blood, 19 October 2017, volume 130, number 16: 1780.
8. Jhon Quackenbush, Ph. D Microarray and Tumor Classification. N Eng J Med 354;23:2463-72.
9. Afshin B, Charle V, Ravi D. Circulation Micrnas (miRNA)As a Novel Liquid Biopsy and Therapeutic Platform in MYC and Non-MYC Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL). Blood 2017;130:4005.
10. Marvin J Stone MD. Thomas Hodgkin: medical immortal uncompromising idealist. BUMC Proceedings 2005;18:368-375.
11. Steven H. Elias Campo, Nancy Lee-Harris. WHO Classification of Tumors of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Lyon 2017.



**Figura 2.** Predicción de supervivencia según la expresión génica en linfoma difuso de células B grandes. Tomada de: N Engl J Med 2010; Vol 362:1417-1429.

**Cuadro 3.** Un nuevo algoritmo que usa CD10, MUM1, FOXP1 e IGM. Tomado de: <https://ash.confex.com/ash/2017/webprogram/Paper100994.html>

Algorithm	Classification
CD10 positive AND one (or more) ABC marker negative	GCB
CD10 negative AND two (or more) ABC markers positive	ABC
CD10 negative AND two (or more) ABC markers negative	GCB
All the other combinations	Unclassified

### Leucemia linfoblástica aguda: mecanismos genéticos

Elva Jiménez-Hernández

Hematología Pediátrica, Unidad Médica de Alta Especialidad, CMN La Raza, IMSS, Ciudad de México.

#### Generalidades

La leucemia linfoblástica aguda (LLA) es el cáncer infantil más común a nivel mundial.<sup>1</sup> México tiene una de las mayores tasas de incidencia reportadas<sup>2</sup> y en general en población hispana.<sup>3</sup> Además, México es uno de los pocos países en donde la mortalidad de los pacientes con LLA no ha podido reducirse a pesar del uso de los mismos esquemas de quimioterapia de países desarrollados.<sup>4</sup> En las últimas décadas, se han logrado grandes avances en el conocimiento de la biología de las células leucémicas, una mayor precisión en la estratificación de los grupos de riesgo, y mejor asignación de la terapia, alcanzando supervivencias a largo plazo alrededor del 90% en países desarrollados.<sup>5</sup> A diferencia de los países en vías de desarrollo como México, para la estratificación de los grupos de riesgo, seguimos empleando en la mayoría de las instituciones los criterios del Instituto Nacional del Cáncer como única opción.<sup>6</sup>

#### Alteraciones citogenéticas y moleculares

A partir de 1960 con la descripción del cromosoma Filadelfia se abrió una nueva era en la investigación del cáncer.<sup>7</sup> Posteriormente, en 1970, fueron identificadas alteraciones cromosómicas que definían diferentes subtipos de leucemia. Fue hasta 1978 cuando se describió la asociación pronóstica de los hallazgos cromosómicos en la LLA y que siguen teniendo hoy en día, un papel crucial para la estratificación de los grupos de riesgo y asignación del tratamiento.<sup>8</sup>

Las diferencias citogenéticas hacen referencia tanto a cambios numéricos como estructurales. Aproximadamente 75% de todos los casos presentan una alteración cromosómica recurrente detectable por cariotipo, FISH o técnicas moleculares. La alteración numérica más frecuente en la LLA es la hiperdiploidía ( $\geq 47$  cromosomas), se presentan en una tercera parte de los niños con LLA-B y se asocia a un buen pronóstico, así como la alta hiperdiploidía (entre 51 y 63 cromosomas) con supervivencia libre de eventos entre 75 a 90%.<sup>9</sup> Por otro lado, la hipodiploidía ( $< 46$  cromosomas) relacionada con un pronóstico desfavorable, se encuentra en una frecuencia del 5% en niños y adolescentes.<sup>10</sup> En la última década con el uso del análisis del genoma completo, usando microarreglos y secuenciación de nueva generación han provisto las bases genéticas claves de la LLA. Identificando: 1) nuevos subtipos de LLA y 2) alteraciones submicroscópicas en subtipos ya conocidos de LLA que incluyen: mutaciones con pérdida de la función de la proteína de genes involucrados en el desarrollo linfóide, mutaciones que inactivan proteínas reguladoras de supresores de tumor y del ciclo celular y mutaciones que aumentan la expresión del receptor de citosinas y/o cinasas), 3) se ha identificado una gran variabilidad genética en la susceptibilidad de la LLA y cómo influyen en la resistencia al tratamiento y la recaída, 4) y se han trasladado a la clínica para mejorar el diagnóstico, pronóstico y enfoques de tratamiento de precisión.<sup>11</sup>

#### Alteraciones cromosómicas de la LLA-B

La t(12:21)(p13;q22) que genera el transcrito quimérico *ETV6-RUNX1* (*TEL-AML1*) se presenta hasta en un 25% de los casos con LLA-B. *ETV6* es uno de los factores de

transcripción blanco para rearrreglos y mutaciones en leucemia y otras neoplasias. Tanto *ETV6* como *RUNX1* son requeridos para la hematopoyesis normal y la expresión de la proteína quimérica *ETV6-RUNX1* interrumpe la expresión de los genes regulados por *RUNX1*, convirtiéndolo a un represor transcripcional. *ETV6-RUNX1* también causa sobre expresión del receptor de eritropoyetina (*EPOR*) y activación de la señalización río abajo de *JAK-STAT*. La expresión de *ETV6-RUNX1* promueve la autorenovación en progenitores de células B pero por sí solo no induce leucemia.<sup>12</sup> Sin embargo *ETV6-RUNX1* ha sido detectado al nacimiento, años previos al desarrollo de la leucemia sugiriendo que eventos genéticos secundarios son requeridos para inducir leucemia. Este modelo es apoyado por la detección de alteraciones genéticas submicroscópicas recurrentes en pacientes con *ETV6-RUNX1*, incluyendo delección de los factores de transcripción de células-B como *PAX5* y *EBF1* y de la segunda copia de *ETV6*. Alteraciones genéticas submicroscópicas son más comunes en LLA *ETV6-RUNX1*, que en cualquier otro subtipo de LLA, e incluyen delecciones en moléculas de señalización linfóide como *BTLA*, *TOX*, coactivadores transcripcionales (*TBL1XR1*), el gen del receptor de glucocorticoides *NR3C1* y el gen regulatorio de apoptosis *BTC1*. Aunque estas alteraciones se ha visto que contribuyen a la leucemogénesis, se requiere más estudios para demostrarlo.<sup>13</sup> Hasta ahora los subtipos de LLA con *ETV6-RUNX1* se han asociado con un buen pronóstico, la recaída en estos pacientes es poco frecuente, responden tempranamente a la terapia de IR, medido con enfermedad residual mínima, por lo que son tratados con regímenes menos intensivos. La supervivencia global (SG) de estos pacientes es alrededor del 93%.<sup>14</sup>



La  $t(1;19)(q23;p13.3)$  que involucra a *TCF3-PBX1* (*E2A-PBX1*) está presente en el 6% de los casos de LLA-B. Este rearrreglo puede ser balanceado o no balanceado con duplicación de 1q al punto de ruptura a *PBX1*. *TCF3-PBX1* se une a las proteínas *HOX* y probablemente interfiere con la diferenciación hematopoyética al alterar la expresión génica regulada por *HOX*. *TCF3-PBX1* es un fuerte transactivador transcripcional y oncoproteína.<sup>15</sup> Los regímenes de quimioterapia contemporáneos han disminuido el pronóstico desfavorable cuando se presenta *TCF3-PBX1*. Sin embargo debido a que la recaída a la médula ósea y sistema nervioso central son eventos competitivos, los pacientes con *TCF3-PBX1* pueden requerir más quimioterapia intratecal para reducir el riesgo de recaída a SNC.<sup>16</sup> La  $t(9;22)$  involucrando a *BCR-ABL1* o cromosoma Filadelfia (*Ph+*), está presente en el 3 a 5% en la LLA pediátrica. Los puntos de ruptura en el cromosoma 9 son dispersos en una región de casi 200 kb dentro del primer intrón de *ABL*, mientras que los puntos de ruptura de *BCR* sobre el cromosoma 22 están agrupados generándose un *BCR* mayor (*M-bcr*) de 5.8kb en LMC, y un *BCR* menor (*m-bcr*) en los casos de LLA *Ph+*. La ruptura *M-bcr* codifica una proteína de fusión de 210 kDa (p210), y la *m-bcr* una de 190 kDa (p190).<sup>17</sup> *BCR-ABL1* activa múltiples vías de señalización, incrementa la proliferación celular, y desregula la diferenciación y adhesión. El tratamiento con inhibidores de tirocina cinasa activa el factor de transcripción *BCL6*, quien puede directamente influenciar en la respuesta al tratamiento con estos agentes.<sup>18</sup> Alteraciones genéticas adicionales son determinantes del linaje y de la progresión de la leucemia *BCR-ABL1*. Como la delección del gen del factor de transcripción linfóide temprano *IKZF1* (*IKAROS*),

el cual es común en LLA *Ph+*, y en crisis blástica de LMC. *IKAROS* es requerido para el desarrollo de toda la línea linfóide, *IKZF* coopera con *BCR-ABL1* en la inducción de LLA y promueve resistencia a la terapia.<sup>19</sup> En la LLA *Ph+*, se presenta con mayor frecuencia en adolescentes, mayor cuenta de leucocitos e infiltración a SNC al diagnóstico y un pronóstico muy pobre. Aunque con los inhibidores de tirocina cinasa como el mesilato de imatinib, han mejorado los resultados de los pacientes con LLA *BCR-ABL1+*.<sup>20</sup> Rearreglo *MLL* (*rMLL*) en LLA-B: Es una entidad única notable con iniciación in útero, con características mieloides y linfoides y pobre respuesta a la terapia. El rearrreglo *MLL* (11q:23) ocurre al menos en un tercio de los lactantes con LLA, 5% en LMA, y 85% en leucemias secundarias de pacientes tratados con inhibidores de topoisomerasa II. Se han identificado más de 80 genes rearrreglados con *MLL*.<sup>21</sup> Los rearrreglos *MLL* más comunes son:  $t(4;11)(q21;q23)/MLL-AFF1$  (*AF4*) encontrado en aproximadamente 50% de los casos positivos para *rMLL*, seguido por la  $t(9;11)(p22;p23)/MLL-MLL3$  (*AF9*), *MLL-ENL*, y  $t(10;11)(p13-15;q14;21)/MLL-MLL10$  (*AF10*). El *rMLL* regula la hematopoyesis, a través del mantenimiento de la expresión génica normal, y a través de la activación transcripcional de genes *HOX*, mediado por las histonas *H3* lisina 4 (*H3K4*) actividad metiltransferasa del dominio *SET*. En contraste con otros subtipos de LLA-B, alteraciones genéticas adicionales son no comunes en leucemia con *rMLL*.<sup>22</sup> Solo se ha encontrado sobreexpresión de *FLT3* y con mutaciones puntuales en 10 a 20% de los casos. Inhibidores de cinasa *FLT3* se están probando en ensayos clínicos para mejorar los resultados. Leucemia con *rMLL* también presentan un perfil epigenético, de citosinas,

microRNA y metilación de *H3K79* que difiere de leucemias no *MLL*. La supervivencia de los pacientes con *rMLL* es menor del 50% después de haber recibido quimioterapia muy intensiva.<sup>23</sup> En México en un estudio multicéntrico del Grupo Mexicano Interinsitucional para la Identificación de las Causas de la leucemia Infantil (GMIICLI), reportó que la prevalencia del *rMLL* es de 17.7%, *ETV6/RUNX1* 7.4%, *TCF3/APBX1* 7.1%, *BCR-ABL1* 1.8% y *MLL* 1.4%, más bajo que lo reportado en otros países.<sup>24</sup>

*LLA BCR-ABL-like*: Presenta una expresión génica similar a la LLA-*Ph+* sin ser positivo para la  $t(9;22)$ , se presenta en un 10% en niños con LLA-B y 25% en adolescentes y adultos jóvenes. A menudo tiene delecciones y mutaciones de *IKZF1* que le confiere pobres resultados terapéuticos.<sup>25</sup> El gen *CRFL2* presenta rearrreglos en más del 50% de LLA *BCR-ABL1-like*, con frecuencia coexiste con mutaciones de *JAK*, y también es potencialmente sensible a inhibidores de *JAK*.<sup>26</sup> Mediante el estudio del transcriptoma y análisis del genoma completo en 15 casos con de LLA *BCR-ABL1-like* se identificaron rearrreglos de, mutaciones, alteraciones en el número de copias de DNA que activan vías de señalización de quinasas en todos los casos incluyendo rearrreglos de *PDGFRB*, *ABL1*, *JAC2* y *EPOR* así como delección/mutación de *SH2B3* y *IL7R*. Varias de estas alteraciones han mostrado activación de las vías de señalización (ejem *JAK/STAT*) y transformación celular fue disminuida con inhibidores de *JAK* o *ABL1/PDGFRB*. La metodología basada en secuenciación deben ser empleada para la identificación rápida de estos pacientes con *BCR-ABL1-like* e identificación de lesiones blanco para la incorporación de inhibidores de tirocina cinasa en la terapia de primera línea y mejorar así su pronóstico.<sup>27</sup>



**Rearreglos cromosómicos en LLA-T**

La LLA-T se presenta entre 10 y 15% de los casos de LLA. Los resultados de supervivencia han sido pobres, mejorado gradualmente con el uso de terapia intensificada, sin embargo los pacientes que recaen por lo regular no responden a ningún tratamiento. Por lo que es importante identificar vías moleculares alteradas para terapia blanco. Diversas translocaciones cromosómicas están presentes en el 50% de pacientes con LLA-T y contribuyen en la patogénesis de varios subtipos de LLA-T, aunque a diferencia de la LLA-B, su impacto pronóstico no ha sido bien definido y no son utilizadas para estratificación de riesgo.<sup>29</sup> Las mutaciones en genes de la vía de señalización de *NOTCH*, el cual se encuentra mutado en más del 50% de LLA-T, es un hallazgo que no es restringido a un subtipo específico de LLA-T. En general la presencia de mutaciones en *NOCHT1* indica un pronóstico favorable. *NOCHT1* es un receptor transmembranal crucial para el desarrollo de células-T, linaje concomitante, crecimiento celular y supervivencia. Activación de *NOCHT1* y la expresión de lesiones cooperadoras como delección del supresor de tumor *CDKN2A* pueden conducir a transformación leucémica.<sup>30</sup> La LLA de precursores de células-T (*ETPs*), es una población de timocitos inmaduros que retienen características similares a la célula troncal y pueden diferenciarse en linajes múltiples, incluyendo linaje linfoide y mieloide.<sup>31</sup> Estudios del genoma completo mostraron que ETP-ALL tiene mutaciones frecuentes de genes involucrados en el desarrollo hematopoyético, receptor de citosinas y señalización *RAS* y modificación de la cromatina. Pacientes con este subtipo de leucemia su pronóstico es muy pobre.<sup>32</sup>

En el 2016 se reportó en México el primer estudio de perfil de expresión génica en niños con LLA con recaída muy temprana. Estudiando muestras de médula ósea al diagnóstico y a la recaída de 54 pacientes, 11 de ellos con recaída en los primeros 18 meses después del diagnóstico, encontramos como biomarcadores potenciales a *PAX5*, *EBF1* y *ZCCHC7* para identificar a un subgrupo de niños con alto riesgo de recaída.<sup>28</sup>

**Conclusiones**

El manejo de la LLA infantil con técnicas moleculares modernas, ejemplifica la integración exitosa de la biología y la toma de decisiones terapéuticas. Con el advenimiento de la genómica mediante secuenciación de nueva generación, nos han dado a conocer lesiones moleculares específicas y vías críticas de leucemogénesis. Con la incorporación de la terapia blanco se espera una mejora en los resultados en pacientes de alto riesgo, particularmente los pacientes con LLA-*Ph+* y LLA-*Ph-like*. Un profundo conocimiento en la variabilidad de la genética hereditaria puede proveer la oportunidad para modificar la terapia, disminuir la toxicidad sin comprometer su eficacia. En México debemos unir esfuerzos para crear un centro de referencia para el estudio de la genómica de las leucemias y brindar a nuestros pacientes medicina de precisión para mejorar los resultados.

**REFERENCIAS**

1. Siegel R, DeSantis C, Virgo KL, et al. Cancer treatment and survivorship statistics, 2012. *CA Cancer J Clin* 2012;62:220e241.
2. Pérez-Saldívar ML, Fajardo-Gutiérrez A, Bernaldez-Ríos R, et al. Childhood acute leukemias are frequent in Mexico City; descriptive epidemiology. *BMC Cancer* 2011;11: 355-65

3. Matasar MJ, Ritchie EK, Consedine NS, Magai C, Neugut AI. Incidence rates of the major leukemia subtypes among U.S. Hispanics, blacks, and non-Hispanics whites. *Leuk Lymphoma* 2006;47:2365-70
4. Chatenoud L, Bertuccio P, Bosetti C, Levi F, Negri E, ScD1; and La Vecchia C. Childhood Cancer Mortality in America, Asia, and Oceania, 1970 Through 2007. *Cancer* 2010;116:5063-74.
5. Pui CH, Mullighan CG, Evans WE, and Relling MV. Pediatric acute lymphoblastic leukemia: where are we going and how do we get there?. *Blood* 2012;120(6):1165-1174).
6. Smith M, Arthur D, Camitta B, Carroll AJ, et al. Uniform approach to risk classification and treatment assignment for children with acute lymphoblastic leukemia. *J Clinical Oncology* 1996;14:18-24
7. Koretzky GA. The legacy of the Philadelphia chromosome. *J Clin Invest*:2007;117:2030-32.
8. Secker-Walker, L.M., Lawler, S.D. & Hardisty, R.M. Prognostic implications of chromosomal findings in acute lymphoblastic leukaemia at diagnosis. *Br Med J* 1978; 2:1529-1530.
9. Bhojwani D, Yang JJ and Pui CH. Biology of Childhood Acute Lymphoblastic leukemia. *Pediatr Clin North Am* 2015;62:47-60.
10. Harrison CJ, Moorman AV, Broadfield ZJ, et al. Three distinct subgroups of hypodiploidy in acute lymphoblastic leukaemia. *Br J Haematol*. 2004;125:552-9
11. Mullighan CG. The molecular genetic makeup of acute lymphoblastic leukemia. *American Society of Hematology. Hematology* 2012:389-395.
12. Morrow M, Horton S, Kioussis D, Brady HJ, Williams O. TEL-AML1 promotes development of specific hematopoietic lineages consistent with preleukemic activity. *Blood* 2004;103(10):3890-3896.
13. Kuiper RP, et al. High-resolution genomic profiling of childhood ALL reveals novel recurrent genetic lesions affecting pathways involved

- in lymphocyte differentiation and cell cycle progression. *Leukemia* 2007;21(6):1258-1266.
14. Pui CH, Campana D, Pei D, et al. Treating childhood acute lymphoblastic leukemia without cranial irradiation. *N Engl J Med.* 2009; 360:2730-2741.
  15. Lu Q, Kamps MP. Heterodimerization of Hox proteins with Pbx1 and oncoprotein E2a-Pbx1 generates unique DNA-binding specificities at nucleotides predicted to contact the N-terminal arm of the Hox homeodomain--demonstration of Hox-dependent targeting of E2a-Pbx1 in vivo. *Oncogene* 1997;14(1):75-83.
  16. Jeha S, Pei D, Raimondi SC, et al. Increased risk for CNS relapse in pre-B cell leukemia with the t(1;19)/TCF3-PBX1. *Leukemia.* 2009; 23:1406-1409
  17. Melo JV. The diversity of BCR-ABL fusion proteins and their relationship to leukemia phenotype. *Blood* 1996;88(7):2375-2384.
  18. Duy C, et al. BCL6 enables Ph+ acute lymphoblastic leukaemia cells to survive BCR-ABL1 kinase inhibition. *Nature* 2011;473(7347):384-388.
  19. Virely C, et al. Haploinsufficiency of the IKZF1 (IKAROS) tumor suppressor gene cooperates with BCR-ABL in a transgenic model of acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia* 2010;24(6):1200-1204.
  20. Druker BJ, et al. Efficacy and safety of a specific inhibitor of the BCR-ABL tyrosine kinase in chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2001;344(14):1031-1037.
  21. Pui CH, Kane JR, Crist WM. Biology and treatment of infant leukemias. *Leukemia* 1995;9(5):762-76.
  22. Meyer C, et al. The MLL recombinome of acute leukemias. *Leukemia* 2006;20(5):777-784.
  23. Schafer E, et al. Promoter hypermethylation in MLL-r infant acute lymphoblastic leukemia: biology and therapeutic targeting. *Blood* 2010;115(23):4798-4809.
  24. Bekker-Méndez VC, Miranda-Peralta E, Núñez-Enríquez JC, et al. Prevalence of Gene Rearrangements in Mexican Children with Acute Lymphoblastic Leukemia: A Population Study—Report from the Mexican Interinstitutional Group for the Identification of the Causes of Childhood Leukemia. *BioMed Research International* 2014, Article ID 210560.
  25. Den Boer ML, van Slegtenhorst M, De Menezes RX, et al. A subtype of childhood acute lymphoblastic leukaemia with poor treatment outcome: a genome-wide classification study. *Lancet Oncol* 2009;10:125-134.
  26. Roberts KG, Pei D, Campana D, et al. Outcomes of Children With BCR-ABL1-Like Acute Lymphoblastic Leukemia Treated With Risk-Directed Therapy Based on the Levels of Minimal Residual Disease. *J Clin Oncol* 2014.
  27. Harvey RC, Kang H, Roberts AW, et al. Development and validation of a highly sensitive and specific gene expression classifier to prospectively screen and identify B-precursor acute lymphoblastic leukemia patients with a Philadelphia Chromosome-like (“Ph-like” or BCR-ABL1-like”) signature for therapeutic targeting and clinical intervention. *Blood* 2013; 122:826.
  28. Nuñez-Enríquez JC, Barcenás-López DA, Hidalgo-Miranda A, et al. Gene Expression Profiling of Acute Lymphoblastic Leukemia in Children with Very Early Relapse. *Archives of Medical Research* 47 (2016) 644e655.
  29. Van Vlierberghe P, Ferrando A. The molecular basis of T cell acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Invest.* 2012; 122:3398-3406.
  30. Weng AP, Ferrando AA, Lee W, et al. Activating mutations of NOTCH1 in human T cell acute lymphoblastic leukemia. *Science* 2004;306:269-271.
  31. Coustan-Smith E, Mullighan CG, Onciu M, et al. Early T-cell precursor leukaemia: a subtype of very high-risk acute lymphoblastic leukaemia. *Lancet Oncol* 2009;10:147-156.
  32. Zhang J, Ding L, Holmfeldt L, et al. The genetic basis of early T-cell precursor acute lymphoblastic leukaemia. *Nature* 2012;481:157-163.

### **Evolución del tratamiento de la leucemia aguda linfoblástica en México**

*Rogelio Paredes Aguilera*

Instituto Nacional de Pediatría, Ciudad de México.

La leucemia aguda linfoblástica (LAL) es el cáncer más común en la niñez y en las tres últimas décadas se han obtenido impresionantes resultados en el tratamiento, de manera que no parece exagerado afirmar que entre 80 a 90% de los pacientes con la enfermedad se pueden curar en países con vastos recursos. Los factores responsables de estos notables avances incluyen la identificación de drogas con reconocida eficacia para el tratamiento de la enfermedad, los efectos terapéuticos superiores de la quimioterapia múltiple combinada sobre agentes únicos documentada a través de ensayos clínicos aleatorizados en estudios multi-centros, el reconocimiento de santuarios “farmacológicos” y la incorporación del tratamiento pre-sintomático de erradicación de células leucémicas alojadas en la aracnoides (tratamiento profiláctico al sistema nervioso central), en la década de 1980. En la década siguiente, el hecho de haber reconocido que algunos factores demográficos, clínicos y biológicos evidentes al momento del diagnóstico tenían valor pronóstico, sirvió para asignar a los pacientes a grupos con pronósticos relativamente favorables o desfavorables (riesgo habitual o riesgo alto) y posteriormente la mayoría de los centros especializados inician la utilización de protocolos terapéuticos diferentes, “cortando a la medida” el tratamiento según los diferentes grupos de riesgo. Los niños de riesgo alto reciben un tratamiento intensivo para prevenir recaídas de la enfermedad, mientras que los niños de riesgo habitual reciben un tratamiento igual de

efectivo pero menos intensivo, con la intención de minimizar los efectos indeseables a corto y largo plazo. Por la misma época se hizo aparente que otro factor con capacidad predictiva en cuanto al pronóstico es la rapidez en la reducción de la población celular leucémica, determinados por una disminución en la cuenta de blastos en sangre periférica después de la administración de una semana de prednisona (Pred), o en la médula ósea (MO) después de una a tres semanas de tratamiento de inducción de la remisión. Recientemente también se ha demostrado que la determinación de enfermedad residual mínima (ERM) en la MO en los primeros tres meses de tratamiento utilizando citometría de flujo multiparamétrica (CFM), también tiene capacidad predictiva en cuanto al pronóstico, por lo que en la actualidad la mayoría de los centros utilizan este recurso para estratificación de riesgo en sus ensayos clínicos. A principios del 2000, la estratificación de riesgo se basaba fundamentalmente en las características demográficas (edad, género), clínicas (cuenta de leucocitos, infiltración al SNC), biológicas (inmunofenotipo y genotipo de las células leucémicas) y la rapidez de respuesta al tratamiento inicial.

En los últimos años, avances de las técnicas de microarreglos utilizando análisis de expresión génica, de las técnicas de escrutinio amplias del genoma, y los estudios de farmacogenómica y genético moleculares, han permitido una redefinición de la clasificación de la LAL.

Desafortunadamente en países con escasos recursos los resultados distan mucho de ser satisfactorios informándose tasas de curación de 50-60%. En nuestro país los factores principales responsables de los pobres resultados son la falta de recursos para proporcionar

una terapia adecuada, la falta de un número suficiente de especialistas hematólogos, oncólogos y enfermeras pediatras, la falta de una infraestructura necesaria para llevar a cabo programas de atención multidisciplinaria, problemas socio-culturales y geográfico-comunicativos, la falta de tecnología de punta indispensable para una adecuada clasificación de riesgo y seguimiento de los pacientes y la falta de una interacción racional de los tres niveles de atención en los sistemas de salud pública.

En México el tratamiento de la LAL se inicia a principios de la década de 1960 con el Dr. Alejandro Aguirre en el Hospital Infantil de México, pero la época moderna de la quimioterapia surge a finales de 1964 con el Dr. Mario Silva Sosa quien en el período 1964-1971 incluyó 60 niños con diagnóstico de la enfermedad para recibir después de la obtención de la remisión completa con vincristina (VCR) y prednisona (Pred), el protocolo "Tratamiento Masivo Intermitente" a base de metotrexate (MTX) 30 mg/m<sup>2</sup>/d, los días 1 y 2, 6-mercaptopurina (6-MP) 500 mg/m<sup>2</sup>/d los días 3 y 4 y ciclofosfamida (CFA) 500 mg/m<sup>2</sup>/d los días 5 y 6 de cada ciclo, que se repetían mensualmente y llevaban intercalados períodos de reinducción con VCR 2.0 mg/m<sup>2</sup> I.V. y Pred 200 mg/m<sup>2</sup>/d x 5 días. Con este protocolo la duración media de la remisión fue de 10 meses en un grupo control (20 pacientes) que recibía MTX bisemanal, dosis total 50 a 60 mg/m<sup>2</sup>/s y de 26 meses en el grupo de estudio (25 pacientes). Seis pacientes del grupo de estudio permanecían en RC ininterrumpida por un período de 57 a 95 meses (mediana de 75 meses). El sitio de recaída inicial más frecuente fue el SNC en ambos grupos (55% y 56% respectivamente), pero el fenómeno se presentó a los 10 meses en el grupo control y a los 22.5 meses

en el grupo de estudio. La duración media de la remisión hematológica fue de 10.5 meses y 30 meses respectivamente. En el período 1970 a 1973 diseñó un nuevo protocolo terapia secuencial múltiple utilizando las cinco drogas consideradas ortodoxas y agrega la administración de Daunomicina y ARA-C a dosis altas. No obtuvo cambios significativos en los resultados, registrándose una duración media de la remisión de 28 meses y 40% de los pacientes presentaron recaída inicial al SNC con una media de 25 meses. El 32% de los pacientes evolucionaban en RC ininterrumpida por períodos de 42 a 58 meses (mediana de 46 meses). Los resultados obtenidos por el Dr. Silva Sosa eran ligeramente inferiores a los informados en otros países, pero hacían resaltar un fenómeno similar al ya reportado por un grupo de investigadores del Saint Jude Children's Research Hospital en Memphis, Tennessee desde principios de la década de 1960, en donde hacían notar que a medida que mejoraba la duración de la remisión hematológica con tratamientos más intensivos, el primer lugar donde invariablemente se detectaba la primera recidiva era el SNC. Este hallazgo estimuló innumerables iniciativas terapéuticas en dicho centro en un intento por prolongar la duración de la RCC y la eventual curación de la enfermedad. En los protocolos I y II (1962-63) utilizaron radiación craneoespinal (CrEsp) 500 r/6 d y tratamiento de mantenimiento con 3 agentes (MTX, 6-MP y CFA) y encontraron que 3/13 pacientes presentaron recaída inicial al SNC y sólo 2 continuaban en RCC con una mediana de la duración de la remisión hematológica (RH) de 14 meses; en el protocolo III (1964-65) incrementaron la dosis a 1200 r CrEsp/12 d y un tratamiento de mantenimiento similar y observaron 50% de recaídas iniciales al

SNC (12/24) y sólo 5 permanecían en RCC con una mediana de la duración de la RH de 22 meses. En el protocolo IV (1965-67) no utilizaron tratamiento profiláctico y 25/42 presentaron recaída inicial al SNC y sólo 2 pacientes permanecían en RCC con una mediana de la duración de la RH de 19 meses. Dada la falta de una solución satisfactoria con los estudios previos, en el protocolo V (1967-68) incrementaron la dosis de radiación craneal a 2400r + MTX IT/18 d con un tratamiento de mantenimiento similar y observaron que sólo 3/31 pacientes desarrollaron recaída inicial al SNC, 18 continuaban en RCC y la mediana de la duración de la RH se prolongó a +52 meses. Este hallazgo del Dr. Donald Pinkel y su grupo de investigadores marcó un hito en la historia del tratamiento de la LAL. El hecho de saber que 50% de los niños con diagnóstico de la enfermedad podían curarse, ejerció una profunda influencia sobre la práctica médica pasada y presente. En 1973 el entonces Director de la Institución Mexicana de Asistencia a la Niñez (IMAN), hoy Instituto Nacional de Pediatría (INP), me encomendó junto con el Dr. Romeo Rodríguez Director de Enseñanza, hacerme cargo del tratamiento de los niños con leucemia aguda por lo cual después de la revisión de algunos protocolos decidimos utilizar el protocolo VII de Saint Jude el cual incluía una fase terapéutica de profilaxis al SNC a base de radiación craneal 2400 r y 5 dosis de MTX IT y una fase intensiva de consolidación a base de 6-MP 1 g/m<sup>2</sup> IV diario x 3d, seguido de MTX 10 mg/m<sup>2</sup> IV diario x 3d y CFA 600 mg/m<sup>2</sup> IV x 1 día y una etapa de mantenimiento con tres agentes. Se incluyeron en este primer protocolo de estudio 123 pacientes y se registraron 13 recaídas iniciales al SNC, sin embargo el cese electivo de la quimioterapia sólo se obtuvo en

32% de los pacientes, pues se observó una tasa muy alta de muerte en remisión debido al esquema de consolidación tan agresivo. Aunque el estudio confirmó la efectividad del tratamiento profiláctico al SNC, también hizo evidente algunos problemas muy serios como la tasa de muerte en remisión, que debería abatirse en nuevos protocolos con diferentes estrategias terapéuticas y la falta de recursos económicos para llevar a cabo este tipo de protocolos (la institución sólo financiaba el costo de la quimioterapia durante la inducción de la remisión), la imposibilidad de un enfoque multidisciplinario, por la falta de personal altamente capacitado en los servicios de apoyo y la pobre tolerancia de nuestros pacientes a esquemas de quimioterapia tan agresivos. El régimen de profilaxis al SNC con radiación craneal y MTX IT se utilizó en nuestros protocolos hasta finales de 1983 y se diseñaron varios esquemas de consolidación en donde la mortalidad temprana atribuible a esta fase de tratamiento prácticamente desapareció. A principios de la década de 1980, el "Club Rotarios de México", financió el tratamiento con quimioterapia de 100 niños con LAL, 60 de los cuales alcanzaron la etapa de cese electivo de la quimioterapia. A partir de 1991 y hasta 2003 "Casa de la Amistad" un organismo no gubernamental, financió el tratamiento de nuestros pacientes y también proporcionó apoyo material, educativo y psicosocial en un albergue donde los pacientes podían hospedarse durante los ciclos de quimioterapia. Este apoyo permitió desarrollar varios protocolos en la década de 1990 y principios de la década de 2000. En treinta años de tratamiento 500 niños con diagnóstico de LAL alcanzaron la etapa de cese electivo de la quimioterapia (1973-2003). En 2004 el Gobierno Federal para abatir la desigualdad en la asignación

del presupuesto al IMSS y al ISSSTE respecto al Sector Salud, para la atención a niños con enfermedades de baja prevalencia como el cáncer, implementó el Fondo Para Gastos Catastróficos (FPGC), como parte del Sistema de Protección Social para la Salud, conocido como Seguro Popular.

A partir de 2004 y hasta el 2015 hemos utilizado un protocolo tipo BFM modificado en 527 pacientes, 464 LAL de linaje B, 195 de RH y 269 de RA, 32 de linaje T y 17 Ph+. Otros grupos han seguido otras líneas de pensamiento y por ejemplo en el Servicio de Hematología Pediátrica del Centro Médico La Raza, se utilizó el protocolo Dana-Farber Cancer Institute 00-01 y se reportó una supervivencia global (SG) de 63.9% y supervivencia libre de evento (SLEv) de 52.3 % con una mediana de seguimiento de 3.9 años. En el noreste de la República Mexicana, otro grupo reportó su experiencia de 10 años con dos protocolos diferentes, con una SG a 5 años de 67.1 para el protocolo 1 y 55.5 para el protocolo 2 y una SLEv de 58.2% y 36.9% respectivamente. Recientemente se ha formado un grupo colaborativo de tratamiento de la LAL en México coordinado por Saint Jude Children's Research Hospital cuyos resultados preliminares están por publicarse.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Ching-Hon Pui, Dario Campana, and William E Evans Childhood acute lymphoblastic
2. Leukaemia-current status and future perspectives. *The Lancet Oncology*, 2;597-606:2001.
3. Demman Hammond, MD, Harland Sather, PhD, Mark Nesbit, et al Analysis of Prognostic Factors in Acute Lymphoblastic Leukemia. *Medical and Pediatric Oncology*. 14;124-134:1986.



4. By Malcom Smith, Dione Arthur, Bruce Camitta, et al. Uniform Approach to Risk Classification and Treatment Assignment for Children With Acute Lymphoblastic Leukemia. *Journal of Clinical Oncology*, 14;18-24:1996.
5. Kirk Fl. Schultz, D. Jeanette Pullen, Harland N. Sather, et al. Risk-and response-based classification of childhood B-precursor acute Lymphoblastic leukemia: a combined analysis of prognostic markers from the Pediatric Oncology Group (POG) and Children's Cancer Group (CCG). *Blood* 109;926-935:2007.
6. Anthony V. Moorman, Amir Enshaei, Claire Schwab, et al. A novel integrated cytogenetic and genomic classification retines risk stratification in pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 124:1434-1444:2014.
7. Stephen P. Hunger and Charles G. Mullighan. Redefining ALL classification: toward detecting high-risk ALL AND implementing precision medicine. *BLOOD* 125; 3977-3987:2015.
8. Aguirre A., Cerecedo, A. Coeficientes de mortalidad de leucemia aguda en niños residentes de la Ciudad de México. *Bol Méd Hosp Inf Méx* 22;181:1965.
9. Aguirre A. Enfermedades Malignas en la infancia. Su detección temprana. *Bol Méd Hosp Inf Méx* 22;235:1965.
10. Mario Silva Sosa Resultados a largo plazo del Tratamiento Secuencial Múltiple (Protocolo HIM-T.S.M) De los niños con leucemia aguda Linfoblástica. *Bol Méd Hosp Inf Méx* 33;1151-1163:1976.
11. Mario Silva Sosa Resultados a largo plazo del tratamiento masivo intermitente (Protocolo HIM-T.M.I.) De niños con leucemia aguda Linfoblástica. *Bol. Med. Hosp. Infantil* 33;1385-1396:1976.
12. Aur-Rhones J. A., Simone JV, Hustu H, et al. A comparative study of Central Nervous System Irradiation and Intensive Chemotherapy Early in remission of Childhood acute Lymphocytic Leukemia. 29;381-391:1972
13. Hustu HO, Aur RJA, Verzosa et al. Prevention of central Nervous System Leukemia by Irradiation. *Cancer* 32;585-597:1973.
14. Pinkel D. Five-Year Follow-Up of "Total Therapy" of Childhood Lymphocytic Leukemia. *JAMA* 216;548-652:1971.
15. JAMA 216;548-652:1971.
16. Ricardo Pérez Cuevas, Svetlana V. Doubova, Martha Zapata Torres, et al. Scaling Up Cancer Care for Children Without Medical Insurance in Developing Countries The Case of México. *Pediatric Blood Cancer* 60;196-203:2013.
17. Elva Jiménez-Hernández, Ethel Zulie Jaimes-Reyes, José Arellano Galindo, et al. Survival of Mexican Children with acute Lymphoblastic leukemia under Treatment with the Protocol from the Dana-Farber Cancer Institute 00-01. 2015;2-9:2014.
18. José C, Jaime Pérez, Olga Nidia López Razo, et al. Results of Treatment Childhood Acute Lymphocytic Leukemia in a Low-middle Income Country 10 Year Experience in Northeast Mexico. Resultados Preliminares.
19. Pablo González Montalvo, Hugo Romo, Lourdes Vega Vega, et al. Collaborative Risk-Adapted Treatment for pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia in Mexico. *Blood* 2017 130 2116. (Abstract).

### Current status and future directions in the management of NK/T-cell lymphomas

Stefan K Barta

Fox Chase Cancer Center, Department of Medical Oncology, Philadelphia, PA.

### Background

Mature T and NK cell neoplasms are a heterogeneous group of diseases with now over 25 subtypes (Swerdlow 2016). From a clinicians perspective, NK/T-cell lymphomas can be approached based on their primary site of involvement, such as cutaneous, nodal, extranodal and leukemic, and their clinical behavior, which can be aggressive or indolent (Lim MS et al. *J Hematopathol.* 2009; 2:65-73). These lymphomas can further be classified using clinical, morphological, immunophenotypical, and genetic features; however, many entities are

pathologically heterogeneous making categorization difficult. Insights into cell of origin as determinant of T-cell lymphoma pathobiology and identification of distinct molecular profiles have helped to better characterize NK/T-cell lymphomas and inform new therapeutic approaches (Gaulard P & de Leval, L. *Seminars in Hematology* 2014 51, 5-16; de Leval L & Gaulard P, *Blood* 2014;123:2909-2910).

Although approximately 80% of NK/T-cell lymphoma diagnoses consist of 5 subtypes (Peripheral T-cell lymphoma, not otherwise specified (PTCL-NOS); angioimmunoblastic T-cell lymphoma (AITL); anaplastic large cell lymphoma (ALCL); extranodal NK/T-cell lymphoma (ENKTL); and Adult T-cell Lymphoma and Leukemia (ATLL)), there is a significant geographic variability. This geographic variation is determined by the population genetic background as well as prevalence of certain viral infections, such as Epstein-Barr virus (EBV) and Human T-cell lymphotropic virus 1 (HTLV-1) (Armitage J, et al. *J Clin Oncol.* 2008;26:4124-4130, International T-cell Classification Project).

### Current treatment approach

The current initial therapeutic approach for the majority of T-cell lymphomas consist of induction chemotherapy with usually a CHO(E)P-like regimen (cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine and prednisone with or without etoposide) followed by an autologous hematopoietic cell transplantation (HCT) in patients who achieve a complete or partial response (Schmitz N, et al. *Blood.* 2010;116:3418-3425. D'Amore, et al. *J Clin Oncol.* 2012;30(25):3093-3099). Some NK/T-cell lymphomas, such as ATLL and hepatosplenic  $\gamma\delta$  T-cell lymphoma, are treated with more aggressive initial induction regimens and considered for conso-



validation with an allogeneic HCT in first remission (Moskowitz AJ et al. *Blood* 2014; 123(17):2636-2644; Horwitz SM et al. *N Natl Compr Canc Netw* 2016; 14(9):1067-79). However, outcomes for aggressive NK/T-cell lymphomas are suboptimal. Many patients have either refractory disease or relapse within 2 years after completing initial treatment and usually less than 30% achieve long-term survival (Armitage J, et al. *J Clin Oncol*. 2008;26:4124-4130, International T-cell Classification Project). Management of relapsed or refractory disease is usually dictated by whether a patient is a candidate for HCT or not. Patients, who are transplant candidates, will be considered for multiagent salvage regimens, followed by HCT consolidation, whereas non-transplant eligible patients are treated with palliative single agent regimens (Moskowitz AJ et al. *Blood* 2014; 123(17):2636-2644; Horwitz SM et al. *N Natl Compr Canc Netw* 2016; 14(9):1067-79). The median progression free survival (PFS) after relapse is less than 4 months with a median overall survival (OS) ranging between 6 and 12 months (Mak et al. *JCO* 2013;31:1970-1976). These outcomes have not substantially changed over the last 2 decades (Chihara et al. *BJH* 2016. 176(5)750-8). Response rates of single agent usually vary between 30-50%; median PFS for monotherapy in the relapsed setting is around 2-4 months, although some patients can have durable responses (Coiffier et al, *JCO* 2011; 30:631-636; O'Connor et al, *JCO* 2011, 29(9): 1182-1189; O'Connor et al, *JCO* 2015 33(23): 2492-2499; Horwitz et al. *Blood* 123: 3095; Damaj et al, *JCOv2013*, 31:104-110; Morschhauser et al. *Eur J Cancer* 49(13)2869-76. O'Connor O. *ASH* 2015. Abstract 341). Therefore clinical trial participation is the preferred option at relapse.

No validated biomarkers exist that predicts uniformly response to treatment. One exception is the use of the CD30-directed immunoconjugate brentuximab vedotin in ALCL, with uniform expression of CD30, where response rates are close to 90% (Pro B et al. *JCO* 2012; 30:2190-2196).

#### Future directions

Insights into NK/T-cell lymphoma pathogenesis promise to tailor therapies to specific subtypes and select a-priori treatment strategies that have a higher chance of success. One such example is the identification of the Alk-rearrangement in a proportion of patients with ALCL (Alk+ ALCL), which involves in the majority of cases a translocation of the Alk (2p23) and NPM (5q35) gene resulting in an NPM-Alk fusion gene (Ferrerri and Savage. *Blood* 126(1):17-25.2015; Werner MT et al. *Blood* 2017;129:823-831). This gene product can be targeted with Alk-inhibitors, such as crizotinib, which results in high response rates and durable remissions (Mosse et al. *Lancet Oncol* 14:472-80. 2013). Identification of frequent and recurrent mutations in epigenetic modifiers, specifically in AITL, may represent another novel target (Palomero, T., et al. *Nat Genet*, 2014, 46, 166-170. Sakata-Yanagimoto et al. *Nat Genetics*. 2014 Feb;46(2):171-5). Epigenetic therapy with the hypomethylating agent 5-azacytidine has led to response rates around 75%, especially if mutations in TET2 were present (Cheminant M et al *British J Haematol* 2015; 168(6):913-6; Delarue, R et al 2016, *Blood*, 128, 4164-4164). However, these findings need validation in a larger number of patients. Another promising approach for NK/T-cell lymphoma is represented by new immunotherapeutic agents, especially in ENKTCL. Response to traditional multiagent chemothe-

rapy is poor for ENKTCL likely secondary to very high expression of the multi-drug resistance (MDR) protein P-glycoprotein. Incorporation of non-MDR-dependent drugs such as asparaginase and the use of concurrent chemoradiotherapy in the upfront management of ENKTCL have led to improved outcomes. However, no standard of care exists for patients who progress after receipt of an asparaginase containing regimen (Tse E and Yok-Lam K *Blood* 2013; 121:4997-5005). ENKTCL is an EBV driven lymphoma; EBV infection has been linked to escape from immune surveillance, which led to exploration of immune checkpoint inhibitors in the treatment of ENKTCL. Yok-Lam and colleagues were able to show a response rate of 71% in 7 patients treated with the PD-1 inhibitor pembrolizumab (Yok-Lam Kwong et al. *Blood* 2017;129:2437-2442). Pembrolizumab also has significant activity in cutaneous T-cell lymphomas (Khodadoust MS et al. *Blood* 2016; 128:181). Multiple trials with PD-1 and PDL-1 inhibitors alone or in combination with other agents are currently ongoing to assess their therapeutic potential in ENKTCL and other T-cell lymphomas.

In addition to exploiting new targets in the treatment of NK/T-cell lymphoma, better prognostication may lead to a more tailored treatment approach. In Alk-negative ALCL, genetic subtypes defined by rearrangements of DUSP22 and TP63 appear to define outcomes: patients with DUSP22 rearrangement and TP63 wild-type have an excellent outcome, similar to Alk-positive ALCL patients, and consolidation with an ASCT in first remission may not be necessary; however, if TP63 is mutated, outcomes are very poor, and standard therapy is likely insufficient to achieve long-term survival (Parrilla Castellar ER et al. *Blood* 2014, 124:1473-1480;

Pedersen MB et al. 2017, *Blood* 130(4): 554-557).

In aggressive B-cell lymphomas, non-invasive monitoring of disease using high-throughput sequencing (HTS) of the immunoglobulin heavy chain variable region (IGHV) in peripheral blood has been shown to predict treatment response and relapse (Armand P. et al. *BJH* 2013; 163: 123–126; Kurtz et al *Blood* 2015;125:3679–87; Oki et al *BJH* 2015;169:689-93; Roschewski et al *Lancet Oncology* 2015;16:541–9. Herrera A et al. *BJH* 2016; 75(5):841-50). Larger studies are ongoing to validate these findings. HTS of the T-cell receptor in T-cell lymphoma has the potential to be similarly valuable (Herrera AF et al. (2016) *BJH* 175(5): 841-850; Barta SK, unpublished findings). These sensitive and highly specific methods may be useful in guiding treatment in the not too distant future.

### Conclusions

Treatment and outcomes for aggressive NK/T-cell lymphomas are suboptimal. Progress has been hampered by the rarity of and the heterogeneity within the disease. Targeted and immunotherapy as well as more accurate prognostication using novel biomarkers present a promising avenue for improving on the status quo.

### Mecanismos de regulación de la hematopoyesis

*Christian Omar Ramos-Peñañiel*  
Hospital General de México, Ciudad de México.

Desde hace más de un siglo, el origen de la sangre ha sido una de las grandes preguntas dentro de la historia de la medicina. Desde las primeras descripciones morfológicas hasta la citometría de flujo cada vez es más el conocimiento acerca de no solo las células progenitoras

sino de aquellas que conforman el microambiente pero coincidiendo de que en su mayoría corresponde a un proceso jerárquico en donde las células derivan de un progenitor común que posee una capacidad de regeneración ilimitada la cual puede verse mermada tanto de manera fisiológica como lo es por el envejecimiento o de manera patológica tanto por invasión como por diferentes procesos autoinmunes (Doulatov y cols., 2012). Posterior a las primeras descripciones morfológicas que permitieron identificar algunos de los componentes principales del microambiente incluyendo al tejido adiposo. Pero fue hasta la llegada de la era atómica la que permitió avanzar en diferentes modelos experimentales principalmente en ratón identificando la asociación no solo de las células sino de la capacidad de estas células para injertarse (Till y cols., 2012). Los modelos iniciales de hematopoyesis se realizaron a nivel esplénico, en este se logró la expansión de diversas colonias macroscópicas, pero con la limitante biológica significativa (tamaño, ecología, ciclo de vida, tiempo de maduración) lo que lo convierte en un modelo difícil de ser manipulable (Goyama y cols., 2015). Otro de los retos biológicos de este modelo es la diferencia de años existente entre humanos y ratones debido a que la edad es uno de los principales factores que puede no solo incluir en el número sino en la capacidad de regeneración de estas células ya que, a menores años de vida, se necesita una mayor capacidad de replicación celular (Schmitt y cols., 2014). Debido a esto, diversos modelos incluyeron el uso de células embrionarias humanas aisladas principalmente del cordón umbilical con la finalidad de perfeccionar los métodos de identificación de los diferentes pasos para la diferenciación celular

(Chen y cols., 2003). Posterior a aislarlas ya en un medio de cultivo algunas de estas células fueron identificadas en cultivo como las células Inicadoras de larga duración en cultivo (de las siglas en inglés LTC-IC), las cuales dependiendo del estímulo permiten mantener tanto la diferenciación linfoide como mieloide (Liu y cols., 2013). Estas células son utilizadas en una gran diversidad de experimentos permitiendo entender la interacción de los progenitores con células pertenecientes al microambiente como lo son los osteoblastos, los adipocitos o las células mesenquimales (Hoffman y cols. 2014). Esta interacción permite el crecimiento controlado de los diferentes compartimientos celulares localizados dentro de un nicho localizado en el endostio, este nicho es rico en células endoteliales (nichos vasculares), células reticulares que expresan en su mayoría una gran cantidad de CXCL12 y células de Schwann no mielinizadas lo que permite la asegura tanto su anclaje como su supervivencia de estos diferentes progenitores (Nagasawa y cols., 2012). Dentro del microambiente diversas moléculas son las encargadas de la diferenciación de cada uno de los elementos celulares, la principal diferencia entre el linaje mieloide del linfoide radica en la velocidad de recambio, siendo mayor para el compartimiento mieloide que para el linfoide, clínicamente esta diferencia se puede apreciar al utilizar los diferentes fármacos estimulantes de colonias de granulocitos (Filgastrim, lenogastrim) (Welte y cols., 2014). La hematopoyesis es regulada mediante diferentes estímulos mediados por hormonas, citocinas eritropoyetina, trombopoyetina, factor de crecimiento derivado de los granulocitos y monocitos, interleucina 5, interleucina 4, trombopoyetina) los cuales pueden

interactuar con moléculas como el SCF (de las siglas Stem Cell Factor) permitiendo la activación de señales mediadas por c-kit estimulando la diferenciación principalmente mieloide (McNiece y cols., 1995). Curiosamente otros elementos como lo son calcio también han sido implicados en la diferenciación de algunos elementos celulares, principalmente en la función del megacariocito y su interacción con las células estromales (Di Buduo y cols., 2016). Una segunda forma de entenedr la hematopoyesis es acorde a la capacidad de división, la mayoría de las células se mantienen en un estado G<sub>0</sub>, activándose su ciclo celular acorde a los diferentes tipos de estímulos. Este estado de quiescencia es dado en la medula ósea por un ambiente ácido semejante al que comparten los estratos más profundos de un tumor (fenómeno de Warburg) (Lu J y cols., 2015) Estas células son denominadas de duración corta (capacidad de división cada 30 a 50 días) y de duración larga (división cada 200 días), siendo estas últimas las responsables de la repoblación celular posterior a un trasplante de progenitores hematopoyéticos (Doulatov y cols., 2014). En promedio al analizar la mayoría de los progenitores, su capacidad de división es en promedio de 175 a 350 días, considerándose actualmente a esta división celular como uno de los principales mecanismos de protección en contra de diferentes estímulos, siendo el mejor ejemplo cuando son sometidas a tratamientos como la quimioterapia ya que requiere que las células se encuentren en un ciclo celular para funcionar. El siguiente paso para entender la hematopoyesis, fue identificar las diferentes decisiones que toma cada uno de los linajes para formar los elementos maduros presentes en la sangre periférica. El modelo clásico considera la hema-

topoyesis de tipo jerárquico en donde el compartimiento linfoide y mieloide derivan de un progenitor común (CD34+, LSK, FLT3+). A diferencia del linaje mieloide en donde las células logran dentro de la médula ósea la mayor parte de su división, el compartimiento linfoide requiere un mayor tiempo para lograr su maduración. Dentro de esto las células progenitoras tanto de vida media larga como de vida media corta conviven dentro del nicho endosteal y en algunas circunstancias en el caso de las de larga duración pueden reconstituir completamente la hematopoyesis (por ejemplo, en modelos murinos). La presencia de marcadores como LSK (Lin<sup>-lo</sup>, Sca 1<sup>+</sup> kit<sup>hi</sup>) al igual que Thy-1.1 son de gran utilidad también para la identificación de estas células ya que por ejemplo las células LSK expresan en su mayoría el receptor FLT-3 (del inglés (fms)-like tyrosine kinase receptor 3) y pueden mezclarse tanto con las células que expresan LSK Thy 1.1 lo y entre ellas encontrarse las células de vida media corta (LT-HSC). Estas células de vida media corta son vitales para el mantenimiento tanto de la hematopoyesis mielo-eritroide (Yang y cols., 2005). Todas estas células pueden mantenerse ancladas a este nicho mediante un efecto denominado "homing" este fenómeno de anclaje esta mediado por diversas moléculas de adhesión como lo son CXCR4 y CXCR12, pero inclusive moléculas como CXCR7 se encuentran implicadas también en la adhesión de las células leucémicas al microambiente (Melo, 2018). La quimiocina CXCL4 es la responsable de la actividad de CXCL12 y a su vez este es responsable de la supervivencia de las células progenitoras CD34 (+) (Trossian F y cols., 2014). Estas quimiocinas en conjunto con la estructura de la matriz extracelular permiten este fenómeno manteniendo

do la reserva de progenitores hematopoyéticos principalmente de duración larga. Uno de los componentes de esta matriz extracelular son las lamininas, tanto la Laminina 421 (compuesta de las cadenas  $\alpha$ 4,  $\beta$ 2,  $\gamma$ 1) son los principales componentes de la matriz extracelular en la médula ósea y su ausencia evidenciada en modelos de ratón (Lama 4<sup>-/-</sup>) reduce significativamente el número de progenitores (Susek y cols, 2018). Como se mencionó previamente una gran diversidad de células interactúan para el mantenimiento y supervivencia de las células progenitoras entre ellas las células mesenquimales han adquirido una gran importancia ya que regulan y permiten la renovación, diferenciación e incluso migración de los diversos progenitores (Costa y cols., 2018). Estos progenitores mesenquimales son progenitores maduros que cuentan con la capacidad de diferenciarse a cualquier tejido derivado del mesodermo (osteocitos, adipocitos, condrocitos) al igual que derivados del tejido ectodérmico (neurocitos) o del linaje endodérmico (hepatocitos) lo que permite identificarlos y aislarlos no solo de la medula ósea sino de otros tejidos como son el tejido graso (Battiwalla M y cols., 2009). Diversos estudios han demostrado que estos progenitores mesenquimales (CD146+) se encuentran incluso en el cordón umbilical ( $1 \times 10^8$ ) y pueden inclusive mostrar una capacidad de proliferación mayor que las células progenitoras hematopoyéticas. A pesar de que clínicamente la evidencia aun es poca acerca del beneficio del trasplante de progenitores mesenquimales, existe una evidencia sólida de que estas células pueden comunicarse e interactuar con la mayor parte de las células dentro del nicho hematopoyético tanto en condiciones fisiológicas como patológicas. La forma en que

se comunican es a través de microvesículas (moléculas de 50 a 1000 nm de diámetro), estas contienen tantas proteínas (Gen de susceptibilidad a tumores 101, Alix, Florillin, Anexinas, SNARE's, GTPasas) colesterol, fosfolípidos, factores de crecimiento, quimiocinas al igual que micro RNA y RNA de transferencia que modulan el crecimiento de los diferentes progenitores (Timari y cols, 2017). Debido a su potencial antiinflamatorio, en la actualidad estas moléculas contenidas en los exosomas de las células mesenquimales (interleucina 10, factor de crecimiento derivado de los hepatocitos, factor de crecimiento transformante- $\beta$ , prostaglandina E) se utilizan tanto para el tratamiento de la enfermedad injerto contra hospedero refractario a esteroides como para diversas enfermedades inmunes de difícil control (Giebel y cols., 2017). Finalmente, uno de los nuevos mecanismos descritos para la regulación de la hematopoyesis es mediada por el sistema nervioso central, su acción principal es la regulación de las diferentes señales para el mantenimiento de la homeostasis entre las células del endostio y los diferentes progenitores. A pesar de que solo un 5% de los nervioso logran penetrar a la médula ósea, estos contienen la mayor densidad de inervación autonómica que constituye el hueso. Al bloquear su funcionamiento mediante modelos experimentales se reduce significativamente tanto la capacidad de diferenciación como el volumen celular dentro de la médula ósea. Su irrigación esta mediada principalmente por dos tipos de vasos: los sinusoidales y arteriolas estos últimos con una gran diversidad de inervaciones que permiten mantener activa las diferentes señales en el microambiente. Estas células peri vasculares contienen una gran cantidad de *Nestina*,

las cuales permiten el mantenimiento y soporte de los diferentes progenitores mediante la secreción de diferentes factores (*VCAM1*, *Cxcl12*, *Angpt1*, *Scf*, *Opn*). Otro de los efectos identificados del sistema nervioso central es la movilización de las células progenitoras ya que es mediada por una respuesta principalmente adrenérgica ( $\beta 2$  y  $\beta 3$ ). Posterior a la movilización los progenitores expresan receptores de dopamina, pero las diferentes catecolaminas permiten mantener la movilidad y proliferación de los progenitores CD34+, lo que sugiere una regulación tanto por el sistema nervioso simpático como parasimpático. Recientemente en diversos modelos animales se ha identificado que las células leucémicas también expresan diferentes receptores adrenérgicos (principalmente  $\beta 2$ ) y semejante a la célula progenitora hematopoyética también la célula leucémica depende de este tipo de señales que emulan un ciclo circadiano tanto para su diferenciación como para su mantenimiento (Koller y cols., 2012). En conclusión, la hematopoyesis es un proceso cada vez más complejo que implica la interacción de los diferentes tipos de progenitores hematopoyéticos con una estructura denominada microambiente donde su relación con diferentes células que lo conforman permite tanto proteger como sustentar la reserva medular durante toda la vida.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Doulatov S, Notta F, Laurenti E, Dick JE. Hematopoiesis: a human perspective. *Cell Stem Cell*.2012;10(2):120-136.
2. Till JE, McCulloch EA. A direct measurement of the radiation sensitivity of normal mouse bone marrow cells. *1961. Radiat Res* 2012;178(2):AV3-7.
3. Goyama S, Wunderlich M, Mulloy JC. Xenograft models for normal and malignant stem cells. *Blood* 2015;125(17):2630-2640.
4. Schmitt CE, Lizama CO, Zovein AC. From transplantation to transgenics : mouse models of developmental hematopoiesis. *Exp Hematol* 2014;42(8):707-718.
5. Chen D, Lewis RL, Kaufman DS. Mouse and human embryonic stem cell models of hematopoiesis: past, present and future. *Biotechniques* 2003; 35 86): 1253-1261.
6. Liu M, Miller CL, Eaves CJ. Human long term culture initiating cell assay. *Methods Mol Biol* 2013; 946: 241-256.
7. Hoffmann CM, Calvi LM. Minireview: complexity of hematopoietic stem cell regulation in the bone marrow microenvironment. *Mol Endocrinol* 2014;28 (10):1592-1601.
8. Nagasawa T. Bone and marrow niches for hematopoiesis. *Clin Calcium*.2012;22(11): 1659-1667.
9. Welte K. G-CSF: Filgrastim, lenograstim and biosimilars. *Expert Opin Biol Ther* 2014; 14 7): 983-993.
10. McNiece IK, Bridell RA. Stem Cell factor. *J Leukoc Biol*. 1995; 58 (1): 14-22.
11. Di Buduo CA. Pathophysiological significance of Store-Operated Calcium Entry in Megakaryocyte function: Opening new paths for understanding the role of calcium in thrombopoiesis. *Int J Mol Sci*. 2016; 17 (12). Pii E22055.
12. Lu J, Tan M, Cai Q. The Warburg effect in tumor progression: mitochondrial oxidative metabolism as an antimetastasis mechanism: *Cancer Lett* 2015; 356 (2Pt A): 156-164.
13. Yang L, Bryder D, Adolfsson J, Nygren J, Mansson R, Sigvardsson M, Jacobsen SE. Identification of Lin (-) Sca1(+) kit (+) CD34 (+) FLT3- short term hematopoietic stem cells capable of rapidly reconstituting and rescuing myeloablated transplant recipients. *Blood*. 2005; 105 (7): 2717-2123.
14. Melo RCC, Ferro KPV, Duarte ADSS, Olalla Saad ST. CXCR7 participates in CXCL12-mediated migration and homing of leukemic and normal hematopoietic cells, *Stem Cell Res Ther*.2018; 9 (1): 34.



15. Torissian F, Anginot A, Chabanon A, Clav D, Guerton B, Desterke C, Boutin L, Marullo S, Scott MG, Lataillade JJ, Le Bousse-Kerdilés MC. CXCR7 participates in CXCL12-induced CD34+ cell cycling through  $\beta$ -arrestin-dependent Akt activation. *Blood*.2014; 123 (2): 191-202.
16. Susek KH, Korpos E, Huppert J, Wu C, Savelyeva I, Rosenbauer F, Müller-Tidow C, Koschmieder S, Sorokin L. Bone marrow laminins influence hematopoietic stem and progenitor cell cycling and homing to the bone marrow. *Matrix Biol*. 2018 Jan 31. pii: S0945-053X (17)30421-3. doi: 10.1016.
17. Costa MHG, de Soure AM, Cabral JMS, Ferreira FC, da Silva CL. Hematopoietic Niche - Exploring Biomimetic Cues to Improve the Functionality of Hematopoietic Stem/Progenitor Cells. *Biotechnol J*. 2018 Feb;13(2). doi: 10.1002/biot.201700088.
18. Battiwalla M, Hematti P. Mesenchymal stem cells in hematopoietic stem cell transplantation. *Cytotherapy* 2009;11 (5): 503-515.
19. Timari H, Shamsasenjan K, Movasaghpour A, Akbarzadehlaleh P, Pashoutan Sarvar D, Aqmasheh S. The Effect of Mesenchymal Stem Cell-Derived Extracellular Vesicles on Hematopoietic Stem Cells Fate. *Adv Pharm Bull* 2017 Dec;7(4):531-546.
20. Giebel B, Kordelas L, Börger V Clinical potential of mesenchymal stem/stromal cell derived extracellular vesicles. *Stem Cell Investig*.2017; 4:84
21. Koller O, Canaani J, Kalinkovich A, Lapidot L. Regulatory cross talks of bone cells, hematopoietic stem cells and the nervous system maintain hematopoiesis. *Inflamm Allergy Drug Targets* 2012; 11(3):170-180.

### Avances en el conocimiento de la fisiología del hierro

Carolina García-Castillo

Hospital Central Militar, Ciudad de México

### Biología del hierro

El hierro es un elemento esencial en la Biología. Su capacidad

para cambiar entre sus dos estados predominantes de oxidación  $Fe^{3+}$  (férrico) y  $Fe^{2+}$  (ferroso), es importante para la actividad de muchas enzimas esenciales y otras moléculas. El hierro, es contenido en el grupo hem. El 65% del hierro corporal humano, está contenido en la hemoglobina, dentro de los eritrocitos. El hierro se encuentra abundantemente en el planeta, pero en su estado  $Fe^{+}$  biológicamente no disponible, de ahí que muchos organismos han desarrollado mecanismos para adquirirlo del ambiente. La deficiencia de hierro es la deficiencia nutricional más común en el mundo. Según la Organización Mundial de la Salud, el 25% de la población mundial sufre anemia por deficiencia de hierro.<sup>1</sup> Muchas de éstas anemias, son debidas a poca ingesta, pero las infecciones y la inflamación crónica, también reducen la absorción y disponibilidad. Esto, conduce a eritropoyesis restringida, anemia, con eritrocitos pequeños, que contienen menos hemoglobina, debilidad, fatiga y alteraciones cognitivas.

La sobrecarga de hierro, también es dañina para la salud. La primaria o hemocromatosis hereditaria (HH), es causada por defectos en la homeostasis del hierro. La secundaria o adquirida, es debida a una gran variedad de causas. El hierro tisular excesivo causa fibrosis hepática, diabetes mellitus, artropatía, disfunción endócrina y cardiomiopatía.<sup>2</sup> Los indicadores bioquímicos de sobrecarga de hierro incluyen niveles séricos de ferritina, hierro y saturación de transferrina elevados.<sup>3</sup> La ferritina es una proteína de almacenamiento de hierro celular. La transferrina, es la proteína transportadora de hierro, que se satura en sobrecarga de hierro.

### Absorción de hierro

Diariamente, se absorben aproximadamente 2 mg. de hierro en el

duodeno y yeyuno proximal. Esto es balanceado por las pérdidas cutáneas e intestinales. El cuerpo humano no tiene mecanismos de excreción de hierro y los niveles son balanceados mediante la regulación de la absorción. El hierro de la dieta puede estar en la forma hem o no hem. La mayoría del hierro no hem, está en la forma férrica y necesita ser reducido a la forma  $Fe^{2+}$  antes de ser absorbido, mediante la citocromo B reductasa duodenal (DCYTB), expresada en el borde en cepillo de las células intestinales.<sup>4</sup> El hierro ferroso es transportado a través de la membrana apical del enterocito, por el transportador de metal divalente 1 (DMT1), que transporta cationes divalentes.<sup>5</sup> Para entrar a la circulación sistémica, el hierro cruza la membrana basolateral de los enterocitos, a través del único exportador conocido de hierro: La ferroportina, también requerida para la liberación de hierro de los macrófagos y los hepatocitos.<sup>6</sup> La liberación de hierro de los almacenes es asistida por la ceruloplasmina<sup>7</sup> o, en el intestino, por la hepaestina.<sup>8</sup> Esas enzimas oxidan  $Fe^{2+}$  a  $Fe^{3+}$  antes de que el hierro se una a la transferrina.

### Respuesta tisular al hierro

El hierro es transportado unido a la transferrina, sin embargo, cuando los niveles séricos de hierro son altos, puede existir en la forma no unida a transferrina, como en HH y sobrecarga de hierro.<sup>9</sup> El receptor 1 de transferrina (TFR1) se encuentra en la superficie celular e introduce hierro unido a transferrina mediante endocitosis. Una vez internado, el hierro es liberado de la transferrina, y la apotransferrina, aún unida a TFR1, regresa a la superficie celular donde es liberada.<sup>10</sup> El hierro deja el endosoma y entra al citoplasma de las células vía DMT1. Muchas proteínas relacionadas con el metabolismo del hierro son reguladas



por el sistema proteína de respuesta al hierro/elemento respuesta (IRE/IRP). Las estructuras del asa IRE se unen a IRPs en deficiencia de hierro y estabilizan el mRNA, incrementando la captación de hierro.

La médula ósea eritroide tiene una alta demanda de hierro, de aquí que las mutaciones de genes involucrados en la captación de hierro unido a transferrina, causa diversos grados de anemia, debido a falla en el transporte del hierro hacia el interior de las células.<sup>11</sup> Recientemente, se ha descrito un mecanismo de aceptación de hierro no unido a transferrina, que involucra al transportador de zinc ZIP14.<sup>12</sup>

#### Reciclado del hierro

El hierro liberado de los eritrocitos, cuando éstos alcanzan el fin de su vida media, es la principal fuente de hierro disponible para ser reutilizado en la producción de nuevos eritrocitos en la médula ósea. Los macrófagos reticuloendoteliales engullen eritrocitos senescentes (eritrofagocitosis).<sup>13</sup> Los eritrocitos son digeridos en el fagolisosoma. El hierro es liberado del hem y transportado en el citosol por la Proteína 1 del macrófago asociada a resistencia natural (NRAMP1). El hem también puede ser transportado a través de la membrana fagolisosomal. Una vez en el citosol, el hierro puede ser liberado del hem por acción de la hem oxigenasa 1.<sup>14</sup> El hierro liberado de la ruptura de los eritrocitos, puede ser almacenado en la ferritina o regresado a la circulación por la ferroportina a través de la membrana plasmática.

#### Regulación sistémica del hierro

Es necesario mantener niveles óptimos de hierro circulante, para el funcionamiento de células y tejidos. Poco hierro conduce a eritropoyesis restringida y anemia. Mucho hierro causa sobrecarga. La regulación del hierro es importante durante las in-

fecciones para la respuesta inmune innata a patógenos. Para responder a los requerimientos corporales de hierro, se han desarrollado mecanismos que regulan la absorción y el reciclado del hierro. Esos mecanismos responden a estímulos inflamatorios/infecciosos, hipoxia y señales eritropoyéticas. Una parte importante en la regulación del hierro, se realiza en el hígado a través de dos moléculas: La hepcidina y la ferroportina, que trabajan juntas para regular el flujo de hierro de las células a la circulación.

La ferroportina, es expresada principalmente en macrófagos, enterocitos duodenales y hepatocitos, células involucradas en el reciclado, absorción, almacenamiento y regulación.<sup>6</sup> La expresión de ferroportina puede ser controlada a nivel transcripcional, translacional y post-translacional. Su transcripción es reprimida en deficiencia de hierro, con reducción en la exportación celular de hierro.<sup>6</sup> La transcripción del gen de la ferroportina en el macrófago, puede ser promovida por el hem<sup>15</sup> e inhibida por inflamación.<sup>16</sup> A nivel sistémico, el mecanismo regulador más importante de la ferroportina, involucra a la hormona reguladora de hierro expresada en el hígado hepcidina. La hepcidina reduce la salida celular de hierro, por unión a la ferroportina causando su internalización y degradación.<sup>17</sup>

#### Trastornos del hierro

##### *Sobrecarga primaria de hierro*

La HH asociada a HFE o tipo 1, es la forma más común de hemocromatosis y se hereda en forma autosómica recesiva.<sup>18</sup> Existen formas de sobrecarga primaria de hierro, que no son causadas por mutaciones en el gen HFE, que causan formas graves de Hemocromatosis Juvenil (JH). El gen HFE2 codifica para hemojuvelin (HJV), una proteína de anclaje.<sup>19</sup> La importancia de HJV y hepcidina como causa de

JH y su papel en la regulación de la homeostasis del hierro ha sido confirmada por el análisis de modelos de ratón en esas enfermedades.<sup>20</sup>

##### *Sobrecarga secundaria de hierro*

Es la sobrecarga de hierro que no es secundaria a defectos genéticos primarios. Ocurre por muchas causas: Ingestión dietética muy alta, hemotransfusiones de repetición y varias condiciones hematológicas que resultan en absorción y almacenamiento excesivo de hierro. Clínicamente una causa frecuente son las hemotransfusiones de repetición por hemoglobinopatías como talasemias.<sup>21</sup> La acumulación excesiva de hierro con el tiempo es la principal causa de morbilidad en pacientes con talasemia y el tratamiento con quelantes de hierro es el principal tratamiento.<sup>22</sup> También puede ocurrir sobrecarga de hierro independiente de transfusiones en hemoglobinopatías debido a absorción de hierro aumentada. En Beta talasemia, la eritropoyesis ineficaz y la expansión del compartimiento eritroide, alteran la homeostasis sistémica de hierro por supresión del nivel de hepcidina, con absorción de hierro aumentada.<sup>23</sup>

##### *Deficiencia de hierro*

Las formas genéticas de deficiencia de hierro, son causadas por mutaciones en los genes involucrados en la regulación del transporte y metabolismo del hierro. Las mutaciones en STEAP3 y DMT1 conducen a anemia microcítica.<sup>24</sup> La anemia por deficiencia de hierro refractaria a hierro oral, es causada por mutaciones en el gen Tmprss6, el cuál regula la expresión de hepcidina.<sup>25</sup> Estos pacientes tienen niveles anormalmente elevados de hepcidina, lo cual resulta en la supresión de la absorción y el reciclado del hierro.

#### Señalización BMP en la regulación del hierro

La vía de señalización de las proteínas morfogenéticas óseas madre,

contra la vía de señalización del homólogo decapentaplégico (BMP-SMAD), ha sido la principal vía que regula la hepcidina.<sup>26</sup> Las BMPs son parte de la super familia del factor de crecimiento transformante beta (TGF- $\beta$ ), reguladoras de la expresión genética. La primera pista del papel de BMP-SMAD en la regulación de hepcidina se observó en hepatocitos de ratones a quienes se realizó ablación de SMAD4 lo que condujo a sobrecarga grave de hierro.<sup>27</sup> HJV es un correceptor de BMP que potencia la señalización a través de la vía SMAD.<sup>28</sup> La pérdida de HJV en JH, redujo la señalización BMP y bajó la expresión de hepcidina. La BMP más importante desde el punto de vista fisiológico es la BMP6. Se ha demostrado que el hierro regula la expresión de BMP6 en el hígado y la eliminación de BMP6 en ratones resulta en sobrecarga grave de hierro debida a deficiencia de hepcidina.<sup>29</sup>

### Regulación inflamatoria de la homeostasis del hierro

La regulación de la homeostasis del hierro mediante estímulos inflamatorios es importante en la respuesta inmune innata a infección y cáncer. Los niveles de hepcidina incrementados en la infección, secuestran hierro en los tejidos y reducen los niveles de hierro sérico, negando el hierro a los patógenos invasores. En inflamación crónica, esto resulta en disponibilidad disminuida de hierro para la producción de eritrocitos y anemia. Los niveles elevados de hepcidina son la causa principal de anemia de la enfermedad crónica, la forma más común de anemia en pacientes hospitalizados.<sup>30</sup>

La hepcidina hepática es suprarregulada por estímulos inflamatorios.<sup>31</sup> IL-6 es la principal responsable de éste proceso. Otras citocinas inflamatorias reguladoras de la hepcidina hepática son IL-1<sup>32</sup> e IL-22.<sup>33</sup>

### Regulación eritropoyética e hipóxica de la homeostasis del hierro

La mayoría del hierro corporal humano se requiere para la producción de eritrocitos, por lo tanto la eritropoyesis y la regulación de la homeostasis del hierro están ligadas. La demanda eritropoyética aumenta la absorción de hierro.<sup>34</sup> La eritropoyesis y la hipoxia suprimen la expresión hepática de hepcidina y aumentan la absorción de hierro. La hipoxia resultante de la anemia, conduce a una mayor eritropoyesis estimulando a la eritropoyetina (EPO). La hipoxia suprime la transcripción de hepcidina porque genera factores inducibles por hipoxia.<sup>35</sup> La eritroferrona (Erfe), es expresada por los precursores eritroides y reprime a la hepcidina durante la eritropoyesis de estrés. Después de la hemorragia, los ratones deficientes en Erfe fallan para suprimir a hepcidina y la recuperación de anemia es más lenta que en los ratones con fenotipo salvaje.<sup>36</sup>

### Diagnóstico y tratamiento de trastornos del hierro

El hierro sérico, la saturación de transferrina y la ferritina sérica han sido las principales pruebas sanguíneas para evaluar los niveles de hierro. Con el descubrimiento de la hepcidina, nuevas pruebas diagnósticas podrían entrar pronto a la práctica clínica habitual para establecer diagnóstico diferencial de sobrecarga de hierro y anemia.<sup>37</sup> Además de la prueba del gen HFE, el descubrimiento del gen de formas no HFE de HH y anemia, y avances recientes en la secuenciación del DNA, incrementarán el diagnóstico genético para trastornos del hierro raros.<sup>38</sup>

El eje ferroportina-hepcidina es un blanco muy atractivo para el desarrollo de nuevas terapias para tratar trastornos del hierro. Por ejemplo, los antagonistas de hepcidina pueden

usarse para tratar sobrecarga de hierro causada por deficiencia de hepcidina, como en HH o talasemia. Péptidos pequeños basados en hepcidina (minihepcidinas), han sido exitosos para tratar sobrecarga de hierro en modelos murinos de HH.<sup>39</sup>

Los antagonistas de hepcidina pueden ser igualmente benéficos en tratar anemia ferropriva, asociada a hepcidina anormalmente elevada, tal como IRIDA o anemia de la enfermedad crónica. El Spiegelmer lexapéptido, una molécula parecida a RNA, se une a e inhibe la hepcidina y se ha visto prometedora en el tratamiento de anemia de la enfermedad crónica.<sup>40</sup>

### REFERENCIAS

1. Mc Lean E, Cogswell M, Egli I, Wajdyla D, de Benoist B. Prevalencia de anemia en el mundo, Sistema de Información de Nutrición, vitaminas y minerales de la OMS, 1993-2005. *Public Health Nutr* 2009; 12:444-54.
2. Niederau C, Fischer R, Purschel A, Stremmel W, Haussinger D, Strohmeyer G. Supervivencia a largo plazo en pacientes con hemocromatosis hereditaria. *Gastroenterología* 1996;13:399-408.
3. Addison GM, Beamish MR, Hales CN, Hodgkins M, Jacobs A, Llewellyn P. Un estudio inmunoradiométrico de ferritina sérica en sujetos normales y pacientes con deficiencia y sobrecarga de hierro. *J Clin Pathol* 1972;25:326-9.
4. McKie AT, Barrow D, Latunde-Dada GO, Rolfs A, Sager G, Mudaly y cols. Una reductasa férrica reguladora de hierro asociada con la absorción de hierro de la dieta. *Science* 2001;291:1755-9.
5. Gunshin H, Mackenzie B, Berger UV, Gunshin Y, Romero MF, Boron WF, y cols. Clonación y caracterización de un transportador de metal-ión, acoplador de protones mamífero. *Nature* 1997;388:482-8.
6. Abboud S, Haile DJ. A novel mammalian iron-regulated protein invol-

- ved in intracellular iron metabolism. *J Biol Chem* 2000;275:19906-12.
7. Osaki S, Johnson DA, Frieden E. El significado posible de la actividad oxidasa ferrosa de ceruloplasmina en suero humano normal. *J Biol Chem* 1996;241:2746-51.
  8. Vulpe CD, Kuo YM, Murphy TL, Cowley L, Askwith C, Libina N, y cols. Hepaestina, un homólogo de ceruloplasmina implicado en el transporte intestinal de hierro, es defectuoso en el ratón sla. *Nat Genet* 1999;21:195-9.
  9. Chua AC, Olynyk JK, Leedman PJ, Trinder D. La respuesta del hierro no unido a transferrina por el hepatocito, aumenta en el modelo de ratón Hfe knockout de hemocromatosis hereditaria. *Blood* 2004;104:1519-25.
  10. Qian ZM, Tang PL. Mecanismos de entrada de hierro a células de mamíferos. *Biochim Biophys Acta* 1995;1269:205-14.
  11. Levy JE, Jin O, Fujiwara Y, Kuo F, Andrews NC. El receptor de transferrina es necesario para el desarrollo de eritrocitos y del sistema nervioso central. *Nat Genet* 1999;21:396-9.
  12. Jenkitkasemwong S, Wang CY, Coffey R, Zhang W, Chan A, Biel T, y cols. SLC39A14 es requerido para el desarrollo de sobrecarga de hierro hepatocelular en modelos murinos de hemocromatosis hereditaria. *Cell Metab* 2015;22:138-50.
  13. Korolnek T, Hamza I. Los macrófagos y el tráfico de hierro al nacimiento y muerte de los eritrocitos. *Blood* 2015;125:2893-7.
  14. Poss KD, Tonegawa S. Hem oxigenasa 1 es requerida para la reutilización del hierro en mamíferos. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997;94:10919-24.
  15. Marro S, Chiabrando D, Messana E, Stolte J, Turco E, Tolosano E, y cols. Heme controls ferroportin1 (FPN1) transcription involving Bach1, Nrf2 and a MARE/ARE sequence motif at position -7007 of the FPN1 promoter. *Haematologica* 2010;95:1261-8.
  16. Liu XB, Nguyen NB, Marquess KD, Yang F, Haile DJ. Regulación de la expresión de hepcidina y ferroportina por lipopolisacáridos en macrófagos esplénicos. *Blood Cells Mol Dis* 2005;35:47-56.
  17. Nemeth E, Tuttle MS, Powelson J, Vaughn MB, Donovan A, Ward DM, y cols. Hepcidina regula la salida celular de hierro mediante la unión a ferroportina e inducción de su internalización. *Science* 2004;306:2090-3.
  18. Feder JN, Gnirke A, Thomas W, Tsuchihashi Z, Ruddy DA, Basava A, y cols. Un nuevo gen MCH clase I está mutado en pacientes con hemocromatosis hereditaria. *Nat Genet* 1996;13:399-408.
  19. Papanikolaou G, Samuels ME, Ludwig EH, MacDonald ML, Franchini PL, Dubé MP, y cols. Mutaciones en HFE2 causan sobrecarga de hierro en hemocromatosis juvenil 1q-. *Nat Genet* 2003;33:21-2.
  20. Niederkofler V, Salie R, Arber S. Hemojuvelin es esencial para la detección de hierro dietario, y su mutación conduce a sobrecarga de hierro grave. *J Clin Invest* 2005;115:2180-6.
  21. Porter JB. Patofisiología de la sobrecarga de hierro transfusional: Patrones contrastantes en talasemia mayor y anemia drepanocítica. *Hemoglobin* 2009;33(Suppl 1):S37-45.
  22. Olivieri NF, Brittenham GM. Manejo de talasemias. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2013;3:a011767.
  23. Kautz L, Jung G, Du X, Gabayan V, Chapman J, Nasoff M, y cols. Eritroferona contribuye a supresión de hepcidina y sobrecarga de hierro en un modelo de ratón de Beta talasemia. *Blood* 2015;126:2031-7.
  24. Grandchamp B, Hetet G, Kannengiesser C, Oudin C, Beamount C, Rodrigues-Ferreira S y cols. Un tipo nuevo de anemia hipocrómica congénita asociada con una mutación sin sentido en el gen STEAP3/TSAP6. *Blood* 2011;118:6660-6.
  25. Finberg KE, Heeney MM, Campagna DR, Aydinok Y, Pearson HA, Hartman KR y cols. Las mutaciones en TM-PRSS6 causan anemia por deficiencia de hierro, refractaria a hierro (IRIDA). *Nat Genet* 2008;40:569-71.
  26. Parrow NL, Fleming RE. Bone morphogenetic proteins as regulators of iron metabolism. *Annu Rev Nutr* 2014;34:77-94.
  27. Wang RH, Li C, Xu X, Zheng Y, Xiao C, Zerfas P, y cols. El papel de SMAD4 en el metabolismo del hierro a través de la regulación positiva de la expresión de hepcidina. *Cell Metab* 2005;2:399-409.
  28. Babitt JL, Huang FW, Wrighting DM, Xia Y, Sidis Y, Samad TA, y cols. La señalización de la Proteína Morfogénica Ósea mediante hemojuvelina regula la expresión de hepcidina. *Nat Genet* 2006;38:531-9.
  29. Kautz L, Meynard D, Monnier A, Darnaud V, Canonne-Hergaux F, Coppin H, Roth MP. La falta de Proteína Morfogénica Ósea BMP6 induce sobrecarga masiva de hierro. *Nat Genet* 2009;41:478-81.
  30. Ganz T. Hepcidina, un regulador clave del metabolismo del hierro y mediador de anemia de inflamación. *Blood* 2003;102:783-8.
  31. Nemeth E, Valore EV, Territo M, Schiller G, Lichstenstein A, Ganz T. Hepcidina, un supuesto mediador de anemia de inflamación, es una proteína de fase aguda tipo II: *Blood* 2003;101:2461-3.
  32. Lee P, Peng H, Gelbart T, Wang L, Beutler E. Regulación de la transcripción de hepcidina por Interleucina-1 e Interleucina-6. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005;102:1906-10.
  33. Smith CL, Arvedson TL, Cooke KS, Dickmann LJ, Forte C, Li H, y cols. IL-22 regula la disponibilidad del hierro in vivo, mediante la inducción de hepcidina. *J Immunol* 2013;191:1845-55.
  34. Mendel GA. Estudios sobre la absorción de hierro. I. La relación entre la tasa de eritropoyesis, la hipoxia y la absorción de hierro. *Blood* 1961;18:727-36.
  35. Peyssonnaud C, Zinkernagel AS, Schuepbach RA, Rankin E, Vaulont S, Haase VH, y cols. Regulación de la homeostasis del hierro por los factores de transcripción inducibles por hipoxia (HIFs). *J Clin Invest* 2007;117:1926-32.
  36. Kautz L, Jung G, Valore EV, Rivella S, Nemeth E, Ganz T. Identification of erythroferone as an erythroid

- regulator of iron metabolism. *Nat Genet* 2014;46:678-84.
37. Kroot JJ, van Herwaarden AE, Tjalsma H, Jansen RT, Hendriks JC, Swinkels DW. Second round robin for plasma hepcidin methods: first steps toward harmonization. *Am J Hematol* 2012;87:977-83.
  38. McDonald CJ, Ostini L, Wallace DF, Lyons A, Crawford DH, Subramanian VN. Secuenciación de nueva generación: Aplicación de una plataforma para analizar trastornos atípicos del hierro. *J Hepatol* 2015;63:1288-93.
  39. Ramos E, Ruchala P, Goodnough JB, Kautz L, Preza GC, Nemeth E, y cols. Minihépcidina previene sobrecarga de hierro en un modelo de hemocromatosis grave en ratón deficiente de hepcidina: *Blood* 2012;120:3829-36.
  40. Van Eijk LT, John AS, Schwoebel F, Summo L, Vauléon S, Zöllner S, y cols. Efecto de antihepcidin Spiegelmer lelapéptido en inflamación induce disminución del hierro sérico en humanos. *Blood*. 2014;124:2643-6.

### Indicaciones absolutas de los quelantes de hierro

Yanet Ventura-Enríquez

Hospital General Naval de Alta Especialidad, Ciudad de México, México.

El hierro (Fe) es un oligoelemento esencial, el cual en altas concentraciones es tóxico, por esta razón la naturaleza ha desarrollado una red fina de mecanismos que permiten mantener las concentraciones de hierro dentro del rango fisiológico óptimo.<sup>1</sup> Un adulto promedio contiene aproximadamente 4g de hierro, de los cuales el 50% se encuentra en forma de hemoglobina, 25% se almacena en el hígado y el 25% restante lo constituye la mioglobina y otras proteínas que contienen hierro.<sup>2</sup> Es catalogado como un micronutriente y su ingesta diaria en cantidades de 12-18 mg es necesaria para conservar una salud normal, de los cuales solo el 1-2 mg son finalmente absorbidos.<sup>3</sup>

Esta cantidad es insuficiente para mantener la eritropoyesis, por lo cual se reutiliza el hierro proveniente de la hemólisis fisiológica, que aporta alrededor de 18 mg de Fe al día, el que por otra parte no tiene otra forma de eliminarse del organismo.

El metabolismo del hierro posee una esencia única, donde la homeostasis se logra mediante la integración de mecanismos especializados que operan a nivel celular, los cuales permiten monitorear la entrada de hierro, el transporte hacia los lugares donde es necesario y además permite que funcione como un sistema de almacenamiento y reciclaje único<sup>2</sup>, ya que no se cuenta con un mecanismo fisiológico para remover el exceso de hierro del organismo. En adultos saludables, el equilibrio se mantiene al absorber y eliminar cantidades similares del elemento, las cuales representan aproximadamente 1-2 mg de hierro al día, manteniendo una concentración de hierro en el organismo de 40 mg/kg en mujeres y alrededor de 50 mg/kg en los hombres.<sup>4</sup>

Desde el punto de vista biológico, las dos formas relevantes de Fe son el oxidado o férrico (Fe<sup>+3</sup>) y el reducido o ferroso (Fe<sup>+2</sup>). El hierro se encuentra contenido en la dieta de dos formas principales, como hierro hemo (Fe-Hemo), contenido en las carnes, y como hierro no hemo (Fe-No Hemo), principalmente en los alimentos de origen vegetal. La absorción de hierro hemo es poco conocida.

Los mecanismos mediante los cuales el tracto gastrointestinal capta el Fe-No Hemo son: 1) solubilización y reducción en el medio ácido gástrico; 2) absorción en el duodeno proximal; 3) reducción de Fe<sup>+3</sup> a Fe<sup>+2</sup> en el borde en cepillo, la cual se realiza por una oxidoreductasa (citocromo b reductasa duodenal), conocida como Dcytb; 4) co-transporte de Fe<sup>+2</sup> e H<sup>+</sup> a

través del transportador de metales divalentes (DMT1), ubicado en la membrana apical del enterocito; 5) según las necesidades corporales del nutriente, se almacena en la proteína citoplasmática ferritina (Ft), se utiliza en los procesos metabólicos celulares ó se transporta hacia la sangre; 6) el hierro es exportado a la circulación a través de la membrana basolateral vía la ferroportina 1 (FPN1), luego es reoxidado a Fe<sup>+3</sup> por una de dos proteínas dependientes de cobre la Hefestina (Hefes) o la ceruloplasmina, finalmente, es captado y transportado hacia los tejidos periféricos por la proteína plasmática transferrina (Tf).<sup>5</sup>

El hierro recién absorbido se une a la transferrina plasmática y se distribuye por todo el cuerpo a los sitios donde es requerido. La transferrina cargada con hierro se une al receptor 1 de la transferrina en la superficie de la mayoría de las células del cuerpo, y después de la endocitosis del complejo, el hierro ingresa al citoplasma celular a través de DMT1 en la membrana endosomal. Este hierro puede ser usado para funciones metabólicas, ser almacenado dentro de ferritina citosólica o exportado desde la célula a través de FPN1.

Las concentraciones de hierro celular son moduladas por las proteínas reguladoras de hierro (IRP) IRP1 e IRP2. A nivel de todo el cuerpo, la absorción de hierro en la dieta y la exportación de hierro de los tejidos al plasma están reguladas por la hepcidina (péptido derivado del hígado). Cuando las demandas del hierro tisular son altas, las concentraciones de hepcidina son bajas y viceversa.<sup>1</sup>. Los reguladores importantes de la hepcidina, y por lo tanto de la homeostasis sistémica del hierro, incluyen concentraciones de hierro en plasma, depósitos de hierro corporal, infección e inflamación y eritropoyesis.<sup>6</sup>



### Fisiopatología del hierro

El hierro participa en reacciones intracelulares que generan radicales libres, induciendo estrés oxidativo y apoptosis. El exceso de hierro puede catalizar reacciones que producen especies reactivas de oxígeno y, en consecuencia, causar daño oxidativo a las células y tejidos que puede conducir a la fibrosis tisular y la disfunción orgánica a largo plazo.<sup>7</sup>

### Sobrecarga de hierro

El término sobrecarga de hierro (hemosiderosis) es inespecífico y se refiere a un estado de deposición de hierro en diversos tejidos u órganos del cuerpo. La hemocromatosis se refiere a la expresión clínica de la lesión inducida por hierro en los tejidos corporales afectados. La hemocromatosis hereditaria es una causa congénita relativamente común de sobrecarga de hierro secundaria a una mayor absorción gastrointestinal de hierro a nivel del enterocito.

Las causas de sobrecarga de hierro incluyen transfusiones de sangre repetidas, la eritropoyesis ineficaz que caracteriza ciertas anemias crónicas y las mutaciones en ciertos genes que conducen a una disminución de la producción o resistencia de la hormona reguladora del hierro hepcidina, lo cual genera una mayor absorción de hierro.<sup>8</sup>

Los síndromes de sobrecarga de hierro primaria, a menudo denominados hemocromatosis, son el resultado de mutaciones en genes que están implicados en el transporte de hierro o su regulación. Por el contrario, la sobrecarga de hierro secundaria (adquiridas), generalmente es producto de las transfusiones prolongadas y frecuentes, que se usan para tratar ciertos trastornos, como la B-talasemia, el Síndrome mielodisplásico o el trasplante de Progenitores hematópoyéticos. En los pacientes que

requieren transfusión de concentrado eritrocitario el aporte de Fe se incrementa 3.46 mg/g de hemoglobina contenido en la transfusión o 250 mg/ unidad, de manera tal que al cumplirse la vida media de los eritrocitos transfundidos el Fe contenido en ellos se almacena inicialmente unido a proteínas de depósito: ferritina y hemosiderina. Al saturarse éstas se origina sobrecarga de hierro que se deposita en diferentes tejidos, inicialmente en hígado, pero al mantenerse elevado en forma constante, se deposita prácticamente en cualquier órgano: corazón, ganglios, glándulas, piel, etc., y más grave aún, puede permanecer en forma libre como hierro no unido a transferrina (NBTI), que es la forma más tóxica para el ser humano.<sup>4</sup>

La mayoría de las hemocromatosis primarias tiene una base genética.<sup>9</sup> Los estudios con varios modelos espontáneos o transgénicos de animales, asocian la presencia de mutaciones en HFE, TFR2, hepcidina, HJV, IREG1, TF, ceruloplasmina y ferritina a alguna patología por sobrecarga de hierro.<sup>2</sup>

Se reconocen cinco tipos principales de hemocromatosis producto de mutaciones en los genes que codifican: a la proteína de hemocromatosis (tipo 1), hemojuvelina (tipo 2A), hepcidina (tipo 2B), Tfr2 (tipo 3) y FPN1 (tipo 4).<sup>9</sup>

La sobrecarga de hierro también se ha asociado con otros defectos genéticos (como la atransferrinemia, aceruloplasminemia y ataxia de Friedreich), trastornos crónicos (por ejemplo, enfermedad hepática crónica y porfiria cutánea tardía) o quirúrgicos (p. ej., derivación portalcava).<sup>10</sup> El exceso de hierro también puede influir en la gravedad de una serie de enfermedades, como la enfermedad del hígado graso, la fibrosis quística y una amplia gama de trastornos neurológicos.<sup>1</sup>

La reducción o la pérdida de la

expresión de hepcidina, es común todos los tipos de hemocromatosis, lo que da como resultado una incapacidad para limitar la absorción de hierro en la dieta a medida que aumenta la carga de hierro corporal, como consecuencia de esto el hierro se acumula en varios órganos, sobre todo en el hígado, corazón y el páncreas. Las consecuencias clínicas de esta acumulación incluyen fibrosis y cirrosis hepática, así como aumento en el riesgo para presentar enfermedades como el carcinoma hepatocelular, la miocardiopatía, la artritis y la diabetes.<sup>7</sup>

Debido a que el eje hepcidina-FPN desempeña un papel tan importante en la regulación de la ingesta y distribución de hierro corporal, los enfoques terapéuticos dirigidos a este sistema han mostrado un potencial considerable.<sup>11</sup> Los miméticos de hepcidina o agentes que aumentan la expresión génica del péptido antimicrobiano de la hepcidina han demostrado ser prometedores en el tratamiento de la hemocromatosis y la beta talasemia, mientras que los antagonistas de la hepcidina o los agentes que bloquean la síntesis del gen tienen aplicación en el tratamiento de la anemia.

### Indicaciones para la terapia en sobrecarga de hierro

El tratamiento de la sobrecarga de hierro depende radicalmente de la enfermedad subyacente. La hemocromatosis primaria, donde el trastorno se produce por la absorción intestinal de hierro incrementada durante toda la vida, generalmente se trata mediante una flebotomía altamente efectiva y relativamente económica con la eliminación de 0.5 g de Fe/L en sangre. Solamente si el paciente presenta anemia significativa o una contraindicación absoluta a las flebotomías se preferirá el uso de quelantes de hierro.

En los casos de hemocromatosis secundaria, que se deben a el acúmulo de hierro generalmente por el uso de transfusiones periódicas, y en otros casos como las anemias crónicas con sobrecarga de hierro, como en las talasemias, la flebotomía no es apropiada y, por lo tanto, el hierro se elimina con el uso de quelantes de hierro.<sup>12</sup> Después de que los quelantes de hierro se unen al hierro, el complejo quelante de hierro se excreta en la orina o las heces.

La decisión de cuándo tratar la sobrecarga de hierro depende de vincular un determinado nivel de sobrecarga con el riesgo de daño a tejidos y órganos. El riesgo de sobrecarga de hierro depende no solo de los niveles de hierro en el organismo, si no también de la duración de la exposición. Hay otro factor importante a considerar: el tipo de tejido, ya que no todos son igualmente susceptibles al daño por un nivel elevado de hierro; la insuficiencia cardíaca se produce a niveles significativamente más bajos de hierro tisular que la cirrosis.<sup>13</sup>

La razón más importante para iniciar el tratamiento es prevenir la insuficiencia cardíaca, que es la principal causa de muerte en la sobrecarga transfusional de hierro. Sin embargo, una morbilidad considerable resulta de la sobrecarga de hierro, particularmente si ocurre en la infancia, y la prevención de complicaciones tales como diabetes, hipogonadismo hipogonadotrófico, crecimiento deficiente, hipotiroidismo e hipoparatiroidismo son objetivos alcanzables con una quelación óptima.<sup>13</sup>

El manejo de las causas secundarias de la hemocromatosis es difícil. La anemia a menudo existe y es posible que se requiera una transfusión de glóbulos rojos, lo que imposibilita la flebotomía. En raras ocasiones, la eritropoyetina se puede utilizar para aumentar

los valores de hematocrito a un rango seguro para la flebotomía. La esplenectomía puede disminuir los requerimientos de transfusión en pacientes con talasemia así como en otros casos seleccionados de anemia hemolítica crónica.

#### *Quelantes de hierro en la sobrecarga de hierro hereditaria*

La deferoxamina (DFO) se ha utilizado excepcionalmente en casos aislados de hemocromatosis hereditaria (HH), pero no se ha considerado como una alternativa a la flebotomía debido a su corta vida media plasmática y a que tiene que administrarse por vía intravenosa durante 8-12 h al día, al menos, 5 días a la semana. Un estudio realizado en un modelo animal de HH juvenil, demostró que el deferasirox por vía oral moviliza de forma eficaz el depósito de hierro hepático y del miocardio, por lo que podría ser una alternativa en pacientes con HH a quienes no se puede tratar mediante flebotomías.<sup>14</sup>

El ensayo clínico en fase I/II, en el que se evaluó por primera vez el deferasirox en pacientes con HH clásica (mutaciones HFe) demostró en resultados preliminares que deferasirox, a dosis de 5, 10 y 15 mg/kg de peso, es eficaz para reducir la sobrecarga de hierro en este tipo de pacientes con un perfil de seguridad aceptable.<sup>15</sup>

#### *Quelantes de hierro en la sobrecarga de hierro secundaria*

Las alternativas terapéuticas disponibles para el tratamiento de la sobrecarga de hierro se evalúan no sólo por la eficacia, sino también por su efectividad.

La deferoxamina es un agente quelante de hierro efectivo utilizado ampliamente en estas condiciones. Cuando se inicia temprano en el curso de la enfermedad, se puede prevenir el balance de hierro negativo. La deferoxamina se administra

por infusión intravenosa continua y subcutánea (dosis de 20-60 mg/kg/día) durante un período de 8-12 horas. Las complicaciones cutáneas locales de la deferoxamina son frecuentes e incluyen dolor, hinchazón y prurito en los sitios de inyección. Las posibles complicaciones oculares y auditivas secundarias a la deferoxamina requieren evaluaciones anuales audiológicas y oftalmológicas. La terapia crónica con deferoxamina es ardua, y el pobre apego a menudo disminuye los posibles beneficios terapéuticos. La mayor parte de la experiencia con deferoxamina ha sido evaluada en pacientes con talasemia mayor o anemia drepanocítica, que requiere de una transfusión crónica<sup>8</sup>. La experiencia con el uso de DFO es muy amplia, especialmente en pacientes con Talasemia y su eficacia está comprobada. Sin embargo, su vía de administración intravenosa dificulta el apego terapéutico.<sup>16</sup> El Deferasirox fue el primer quelante de hierro oral que recibió la aprobación de FDA de EE. UU. para el tratamiento de la sobrecarga de hierro relacionada con la transfusión en adultos y niños menores de 2 años y ha demostrado ser eficaz en el tratamiento de la sobrecarga de hierro.<sup>17</sup> Un ensayo de fase III demostró que 20-30 mg/kg de deferasirox al día eran suficientes para reducir las concentraciones de hierro en el hígado y los niveles de ferritina sérica. Los posibles efectos adversos incluyen náuseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal, erupción cutánea, agranulocitosis y aumento en los niveles de la creatinina sérica y alteración de las pruebas de la función hepática. Se recomienda realizar una evaluación completa del paciente antes de iniciar la terapia y monitorearla mensualmente a fin de determinar si es necesaria la modificación de la dosis o la interrupción. La función hepática debe controlarse mensualmente,

**Cuadro 1.** Principales características de los quelantes de hierro

	Desferoxamina	Deferiprona	Deferasirox
Dosis(mg/kg/día)	25-60	75	20-30
Vía de administración	Subcutánea o intravenosa, 8-12 hrs, 5 días/semana	Oral, 3 veces al día	Oral, 1 vez al día
Vida media	20-30 min	3-4 hrs	8-16 hrs
Eliminación	Urinaria y fecal	Urinaria	Fecal
Principales efectos adversos	Reacciones locales, toxicidad ocular y auditiva, retraso ponderal, reacciones alérgicas.	Manifestaciones gastrointestinales, neutropenia, artralgias, hipertransaminasemia	Manifestaciones gastrointestinales, erupción cutánea, elevación de la creatinina sérica, manifestaciones oculares y auditivas.

Modificado de Quintana CE, et al.<sup>15</sup>

y si hay un aumento inexplicable, persistente o progresivo de los niveles de transaminasas en suero, el deferasirox debe interrumpirse o suspenderse. Al igual que con la deferoxamina, se han notificado casos de alteraciones oculares y auditivas. Su administración oral única diaria, junto a su perfil de seguridad y a que mantiene su eficacia, en comparación con otras terapias, hace que se considere el quelante de hierro de elección en sobrecargas de hierro de origen hemático, tanto en adultos como en la población pediátrica. Por otra parte, si bien un análisis indica que frente a terapias previas, como DFO, puede resultar costeficaz en talasemias y anemia de células falciformes, aún queda por determinar su papel en el SMD.<sup>18</sup> Otro quelante de hierro oral aprobado es la deferiprona, que se administra dos veces al día. Al igual que con los otros quelantes, existen efectos secundarios significativos, que incluyen malestar gastrointestinal, artralgias y enzimas hepáticas elevadas. La neutropenia inducida por fármacos es una preocupación particular y requiere de un control semanal y es la causa principal por la que en síndrome mielodisplásico se desaconseja su uso. El tratamiento con deferiprona ha demostrado ser superior en el manejo de la

sobrecarga de hierro cardiaca, e inferior a la deferoxamina o el deferasirox al tratar la sobrecarga a nivel de hígado. La terapia de combinación con deferoxamina y deferiprona se debe considerar para pacientes con carga significativa de hierro cardíaco, si es posible.<sup>8</sup>

**REFERENCIAS**

1. Anderson GJ, Frazer DM. Current understanding of iron homeostasis. *Am J Clin Nutr.* 2017 Dec;106(Suppl 6) 1559S-1566S.
2. Nadadur SS, Srirama K, Mudipalli A. Iron transport & homeostasis mechanisms: Their role in health & disease. *Indian J Med Res* 2008 Oct;128(4):533-44.
3. Crichton RR, et al. Molecular and cellular mechanisms of iron homeostasis and toxicity in mammalian cell. *J Inorg Biochem* 2002; 9:9-18.
4. Lopez SN. Terapia de quelación del hierro. *Rev Mex Med Tran* 2010;3(1): S80-S86.
5. Fleming RE, Bacon BR. Orchestration of iron homeostasis. *N Engl J Med* 2005;352(17):1741-4.
6. Veena S, Nemeth E. Regulation of the Iron Homeostatic Hormone Hepcidin. *Adv Nutr* 2017;8:126-36.
7. Fleming RE, Ponka P. Iron overload in human disease. *N Engl J Med* 2012;366:348-59.

8. Mc Crae, KR, et al. ASH-SAP American Society of Hematology Self-Assessment Program. Fifth Edition. 2013. Chapter 5. Iron metabolism, iron overload, and the porphyrias. 89-96.
9. Anderson GJ. Mechanisms of iron loading and toxicity. *Am J Hematol* 2007;82:1128-31.
10. Deugnier Y, Turlin B. The pathology of hepatic iron overload. In: Anderson GJ, McLaren GD, editors. *Iron physiology and pathophysiology in humans.* New York: Springer; 2012. p. 345-83.
11. Arezes J, Nemeth E. Hepcidin and iron disorders: new biology and clinical approaches. *Int J Lab Hematol* 2015;37 Suppl 1:92-8.
12. Olivieri NF, Brittenham GM. Management of the thalassemias. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2013;3:a011601.
13. Porter JB. Practical management of iron overload. *Br J Haematol* 2001;115: 239-252.
14. Nick H, Allegrini PR, Fozard L, Junker U, Rojckjaer L, Salie R, et al. Deferasirox reduces iron overload in a murine model of juvenile hemochromatosis. *Exp Biol Med.* 2009;234:492-503.
15. Quintana CE, et al. Quelantes de hierro, Desferroxamina y nuevos quelantes. *GH Continuada.* Noviembre-Diciembre 2009. 8 (6): 318-321.
16. Brittenham GM, et al. Efficacy of deferoxamine in preventing complications of iron overload in patients

with thalassemia major. *N Engl J Med* 1994;331:567-73.

17. Cappellini MD, et al. A phase 3 study of deferasirox (ICL670), a once-daily oral iron chelator, in patients with beta-thalassemia. *Blood* 2006;107:3455-62.
18. McLeod C, et al. Deferasirox for the treatment of iron overload associated with regular blood transfusions (transfusional hemosiderosis) in patients suffering with chronic anaemia: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 2009;13:1-121.

### Epidemiología de las leucemias agudas en niños mexicanos

Juan Manuel Mejía-Aranguré,<sup>1,2</sup>  
 Juan Carlos Núñez Enríquez,<sup>2</sup> Elva Jiménez-Hernández<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Coordinación de Investigación en Salud, Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS).

<sup>2</sup> Epidemiología Clínica, UMAE Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS, Ciudad de México.

<sup>3</sup> Departamento de Hematología Pediátrica, Unidad Médica de Alta Especialidad (UMAE), Centro Médico Nacional La Raza, IMSS, Ciudad de México.

En México como en gran parte del mundo ha habido una transición epidemiológica.<sup>1</sup> Se ha pasado de una mortalidad muy alta por las enfermedades infecciosas a una mortalidad muy alta por enfermedades crónicas degenerativas, aunque las infecciosas en realidad nunca dejaron de aparecer.<sup>1</sup> Situación similar ha ocurrido con los niños en nuestro país. A principios de los años 70s se observaba en el grupo de 1 a 14 años una gran mortalidad por las enfermedades diarreicas y las infecciones de las vías respiratorias altas y muy abajo se observaba la mortalidad por cáncer y las malformaciones congénitas. No obstante, a finales del siglo pasado esta situación cambió

y durante ese tiempo la mortalidad por cáncer se manifestó como la segunda causa de muerte en niños mexicanos de 1 a 14 años.<sup>2</sup> Si bien, hay grupos de edad donde ya no se observa esta situación, el cáncer en niños sigue estando dentro de las 10 principales de muerte en niños menores de 15 años.<sup>2</sup>

En el grupo de la Unidad de Investigación en Epidemiología Clínica de la Unidad Médica de Alta Especialidad Hospital de Pediatría Silvestre Frenk se llevó a cabo un estudio de epidemiología hospitalaria para identificar cuál era la frecuencia de cánceres atendidos en los hospitales públicos de la Ciudad de México. En dicho estudio se observó que las leucemias linfoblásticas agudas (LLA) eran el tipo de cáncer más frecuente atendido en hospitales de la Ciudad de México, con un 29.7% y las leucemias mieloides agudas (LMA) representaron el 5.6%, es decir entre las dos neoplasias representaban 35.3%.<sup>3</sup> En ese mismo estudio se pudo identificar que desde la edad de dos años, el tipo de cáncer más frecuente en la infancia eran las LLA, situación que no cambiaba ni aún en el grupo de adolescentes.

Es importante destacar que la frecuencia de las LLA es más alta durante los primeros 19 años de vida que en las etapas posteriores de la vida, es decir las LLA son fundamentalmente una enfermedad de los niños.<sup>4</sup>

Las leucemias son un enorme grupo de enfermedades neoplásicas, cuya etiología depende de su stirpe morfológica y de las alteraciones moleculares que la acompañan. De acuerdo con su progenitor se dividen en dos grandes grupos: linfoides y mieloides. De acuerdo con las características del padecimiento se pueden dividir en agudas y crónicas. No obstante, en niños casi el 95% de las leucemias corresponden al tipo agudo y casi el 80% corresponden a las LLA.<sup>4</sup>

En la mayor parte de países se ha logrado disminuir la mortalidad por leucemias en los últimos años.<sup>5</sup> No obstante, un reporte en nuestro país muestra que la mortalidad por leucemias no se ha podido disminuir.<sup>6</sup> Incluso se ha observado que ha habido un incremento en la mortalidad por este padecimiento.<sup>5</sup> En un reporte publicado en la revista Panamericana de Salud Pública se demostró dicha situación, incluso indicando que, en nuestro Continente, es en México donde se reporta la mayor mortalidad por las leucemias en niños<sup>7</sup> y esto además es mucho más marcado en el sexo masculino.<sup>7</sup> En otro reporte del 2010 en la revista *Cancer* se repitió esta información, pero resalta lo triste de la situación de México, ya que aún comparado con varios países en vías de Desarrollo, en México es notable el incremento de la mortalidad por leucemias.<sup>5</sup> Dentro de las razones de dicho incremento se encuentra posiblemente, el incremento en la incidencia de este padecimiento. Durante la década de los ochentas en las Ciudad de México se llevó a cabo un estudio en los Hospitales Públicos de la Ciudad de México, fue un estudio retrospectivo de revisión de expedientes. En ellos observamos una tendencia muy marcada al incremento de la incidencia de las LLA en comparación de las LMA en niños menores de 15 años residentes de la Ciudad de México.<sup>8</sup> Por el carácter retrospectivo de la información fue muy cuestionada, asumiendo que quizás en los primeros años había habido un gran subregistro lo cual se reducía mientras la información captada fuera más reciente. Sin embargo, esto no se observó en el caso de las LMA, era sólo entre las LLA. Posteriormente en un estudio que sólo abarcó población derechohabiente del Instituto Mexicano del Seguro Social, donde se analizaron



todos los casos de niños menores de 15 años residentes de la Ciudad de México, durante los años de 1996 al 2000, se pudo identificar que la incidencia de las LLA en niños Mexicanos era muy alta, incluso superior a la que reportaba la población Caucásica de los Estados Unidos de América; en dicho estudio enfatizamos que esos datos eran consistentes en reportes de la población de Costa Rica y de la población Hispana de los EUA en especial la población Hispana de Texas, California, la Florida y los Hispanos reportados por el SEER con tasas de incidencia de 52.0, 44.0, 49.7 y 43.0 casos al año por cada millón de niños menores de 15 años, respectivamente.<sup>9</sup> En nuestro estudio nosotros reportamos en ese momento una tasa del 44.9 casos anuales por cada millón de niños menores de 15 años residentes de la Ciudad de México.

Posteriormente en otro estudio realizado por el Dr. Arturo Fajardo-Gutiérrez y cols., también en población derechohabiente del IMSS, pero abarcando diferentes Estados de la República Mexicana, se pudo observar que la incidencia en particular de las LLA era diferente para las entidades estudiadas. En los estados más hacia el Norte del País, la incidencia era muy similar a la reportada para otras poblaciones (entre 15 y 35 casos por año por cada millón de niños menores de 15 años), por ejemplo, Jalisco tuvo una tasa de 34.3 y Nuevo León de 30.7. de manera muy interesante la frecuencia de LLA en niños de Chiapas fue extraordinariamente elevada, pero esto fue consistente en poblaciones del Centro y Sur del País, la Ciudad de México, Guerrero, Estado de México y Morelos, con tasas de 51.8, 43.2, 47.3, 49.3 y 52.5 respectivamente. Estos datos fueron reportados para los años 1996 al 2002 para los Estados del Sur y del Centro y de 1998 al 2000

en los Estados más hacia el Norte.<sup>10</sup> Una de las cosas que nos inquietó en ese momento es que estábamos hablando de población derechohabiente del Seguro Social y cabía una posibilidad: que la población abierta una vez que identifican a su hijo con una leucemia buscaran la manera de ser asegurados en el IMSS y eso estuviera inflando artificialmente la incidencia de LLA entre niños derechohabientes del IMSS. Había que considerar con estos dos aspectos, por un lado, que algo similar podría pasar en la población Hispana en los EUA, que algunos al estar como indocumentados se mantuvieran sin un registro, incluso a nivel de los censos, pero que una vez que apareciera la LLA, entonces le era necesario acudir al sector Salud y de esta manera también inflar la tasa de incidencia de la enfermedad. Dicho sea de paso, el Estado de Nuevo León es uno de los estados con la mayor proporción de derechohabientes al IMSS en todo el país, lo cual podría estar reflejando una incidencia mucho más certera de lo que ocurre en toda la población del Estado.<sup>10</sup> Esto nos condujo a establecer un grupo multidisciplinario y multiinstitucional, cuya finalidad en ese momento era identificar en primer lugar si la incidencia de la LLA realmente era tan alta en la población de la Ciudad de México. Así que, con la participación del Hospital de Pediatría, el Hospital General de la Raza, el Hospital McGregor todos del IMSS, el Instituto Nacional de Pediatría, el Hospital Infantil de México, el Hospital General de México, todos ellos de la Secretaría de Salud, el Hospital 20 de Noviembre del Instituto de Seguridad Social al Servicio de los Trabajadores del Estado, ISSSTE; así como el Hospital Moctezuma y el Hospital Juárez de la Secretaría de Salud del Gobierno del Estado de México; formalmente empezamos a trabajar

juntos a partir del año 2006,<sup>11</sup> con lo que logramos establecer que efectivamente la incidencia de las LLA en la Ciudad de México era de las más altas a nivel mundial, sólo superada la incidencia de las LLA en nuestra Ciudad por la reportada por la población Hispana de California (49.5 vs 51.1).

Sin embargo, las diferencias de los niños con LLA no sólo son debidos a la mayor incidencia de la enfermedad. Sino que también observamos algo que resultó alarmante y que evidentemente era también una de las razones por las cuales en México tenemos la mayor mortalidad por leucemias en toda Latinoamérica. Si tomamos sólo criterios clínicos como la edad y cuenta de leucocitos al diagnóstico como criterios de alto riesgo y sólo dividimos a la población en alto riesgo y riesgo estándar. En las series de algunos hospitales de los EUA, como el Hospital St. Jude, reportaban una proporción de un niño con LLA clasificado como alto riesgo por tres de riesgo estándar, mientras que en nuestros datos la proporción era de uno a uno. Es decir, el 50% de los niños atendidos en Hospitales Públicos en la Ciudad de México se catalogan como niños de alto riesgo.<sup>11</sup> Una variable más que influye en la mayor mortalidad del padecimiento.

Sobre este mismo rubro se tuvo otro dato sobresaliente. Se conoce que mientras la incidencia de LLA en niños de 1 a 5 años es casi cuatro veces superior a la reportada en el rubro de edad de 10 a 14 años, esto en países desarrollados.<sup>11</sup> en la población Hispana y entre ellos la población de México, la proporción es de apenas de 2 a 1. Es decir en la población Mexicana hay una mayor incidencia de LLA en niños mayores de 10 años que ha sido considerada como una población de mayor riesgo de recaída y muerte. Pero no sólo eso sino que además la incidencia

de LLA en niños menores de un año es casi tres veces mayor a la reportada por el SEER, este grupo de edad también es catalogado como un grupo de alto riesgo.<sup>12</sup>

Para el año 2009, ocurrió una alianza muy importante con nuestro grupo, el Laboratorio de la Dra. Carolina Bekker-Méndez comenzaba a hacer la identificación de los rearrreglos génicos en niños con leucemia, en un estudio muy pequeño y posiblemente sesgado en cuanto a la selección de los pacientes se identificó un dato impactante, que la frecuencia de un rearrreglo génico como el MLL/AF4,<sup>13</sup> era extraordinariamente elevada en la población estudiada, alrededor del 65% de la población presentó esta alteración, evaluando la presencia del rearrreglo por dos instituciones diferentes. En su momento nos hizo pensar que, la frecuencia tan elevada de este rearrreglo génico en nuestra población podría explicar el por qué tenemos una frecuencia tan elevada de LLA en niños menores de 1 año, que es el grupo de edad, donde más frecuentemente se reporta este rearrreglo. Sin embargo, en un estudio que incluyó 282 pacientes con LLA de ocho hospitales Públicos de la Cd de México; estos resultados no pudieron replicarse.<sup>14</sup> La frecuencia de los rearrreglos génicos asociados con MLL no fue mayor al 2%, a pesar de que la frecuencia fue mayor en los menores de un año, dicha frecuencia no alcanzó los niveles tan elevados, previamente reportados. Lo que sí se pudo constatar en ese estudio fue que la frecuencia de los rearrreglos génicos, más frecuentemente reportados, *ETV6-RUNX1*, *TCF3-PBX1*, *BCR-ABL1* y los asociados con *MLL*, todos juntos su frecuencia no pudo superar al 20%, mientras que por ejemplo en los EUA estos rearrreglos génicos representan el 32% de todos los rearrreglos génicos identificables.<sup>15</sup> Cabe la pena destacar que la fre-

cuencia del *ETV6-RUNX1* que es un rearrreglo que se asocia con el buen pronóstico en niños con LLA y que por lo general se encuentra entre el 20 y 25% de la población con LLA. En nuestro estudio sólo se pudo identificar en un porcentaje del 7.4%. Un dato más del por qué debemos tener una mortalidad más elevada en nuestros niños con LLA. Con esto en mente, durante el año 2010 el primer grupo encaminado inicialmente a identificar las causas de las leucemias, ahora tenía dos objetivos más. Uno fue el de identificar cuáles son los rearrreglos génicos más frecuentes en la población infantil de la Ciudad de México, asociar esto con la mayor incidencia de la enfermedad. Pero también por el otro lado se añadió el objetivo de identificar los factores genéticos que potencialmente están provocando que los niños mexicanos con LLA tengan una mayor mortalidad. Gracias a los apoyos otorgados por el CONACYT y la oportunidad que nos dio la Agrupación Mexicana para el Estudio de la Hematología de difundir nuestros resultados, se han podido llevar a cabo diferentes estudios para identificar biomarcadores que predigan la mortalidad temprana en niños con LLA. Durante el año 2016 se pudo publicar un suplemento en la Revista Archives of Medical Research, la revista Mexicana con el mayor factor de impacto en toda Latino América. Los resultados que se han reportado hasta el momento muestran que la presencia del polimorfismo \*3A del gen de la Tiopurina Metil-Transferasa fue el más frecuente en nuestros pacientes, lo cual es consistente con otras poblaciones Hispánicas.<sup>16</sup> Los polimorfismos de *ARID5B* han sido identificados con mayor frecuencia entre los pacientes Mexicanos con LLA, lo cual es consistente con lo reportado en población Hispánica y de hecho relacionada con la mayor

incidencia de este padecimiento.<sup>17</sup>

Sobre el pronóstico de los niños con LLA se han identificado alteraciones en la expresión de genes como *BLVRB*, *ZCCHC7*, *PAX5*, *EBF1*, *TMOD1* y *BLNK* entre los niños Mexicanos con LLA que recaen tempranamente.<sup>18</sup> En otro estudio encontramos que en los pacientes negativos a los principales rearrreglos génicos (*ETV6-RUNX1*, *TCF3-PBX1*, *BCR-ABL1* y los asociados con *MLL*), el 58% de los casos fueron hiperdiploides y 33% de los casos mostraron una delección 9p, además de deleciones de *CDKN2A/B* e *IKZF1*.<sup>19</sup> En otro estudio que llevamos a cabo en colaboración con el grupo de la Dra. Rosana Pelayo se identificó que los niños con LLA clasificados como riesgo estándar tenían una mayor frecuencia de células troncales y progenitoras hematopoyéticas (HSPC, por sus siglas en inglés) en comparación con los niños con LLA de alto riesgo.<sup>20</sup> Aparte de los factores genéticos hemos buscado si algunas variables clínicas como la desnutrición podrían estar influyendo en la mayor mortalidad temprana de los niños con LLA, en uno de los estudios más grandes a nivel mundial, que realizamos en ocho Hospitales Públicos, en dicho estudio no se encontró que la desnutrición de manera global influyera sobre la mortalidad temprana en los niños con LLA, pero se observó cierto efecto en los niños con LLA de riesgo alto, en especial al año posterior al diagnóstico [Hazard Ratio (HR)= 2.1; IC 95%: 1.08-4.01].

Hemos venido trabajando sobre la otra parte de la epidemiología, la parte analítica tratado de identificar las causas de las leucemias en niños mexicanos. Hemos argumentado a favor de una hipótesis de que la leucemia en niños es resultado de la interacción de tres factores, la susceptibilidad individual, la expo-

sición ambiental y dicha interacción debe ocurrir en un tiempo que denominamos vulnerable.<sup>21</sup> Hemos empezado a probar dicho modelo en el estudio de niños con síndrome de Down, quienes tienen un riesgo muy elevado de contraer leucemias durante la niñez.<sup>22</sup> Con esto fuimos el primer grupo en el mundo en demostrar la participación de factores ambientales en el desarrollo de la leucemia aguda en niños con síndrome de Down,<sup>23</sup> también en estos niños se incrementa el riesgo de desarrollar leucemia aguda, cuando se enfrentan a una gran exposición de campos electro magnéticos de extremadamente baja frecuencia,<sup>24</sup> pero no sólo eso hemos mostrado lo anterior, sino que también los niños con infecciones severas, en especial los niños mayores de 6 años tienen un mayor riesgo de desarrollar leucemia, en especial la LLA.<sup>25</sup> Sin embargo, no hemos podido identificar un agente viral que esté relacionado con la LLA, hemos ya estudiado al EBV, HCMV, HHV6, HHV7, HTLV1 y el MMTV-LV,<sup>26</sup> estos estudios los ha llevado a cabo el grupo del Dr. Ezequiel Fuentes-Pananá. Hemos desarrollado un índice para medir el grado de exposición a cancerígenos en el ambiente de trabajo, lo que observamos es que en la medida que había mayor exposición a sustancias cancerígenas se incrementaba el riesgo de desarrollar leucemia aguda;<sup>27</sup> no obstante, dicho hallazgo no lo pudimos corroborar en lactantes con leucemia aguda.<sup>28</sup> Los estudios continúan, nuestro grupo a partir del año 2012 es miembro del CLIC (*Childhood Leukemia International Consortium*), adoptando a partir de ese momento el nombre de *Mexican Inter-institutional Group for the identification of the Causes of Childhood Leukemia* (MIGIC-CL), nuestro estudio ha alcanzado una de las calificaciones más altas en cuánto al diseño que se ha

implementado.<sup>29</sup> Si bien hasta el momento es sólo un nombre que identifica el esfuerzo que hematólogos, oncólogos, epidemiólogos, biólogos celulares, virólogos y biólogos moleculares para tratar de entender la leucemia en niños mexicanos. Es un ejemplo que en México, los grupos de investigación podemos poner de acuerdo para tratar de explicar un fenómeno tan complejo como es el origen de las leucemias en niños. Hasta ahora el mayor esfuerzo lo hemos hecho sobre los niños con LLA, tenemos una gran tarea que llevar a cabo en los niños con LMA porque dramáticamente en los últimos cinco hemos empezado a observar un incremento en la frecuencia de este padecimiento,<sup>30</sup> el cual a nivel mundial tiene un pronóstico muy reservado. En el mundo se ha observado que hasta que los grupos de investigación se pusieron de acuerdo se logró bajar la mortalidad del niño con cáncer, esperamos que este esfuerzo incipiente se pueda seguir fortaleciendo en México y sin duda la AMEH tiene un lugar preponderante para que esto se pueda alcanzar. A final de cuentas el objetivo central que buscamos los grupos de investigación en México que abordamos el tema de las leucemias agudas, es lograr prevenir el desarrollo de la enfermedad y lograr disminuir la mortalidad por este tipo de padecimientos.

## REFERENCIAS

- Juárez-Ocaña S, Mejía-Aranguré JM, Rendón-Macías ME, Kauffman-Nieves A, Yamamoto-Kimura LT, Fajardo-Gutiérrez A. [Trends of 6 primary causes of mortality in Mexican children in 1971-2000. Epidemiologic transition in children]. *Gac Med Mex*. 2003;139(4):325-36.
- Principales causas de mortalidad en niños. Disponible en: [http://www.dgfs.salud.gob.mx/contenidos/sinais/e\\_mortalidadgeneral.html](http://www.dgfs.salud.gob.mx/contenidos/sinais/e_mortalidadgeneral.html). Accesado: 22 febrero 2018.
- Mejía Aranguré JM, Flores Aguilar H, Juárez Muñoz I, Vázquez Langle J, Games Eternod J, Pérez Saldívar ML, Ortega Álvarez MC, Rendón Macías ME, Gutiérrez AF. [Age of onset of different malignant tumors in childhood]. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc* 2005;43(1):25-37.
- Gore JM. Acute leukemias. *JAAPA* 2014; 27(5):47-8.
- Chatenoud L, Bertuccio P, Bosetti C, Levi F, Negri E, La Vecchia C. Childhood cancer mortality in America, Asia, and Oceania, 1970 through 2007. *Cancer* 2010;116(21):5063-74.
- Escamilla-Santiago RA, Narro-Robles J, Fajardo-Gutiérrez A, Rascón-Pacheco RA, López-Cervantes M. [Trends of cancer mortality rates in children and adolescents by level of marginalization in Mexico (1990-2009)]. *Salud Pública Mex* 2012;54(6):587-94.
- Curado MP, Pontes T, Guerra-Yi ME, Cancela Mde C. Leukemia mortality Trends among children, adolescents, and young adults in Latin America. *Rev Panam Salud Publica* 2011;29(2):96-102.
- Mejía-Aranguré JM, Fajardo-Gutiérrez A, Bernáldez-Ríos R, Farfán-Canto JM, Ortíz-Fernández A, Martínez-García MD. Incidence trends of acute leukemia among the children of Mexico City: 1982-1991. *Arch Med Res* 1996;27(2):223-7.
- Mejía-Aranguré JM, Bonilla M, Lorenzana R, Juárez-Ocaña S, de Reyes G, Pérez-Saldívar ML, González-Miranda G, Bernáldez-Ríos R, Ortiz-Fernández A, Ortega-Alvarez M, Martínez-García Mdel C, Fajardo-Gutiérrez A. Incidence of leukemias in children from El Salvador and Mexico City between 1996 and 2000: population-based data. *BMC Cancer* 2005;5:33.
- Fajardo-Gutiérrez A, Juárez-Ocaña S, González-Miranda G, Palma-Padilla V, Carreón-Cruz R, Ortega-Alvarez MC, Mejía-Aranguré JM. Incidence of cancer in children residing in ten jurisdictions of the Mexican Republic: importance of the Cancer registry (a population-based study). *BMC Cancer* 2007;7:68.

11. Pérez-Saldivar ML, Fajardo-Gutiérrez A, Bernáldez-Ríos R, Martínez-Avalos A, Medina-Sanson A, Espinosa-Hernández L, Flores-Chapa Jde D, Amador-Sánchez R, Peñaloza-González JG, Alvarez-Rodríguez FJ, Bolea-Murga V, Flores-Lujano J, Rodríguez-Zepeda Mdel C, Rivera-Luna R, Dorantes-Acosta EM, Jiménez-Hernández E, Alvarado-Ibarra M, Velázquez-Aviña MM, Torres-Nava JR, Duarte-Rodríguez DA, Paredes-Aguilera R, Del Campo-Martínez Mde L, Cárdenas-Cardos R, Alamilla-Galicia PH, Bekker-Méndez VC, Ortega-Alvarez MC, Mejía-Arangure JM. Childhood acute leukemias are frequent in Mexico City: descriptive epidemiology. *BMC Cancer* 2011;11:355.
12. Tomizawa D. Recent progress in the treatment of infant acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Int* 2015;57(5):811-9.
13. Daniel-Cravioto A, Gonzalez-Bonilla CR, Mejía-Arangure JM, Perez-Saldivar ML, Fajardo-Gutierrez A, Jimenez-Hernandez E, Hernandez-Serrano M, Bekker-Mendez VC. Genetic rearrangement MLL/AF4 is most frequent in children with acute lymphoblastic leukemias in Mexico City. *Leuk Lymphoma* 2009;50(8):1352-60.
14. Bekker-Méndez VC, Miranda-Peralta E, Núñez-Enríquez JC, Olarte-Carrillo I, Guerra-Castillo FX, Pompa-Mera EN, Ocaña-Mondragón A, Rangel-López A, Bernáldez-Ríos R, Medina-Sanson A, Jiménez-Hernández E, Amador-Sánchez R, Peñaloza-González JG, de Diego Flores-Chapa J, Fajardo-Gutiérrez A, Flores-Lujano J, Rodríguez-Zepeda Mdel C, Dorantes-Acosta EM, Bolea-Murga V, Núñez-Villegas N, Velázquez-Aviña MM, Torres-Nava JR, Reyes-Zepeda NC, González-Bonilla C, Mejía-Aranguré JM. Prevalence of gene rearrangements in Mexican children with acute lymphoblastic leukemia: a population study-report from the Mexican Interinstitutional Group for the identification of the causes of childhood leukemia. *Biomed Res Int* 2014;2014:210560.
15. Pui CH, Mullighan CG, Evans WE, Relling MV. Pediatric acute lymphoblastic leukemia: where are we going and how do we get there? *Blood* 2012;120(6):1165-74.
16. Jiménez-Morales S, Ramírez-Florencio M, Mejía-Aranguré JM, Núñez-Enríquez JC, Bekker-Mendez C, Torres-Escalante JL, Flores-Lujano J, Jiménez-Hernández E, Del Carmen Rodríguez-Zepeda M, Leal YA, González-Montalvo PM, Pantoja-Guillen F, Peñaloza-Gonzalez JG, Gutiérrez-Juárez EI, Núñez-Villegas NN, Pérez-Saldivar ML, Guerra-Castillo FX, Flores-Villegas LV, Ramos-Cervantes MT, Fragoso JM, García-Escalante MG, Del Carmen Pinto-Escalante D, Ramírez-Bello J, Hidalgo-Miranda A. Analysis of Thiopurine S-Methyltransferase Deficient Alleles in Acute Lymphoblastic Leukemia Patients in Mexican Patients. *Arch Med Res* 2016;47(8):615-622.
17. Bekker-Méndez VC, Núñez-Enríquez JC, Torres Escalante JL, Alvarez-Olmos E, González-Montalvo PM, Jiménez-Hernández E, Sansón AM, Leal YA, Ramos-Cervantes MT, Guerra-Castillo FX, Ortiz-Maganda MP, Flores-Lujano J, Pérez-Saldivar ML, Velázquez-Aviña MM, Bolea-Murga V, Torres-Nava JR, Amador-Sanchez R, Solis-Labastida KA, Ramírez-Bello J, Fragoso JM, Mejía-Aranguré JM; MIGICCL. ARI-D5B, CEBPE and PIP4K2A Germline Genetic Polymorphisms and Risk of Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia in Mexican Patients: A MIGICCL Study. *Arch Med Res* 2016;47(8):623-628.
18. Núñez-Enríquez JC, Bárcenas-López DA, Hidalgo-Miranda A, Jiménez-Hernández E, Bekker-Méndez VC, Flores-Lujano J, Solis-Labastida KA, Martínez-Morales GB, Sánchez-Muñoz F, Espinoza-Hernández LE, Velázquez-Aviña MM, Merino-Pasaye LE, García Velázquez AJ, Pérez-Saldivar ML, Mojica-Espinoza R, Ramírez-Bello J, Jiménez-Morales S, Mejía-Aranguré JM; MIGICCL. Gene Expression Profiling of Acute Lymphoblastic Leukemia in Children with Very Early Relapse. *Arch Med Res* 2016;47(8):644-655.
19. Rosales-Rodríguez B, Fernández-Ramírez F, Núñez-Enríquez JC, Velázquez-Wong AC, Medina-Sansón A, Jiménez-Hernández E, Flores-Lujano J, Peñaloza-González JG, Espinosa-Elizondo RM, Pérez-Saldivar ML, Torres-Nava JR, Martín-Trejo JA, Martínez-Morales GB, Bekker-Méndez VC, Mejía-Aranguré JM, Rosas-Vargas H. Copy Number Alterations Associated with Acute Lymphoblastic Leukemia in Mexican Children. A report from The Mexican Inter-Institutional Group for the identification of the causes of childhood leukemia. *Arch Med Res* 2016;47(8):706-711.
20. Balandrán JC, Vadillo E, Dozal D, Reyes-López A, Sandoval-Cabrera A, Laffont-Ortiz MD, Prieto-Chávez JL, Vilchis-Ordoñez A, Quintela-Núñez Del Prado H, Mayani H, Núñez-Enríquez JC, Mejía-Aranguré JM, López-Martínez B, Jiménez-Hernández E, Pelayo R. Analysis of Normal Hematopoietic Stem and Progenitor Cell Contents in Childhood Acute Leukemia Bone Marrow. *Arch Med Res* 2016;47(8):629-643.
21. Mejía-Aranguré J.M. (2016) Model for the Origin of Acute Leukemias in Children: Interaction of Three Factors—Susceptibility, Exposure, and Window of Vulnerability. In: Mejía-Aranguré J. (eds) *Etiology of Acute Leukemias in Children*. Springer, Cham.
22. Ross JA, Spector LG, Robison LL, Olschan AF. Epidemiology of leukemia in children with Down syndrome. *Pediatr Blood Cancer* 2005 Jan;44(1):8-12.
23. Mejía-Aranguré JM, Fajardo-Gutiérrez A, Flores-Aguilar H, Martínez-García MC, Salamanca-Gómez F, Palma-Padilla V, Paredes-Aguilera R, Bernáldez-Ríos R, Ortiz-Fernández A, Martínez-Avalos A, Gorodezky C. Environmental factors contributing to the development of childhood leukemia in children with Down's syndrome. *Leukemia* 2003;17(9):1905-7.
24. Mejía-Aranguré JM, Fajardo-Gutiérrez A, Pérez-Saldivar ML, Gorodezky C, Martínez-Avalos A, Romero-Guzman L, Campo-Martinez MA, Flores-Lujano J, Salamanca-Gomez F, Velasquez-Perez L. Magnetic fields and acute leukemia in children with Down syndrome. *Epidemiology* 2007;18(1):158-61.



25. Flores-Lujano J, Perez-Saldivar ML, Fuentes-Pananá EM, Gorodezky C, Bernaldez-Rios R, Del Campo-Martinez MA, Martinez-Avalos A, Medina-Sanson A, Paredes-Aguilera R, De Diego-Flores Chapa J, Bolea-Murga V, Rodríguez-Zepeda MC, Rivera-Luna R, Palomo-Colli MA, Romero-Guzman L, Perez-Vera P, Alvarado-Ibarra M, Salamanca-Gómez F, Fajardo-Gutierrez A, Mejía-Aranguré JM. Breastfeeding and early infection in the aetiology of childhood leukaemia in Down syndrome. *Br J Cancer* 2009;101(5):860-4.
26. Morales-Sánchez A, Pompa-Mera EN, Fajardo-Gutiérrez A, Alvarez-Rodríguez FJ, Bekker-Méndez VC, Flores-Chapa Jde D, Flores-Lujano J, Jiménez-Hernández E, Peñaloza-González JG, Rodríguez-Zepeda MC, Torres-Nava JR, Velázquez-Aviña MM, Amador-Sánchez R, Alvarado-Ibarra M, Reyes-Zepeda N, Espinosa-Elizondo RM, Pérez-Saldivar ML, Núñez-Enríquez JC, Mejía-Aranguré JM, Fuentes-Pananá EM. EBV, HCMV, HHV6, and HHV7 screening in bone marrow samples from children with acute lymphoblastic leukemia. *Biomed Res Int* 2014;2014:548097.
27. Perez-Saldivar ML, Ortega-Alvarez MC, Fajardo-Gutiérrez A, Bernaldez-Rios R, Del Campo-Martinez Mde L, Medina-Sanson A, Palomo-Colli MA, Paredes-Aguilera R, Martínez-Avalos A, Borja-Aburto VH, Rodríguez-Rivera Mde J, Vargas-García VM, Zarco-Contreras J, Flores-Lujano J, Mejía-Aranguré JM. Father's occupational exposure to carcinogenic agents and childhood acute leukemia: a new method to assess exposure (a case-control study). *BMC Cancer* 2008;8:7.
28. Pérez-Saldivar ML, Fajardo-Gutiérrez A, Sierra-Ramírez JA, Núñez-Villegas N, Pérez-Lorenzana H, Dorantes-Acosta EM, Román-Zepeda PF, Rodríguez-Zepeda MDC, González-Ulivarri JE, López-Santiago N, Martínez-Silva SI, Paredes-Aguilera R, Velázquez-Aviña MM, Flores-Lujano J, Jiménez-Hernández E, Núñez-Enríquez JC, Bekker-Méndez VC, Mejía-Aranguré JM; MIGICCL. Parental Exposure to Workplace Carcinogens and the Risk of Development of Acute Leukemia in Infants. Case-Control Study. *Arch Med Res* 2016;47(8):684-693.
29. Metayer C, Petridou E, Aranguré JM, Roman E, Schüz J, Magnani C, Mora AM, Mueller BA, de Oliveira MS, Dockerty JD, McCauley K, Lightfoot T, Hatzipantelis E, Rudant J, Flores-Lujano J, Kaatsch P, Miligi L, Wesseling C, Doody DR, Moschovi M; MIGICCL Group, Orsi L, Mattioli S, Selvin S, Kang AY, Clavel J. Parental Tobacco Smoking and Acute Myeloid Leukemia: The Childhood Leukemia International Consortium. *Am J Epidemiol* 2016;184(4):261-73.
30. Mejía-Aranguré JM, Núñez-Enríquez JC, Fajardo-Gutiérrez A, Rodríguez-Zepeda MD, Martín-Trejo JA, Duarte-Rodríguez DA, Medina-Sanson A, Flores-Lujano J, Jiménez-Hernández E, Núñez-Villegas NN, Pérez-Saldivar ML, Paredes-Aguilera R, Cárdenas-Cardós R, Flores-Chapa JD, Reyes-Zepeda NC, Flores-Villegas LV, Amador-Sánchez R, Torres-Nava JR, Bolea-Murga V, Espinosa-Elizondo RM, Peñaloza-González JG, Velázquez-Aviña MM, González-Bonilla C, Bekker-Méndez VC, Jiménez-Morales S, Martínez-Morales GB, Vargas HR, Rangel-López A. [Descriptive epidemiology of children with acute myeloid leukemia residing in Mexico City: a report from the Mexican Inter-Institutional Group for Identifying Childhood Leukemia Causes]. *Gac Med Mex* 2016;152(Suppl 2):66-77.

**Marcadores moleculares en LAM: trascendencia en el pronóstico**

David Gómez-Almaguer

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

**Introducción**

La leucemia mieloide aguda (LMA) o leucemia mieloblástica se caracteriza por la proliferación clonal de precursores mieloides con capacidad reducida de diferenciación, resultando en la acumulación de numerosas células inmaduras (blas-

tos) en la médula ósea y en sangre periférica.<sup>1,2</sup> Este trastorno maligno se produce como consecuencia de una serie de modificaciones genéticas en las células precursoras hematopoyéticas. Dichas alteraciones pueden surgir de novo o ser secundarias a la transformación de un desorden subyacente como lo son la mielodisplasia o el síndrome mieloproliferativo.<sup>1</sup>

**Epidemiología**

En México, el 49% de las leucemias agudas corresponde a LMA, con un ligero predominio en mujeres (53%). La mediana de la edad al diagnóstico es de 43 años, siendo menor a lo reportado en la literatura mundial. Dentro de la clasificación morfológica Franco-Americana-Británica, el subtipo más frecuente en nuestro país es la leucemia promielocítica (35.5%), seguido del subtipo M2 (21.69 %).<sup>3</sup>

**Características citogenéticas y moleculares**

La LMA se asocia con anomalías cromosómicas, incluyendo translocaciones, así como la ganancia o pérdida de cromosomas. En ocasiones, la presencia de translocaciones cromosómicas genera la fusión de genes quiméricos que en condiciones normales no se expresan en las células. Las translocaciones de mayor significado en la LMA incluyen la translocación (15;17) (q31;q22) de la LMA-M3 (promielocítica), que produce un gen quimérico (PML/RAR-α) (promyelocytic leukemia/retinoid acid receptor alpha); la translocación (8;21) (q22;q22) de la LMA-M2, que produce el gen quimérico AML1/ETO (acute myelogenous leukemia/eight twenty one); y la translocación (9;11) (q22;q23).<sup>1,2</sup> Además, es frecuente la inversión del cromosoma 16, inv (16), sobre todo en la leucemia mielomonoblástica con eosinofilia (LMA-M4Eo). Las translocaciones

8;21 y 15;17 y la inv (16) se relacionan con un mejor pronóstico, con mayor probabilidad de lograr la remisión y una supervivencia más prolongada o curación definitiva.<sup>1,3,4</sup>

De forma adicional, existen alteraciones de moléculas claves en la regulación de la proliferación y diferenciación celular debido a la aparición de mutaciones puntuales o aberraciones en ciertos genes que

no se detectan en el cariotipo convencional. Dichas modificaciones confieren diferentes pronósticos a los pacientes que las presenten. En el **Cuadro 1** se describen las principales alteraciones cromosómicas

**Cuadro 1.** Alteraciones citogenéticas y moleculares de mayor impacto en LMA (continúa en la siguiente página)

Reordenamientos cromosómicos recurrentes en adultos con LMA en países desarrollados.			
Reordenamiento cromosómico	Frecuencia	Impacto clínico	
t(15;17); PML-RARA	5-13%	Presente en leucemia promielocítica aguda, pronóstico favorable al tratar con trióxido de arsénico y/o ATRA. Su frecuencia disminuye en edad avanzada. Mutaciones concurrentes: FLT3-ITD (35%); FLT3-TKD (15%); WT1 (15%).	
t(8;21); RUNX1-RUNX1T1	1-6%	Su frecuencia disminuye en edad avanzada. Riesgo favorable; la presencia de mutaciones en KIT confiere peor pronóstico. Mutaciones concurrentes: KIT (25%); NRAS (20%); RAD21, SMC1A, SMC3 (20%); ZBTB7A (20%). No se recomienda TCPH alogénica en RC1. Se recomienda monitorizar EMR con la fusión de RUNX1-RUNX1T1 por qRT-PCR en pacientes que alcancen remisión.	
inv(16); CBFβ-MYH11	1-6%	Su frecuencia disminuye en edad avanzada. Riesgo favorable; la presencia de +22 en cariotipo se asocia a mejor supervivencia libre de recaída. Mutaciones concurrentes: NRAS (40%); KIT (35%); FLT3-TKD (20%); KRAS (15%). No se recomienda TCPH alogénico en RC1. Se recomienda monitorizar EMR con la fusión de CBFβ-MYH11 por qRT-PCR.	
t(9;11); MLLT3-KMT2A	1%	Su frecuencia disminuye en edad avanzada y se asocia con neoplasias mieloides relacionadas a tratamiento. Riesgo intermedio; la aberración de MECOM (EVI1) se asocia a pronóstico pobre. Mutaciones concurrentes: NRAS (20%); FLT3-TKF (10%); FLT3-ITD (5%); expresión aberrante de MECOM (EVI1) en 40%.	
t(6;9); DEK-NUP214	1%	Pronóstico desfavorable. Mutaciones concurrentes: FLT3-ITD (70%); el uso de inhibidores de FLT3 debe considerarse en caso de estar mutado.	
inv(3); GATA2, MECOM	1%	Pronóstico muy pobre. Mutaciones concurrentes: NRAS (30%); PTPN11 (20%); SF3B1 (20%).	
Mutaciones genéticas en adultos con LMA en países desarrollados			
Mutación	Frecuencia global (LMA-CN)	Mecanismo	Impacto clínico
NPM1	25-30% (30-45%)	Componente nuclear	Grupo más amplio de LMA. Mutaciones asociadas: DNMT3A (50%); FLT3-ITD (40%). Pronóstico favorable en pacientes sin mutaciones en FLT3-ITD y no se recomienda trasplante alogénico en RC1. Los pacientes <60 años con esta mutación se benefician de quimioterapia intensiva convencional. Se recomienda la monitorización de EMR con niveles de NPM1 para predecir supervivencia.

**Cuadro 1.** Alteraciones citogenéticas y moleculares de mayor impacto en LMA (continuación)

Mutaciones genéticas en adultos con LMA en países desarrollados			
Mutación	Frecuencia global (LMA-CN)	Mecanismo	Impacto clínico
DNMT3A	15-30% (34%)	Metilación del ADN de novo	Mayor frecuencia en adultos mayores. Mal pronóstico en pacientes con mutación DNMT3A, NPM1 y FLT3-ITD. Los niveles de DNMT3A no son predictivos del pronóstico y no se recomienda su medición.
FLT3-ITD	20% (28-34%)	Receptor de tirosina quinasa, ligando para Flt3	Su frecuencia disminuye en edades avanzadas. Se asocia a mutaciones en NPM1, t(15;17) y t(6;9). El pronóstico en pacientes con NPM1 mutado es favorable, y desfavorable cuando la proporción alélica de ITD es alta. Este último grupo de pacientes se beneficia de TCPH alogénico. Útil el uso de TKIs contra FLT3. La midostaurina combinada con quimioterapia intensiva promueve la supervivencia en adultos jóvenes.
FLT3-TKD	7-8% (11-14%)	Receptor de tirosina quinasa, ligando para Flt3	Asociado con inv(16); t(15;17) y mutaciones en NPM1. El pronóstico no está bien definido. El uso de midostaurina en combinación con quimioterapia intensiva promueve la supervivencia en adultos jóvenes.
CEBPA (mutación de ambos alelos)	1-5% (10-18%)	Factor de transcripción hematopoyético	Su frecuencia disminuye con la edad avanzada. Se asocia a mutaciones en GATA2, NRAS y WT1. Su pronóstico es más favorable. El trasplante alogénico o autólogo disminuye la supervivencia libre de recaída, beneficio en la supervivencia global.
ASXL1	5-18% (5-16%)	Regulación epigenética al interactuar con PRC2	Es más frecuente en adultos de mayor edad y en hombres. Pronóstico poco favorable; bajas tasas de remisión. Mutaciones asociadas: RUNX1 e IDH2. Se asocia a LMA secundaria a mielodisplasia.
N-RAS	15% (25%)	Proteína G asociada a receptor de tirosina quinasa	Se asocia a mutaciones de NPM1 y CEBPA. Pronóstico favorable.
KIT	<5% (20-30%)	Receptor tirosina quinasa para factores de células madre	Pronóstico desfavorable, útil el uso de TKIs (dasatinib).
RUNX1	5-20% (5-13%)	Factor de transcripción hematopoyético	Su aparición incrementa con la edad. Se asocia a LMA secundaria a mielodisplasia y al género masculino. Se asocia a resistencia a la terapia de inducción y a menor supervivencia.
TP53	5-20% (5-20%)	Gen supresor tumoral	Es más frecuente en edad avanzada. Su pronóstico es muy pobre. Se asocia con cariotipos complejos, monosomías, deleción del 5q y 7q, lo que disminuye aún más el pronóstico.

ASXL1, Additional sex comb like 1; ATRA, tretinoína; CBF, core-binding factor; CEBPA, CCAAT/enhancer-binding protein alpha; DEK, DEK Proto-Oncogene; DNMT3A, DNA methyl-transferase 3A; EMR, enfermedad mínima residual; FLT3-ITD, Fms-related tyrosine kinase 3-internal tandem duplications; FLT3-TKD, Fms-related tyrosine kinase 3-tyrosine kinase domain; IDH1/IDH2, Isocitrate dehydrogenase 1/Isocitrate dehydrogenase 2; KMT2A, Lysine Methyltransferase 2A; LMA, leucemia mieloide aguda; LMA-CN, pacientes con LMA y citogenética normal; MECOM, MDS1 and EVI1 complex locus protein; MLLT3, myeloid/lymphoid or mixed-lineage leukemia translocated to 3; MYH-11, myosin heavy chain 11; NPM1, nucleophosmin 1; NUP214, Nucleoporin 214; PML-RARA, promyelocytic leukemia/retinoic acid receptor alpha; PRC2, polycomb repressive complex 2; RC1, primera remisión completa; RUNX1, Runt-related transcription factor 1; RUNX1T1, RUNX1 Translocation Partner 1; TCPH, trasplante de células progenitoras; TET2, tet methylcytosine dioxygenase 2; TKIs, inhibidores de tirosina quinasa; TP53, tumour protein p53.

**Cuadro 2.** Procedimientos y/o estudios para pacientes con LMA

Estudios para establecer el diagnóstico	Biometría hemática completa y conteo diferencial
	Aspirado de médula ósea
	Biopsia de médula ósea
Análisis genético	Inmunofenotipificación
	Citogenética
	Cribado de mutaciones genéticas que incluyan NPM1, CEBPA, RUNX1, FLT3, TP53, ASXL1
Estudios adicionales al diagnóstico	Cribado de reordenamientos cromosómicos que incluyan genes como PML-RARA, CBF-MYH11, RUNX1-RUNX1T1, BCR-ABL1
	Antecedentes médicos y demográficos
	Antecedentes familiares
	Antecedentes de sangrado
	Estado funcional (ECOG)
	Análisis de comorbilidades
	Pruebas bioquímicas, Pruebas de coagulación y análisis de orina
	Prueba sérica de embarazo
	Pruebas para hepatitis A, B, C y VIH-1
	Radiografía de tórax, Electrocardiograma y Ecocardiograma
Punción lumbar	
Valorar la posible criopreservación celular	

y moleculares de acuerdo con la European Leukemia Net, incluyendo riesgo, frecuencia e impacto clínico.<sup>4-6</sup>

### Estudios iniciales

El diagnóstico de LMA requiere de la presencia de 20% o más blastos de origen mieloide en sangre periférica o en médula ósea. En el **Cuadro 2** se enlistan los estudios recomendados al momento del diagnóstico en pacientes con LMA en países desarrollados.<sup>4</sup>

Actualmente, el análisis citogenético se ha convertido en un componente fundamental en la evaluación inicial del paciente con LMA, ya que la presencia de alteraciones específicas determinan el pronóstico y tratamiento de la enfermedad.<sup>6</sup> Alrededor del 45% de los pacientes con LMA tienen cariotipos normales, en cuyo caso la presencia de ciertas mutaciones determinan el riesgo de recaída y supervivencia.

### Tratamiento

Los pacientes de edad avanzada, con ECOG disminuido y comorbilidades importantes presentan alta mortalidad relacionada al tratamiento. Estos pacientes deben recibir esquemas de baja intensidad como citarabina a dosis bajas o el uso de agentes hipometilantes, además del uso de medidas de soporte, o la participación en estudios clínicos experimentales.<sup>2,4</sup> Los pacientes con alto riesgo citogenético o molecular deben ser rápidamente considerados para ensayos clínicos o trasplante alogénico de células hematopoyéticas. Con la administración de 3 días de antraciclinas y 7 de citarabina (esquema "7+3") durante la inducción es posible alcanzar remisiones completas en 60 a 80% de los adultos jóvenes y 40 a 60% en edades más avanzadas.<sup>2</sup> La dosis recomendada de citarabina es de 100 a 200 mg/m<sup>2</sup> y la dosis de daunorrubicina no debe ser menor a 60 mg/m<sup>2</sup>. El uso de citarabina a dosis altas (> 1000 mg/m<sup>2</sup>) no se recomienda durante la

inducción, ya que no se ha encontrado evidencia de algún grupo de pacientes que se beneficie de ello y el riesgo de toxicidad es mayor.<sup>4</sup> La adición de un tercer agente al esquema de inducción como los inhibidores de FLT3 (midostaurina) en pacientes con esta mutación mejora la supervivencia libre de evento y la supervivencia global. La midostaurina ya ha sido aprobada por la FDA para el tratamiento de pacientes de reciente diagnóstico con mutaciones de FLT3.<sup>2,4</sup> Recientemente se ha revalorado y aprobado el uso de gemtuzumab ozogamicina, un anticuerpo monoclonal anti-CD33 unido a un agente citotóxico, reduce las recaídas y mejora la supervivencia global en pacientes con LMA que expresan CD33+ al combinarse con el esquema de inducción "7+3".<sup>1,2,4</sup> El uso de otros fármacos como la cladribina o el sorafenib han mostrado mejoría en la supervivencia en pacientes con LMA de novo al utilizarse junto con el "7+3".<sup>4</sup>



La LMA es actualmente la indicación más frecuente para trasplante alogénico en el mundo. El trasplante se recomienda generalmente cuando la incidencia estimada de recaída supera el 35-40%. En pacientes con riesgo desfavorable, el trasplante debe ser realizado tan pronto se alcance remisión completa y es la única opción curativa en pacientes con enfermedad refractaria.<sup>7</sup> En los pacientes con perfil genético favorable, el trasplante no es prioridad para la consolidación.<sup>4</sup>

### Conclusión

Queda claro que conocer el perfil de la enfermedad en detalle es muy importante para el futuro del paciente, no solo la citogenética es útil, en el futuro es altamente probable que el perfil molecular de mutaciones permita un uso racional del tratamiento con personalización del mismo. En el **Cuadro 2** queda claro lo complejo que en un mundo ideal se deben estudiar los pacientes. El reto en los países con recursos económicos limitados implica seleccionar adecuadamente un plan diagnóstico y terapéutico útil y real que permita, dentro de lo posible, la mayor efectividad al menor costo posible.

### REFERENCIAS

1. Jaime Pérez JC, Gómez Almaguer D. Hematología. Leucemia mieloblástica aguda. En La sangre y sus enfermedades. Cuarta edición. México: McGraw-Hill Interamericana Editores; 2015.
  2. Döhner H, Weisdorf DJ, Bloomfield CD. Acute Myeloid Leukemia. N Engl J Med. 2015;373(12):1136-52.
  3. Gómez-Almaguer D, Marcos-Ramírez ER, Montaña-Figueroa EH, Ruiz-Argüelles GJ, Best-Aguilera CR, López-Sánchez MD. Acute Leukemia Characteristics are Different Around the World: the Mexican Perspective. Clin Lymphoma Myeloma Leuk. 2017;17(1):46-51.
  4. Döhner H, Estey E, Grimwade D, Amadori S, Appelbaum FR, Büchner T, et al. Diagnosis and management of AML in adults: 2017 ELN recommendations from an international expert panel. Blood 2017; 129(4):424-447
  5. Bullinger L, Döhner K, Döhner H. Genomics of Acute Myeloid Leukemia Diagnosis and Pathways. J Clin Oncol. 2017; 35(9):934-946
  6. Medinger, M. and Passweg JR. Acute myeloid leukaemia genomics. Br J Haematol. 2017; 179(4):530-542
  7. Flores-Jiménez JA, Zambrano-Velarde MÁ, Vega-Cortés D, Tovar-Rojas KG, Gutiérrez-Aguirre CH, Gómez-Almaguer D. Papel del trasplante de células progenitoras hematopoyéticas en la leucemia mieloide aguda. Rev Hematol Mex 2017; 18 (4)
- un proceso normal en el humano y la anemia ¿también? La anemia y otras citopenias inexplicables del anciano han llevado a investigar la hematopoyesis en la senectud con técnicas variadas y sofisticadas que incluyen biología molecular y usando como modelo los síndromes mielodisplásicos (SMD).<sup>4,5</sup> Estos estudios han identificado numerosos cambios que incluyen la disminución en la producción de eritrocitos y linfocitos, así como incremento en la producción de células mieloides. Los cambios en el potencial hematopoyético (eritroide/ linfoide a mieloide) están asociados con alteraciones de la médula ósea como disminución en la abundancia celular, concentraciones alteradas de citocinas y modificaciones del microambiente inductivo hematopoyético (MIH).<sup>4,6</sup> Interesante es el hallazgo que las células tronco hematopoyéticas (CTH) están aumentadas en número, al parecer como mecanismo compensatorio a la baja cantidad de células en médula ósea. También se ha encontrado que el envejecimiento se asocia con cambios en la concentración de citocinas en médula ósea, en la composición de los elementos constitutivos del MIH y quizá el concepto más importante la identificación de CTH envejecidas.<sup>4,5</sup> Uno de los fenómenos moleculares más conocidos asociados con la disminución de la hematopoyesis es el desgaste del telómero en las CTH senescentes como sucede también en los SMD. Interesante, estos cambios son cualitativamente semejantes a los que ocurren en los SMD con la diferencia que en la hematopoyesis senescente los cambios no se reflejan con el mismo grado de citopenia que en los SMD.<sup>4,5</sup> Los criterios actuales de la OMS para el diagnóstico de los SMD incluyen: presencia de una o más citopenias o cambios displásicos en >10 % en una o más líneas

### Citopenia(s) de significado indeterminado

*Joseph Xavier López-Karpovitch*  
Hospital Ángeles del Pedregal,  
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán,  
Ciudad de México.

Es del conocimiento de los hematólogos que la anemia se asocia con la senescencia y se considera relevante cuando esta tiene traducción clínica. La Organización Mundial de la Salud (OMS) establece que las cifras de hemoglobina menores de 13 g/dL en hombres y 12 g/dL mujeres definen anemia.<sup>1</sup> Estos valores de corte deben tomarse con reserva ya que la cifra de hemoglobina cambia de acuerdo a la altitud.<sup>2</sup> Un estudio epidemiológico estadounidense practicado en población abierta reveló que la frecuencia de anemia en hombres y mujeres > 65 años fue de 11% y 10.2%, respectivamente y la frecuencia de anemia alcanzó 20% en personas > 85 años.<sup>3</sup> Lo destacable del estudio fue que, después de practicar pruebas de laboratorio básicas, en el 34% de la población no se logró identificar la causa de la anemia.<sup>3</sup> Se acepta que el envejecimiento es

hematológicas, mieloblastos entre 5% a 19% y anomalías cromosómicas recurrentes asociadas a SMD. Por aquellos adultos mayores sanos, sin citopenias, que presentan displasia y por los individuos con citopenias inexplicables, con o sin mutaciones clonales, y que no cumplen con criterios diagnósticos de SMD, se han acuñado los siguientes acrónimos en inglés: *idiopathic dysplasia of undetermined significance* (IDUS; displasia idiopática de significado indeterminado), *idiopathic cytopenias of undetermined significance* (ICUS; citopenias idiopáticas de significado indeterminado), *clonal hematopoiesis of indeterminate potential* (CHIP; hematopoyesis clonal de potencial indeterminado) o *age-related clonal hematopoiesis* (ARCH; hematopoyesis clonal relacionada a la edad) y *clonal cytopenias of undetermined significance* (CCUS; citopenias clonales de significado indeterminado).<sup>4</sup>

**IDUS.** Personas sanas > 65 años con displasia < 10% en médula ósea, sin citopenias y anomalías citogenéticas.

**ICUS.** Individuos con citopenia que permanece inexplicable a pesar de evaluación exhaustiva incluyendo examen de médula ósea. Por definición no tienen anomalías citogenéticas o por que los estudios de clonalidad no se practicaron. La evolución en estas personas es variable; en algunas las citopenias desaparecen y otros individuos progresan a SMD.

**CHIP y ARCH.** No es requisito las citopenias. La displasia puede estar presente y de ser así < 10%. La mutación clonal es indispensable pero sin cumplir criterios de la OMS. Esta categoría es frecuente en ancianos. La probabilidad estadística de transformación a SMD o LMA es de 0.5% a 1% por año y es motivo de investigación la alta mortalidad asociada con enfermedad cardiovascular.

**CCUS.** Se requiere tanto las citope-

nias como las mutaciones clonales en uno o varios genes asociados con SMD y LMA. La presencia o ausencia de displasia es al parecer irrelevante. Esta categoría puede ser considerada un subtipo de CHIP con mayor riesgo de progresión a neoplasia maligna hematológica.

Estos acrónimos permiten asignar a los individuos con citopenias, displasia y mutaciones clonales su riesgo de transformación a SMD y LMA y lo más importante si requieren o no tratamiento. Quizá algunos pacientes con diagnóstico de SMD de riesgo muy bajo o bajo que responden a inmunosupresión corresponden a casos con ICUS. Los casos con una mutación, con citopenia mínima o sin citopenia y con mutaciones en TET2 y DNMT3A favorecen el diagnóstico de CHIP mientras que aquellos con múltiples mutaciones, citopenias en particular progresivas y con mutaciones en U2AF1 y TP53 se inclinan a SMD. El resultado negativo en un panel mutacional bien diseñado no excluye el diagnóstico de SMD pero lo hace remoto.<sup>4</sup> En los individuos con IDUS e ICUS se recomienda vigilancia anual y semestral en los casos con CHIP y CCUS.

Los paneles genómicos han permitido identificar múltiples mutaciones y estudios en población abierta informan que en alrededor del 10% de las personas >70 años se han encontrado mutaciones.<sup>7,8</sup> Esto sugiere que la senectud se asocia no solo con citopenias y displasia también con mutaciones clonales. El envejecimiento es un proceso biológico normal y en el presente escrito se ha puesto especial cuidado en evitar etiquetar a IDUS, ICUS, CHIP o ARCH y CCUS como procesos mórbidos. Se requieren de manera pronta estudios de la evolución natural de individuos con estos acrónimos para esclarecer si estos son enfermedades o bien procesos biológicos normales. La

esperanza de vida en México en 1930 era de 34 años y en 2010 de 75 años (INEGI). Este incremento en la longevidad es multifactorial y está dado por avances en el conocimiento que inciden en diagnósticos precisos y en particular en intervenciones terapéuticas oportunas, así como en las medidas preventivas.

## REFERENCIAS

1. Beutler E, Waalen J. The definition of anemia: what is the lower limit of normal of the blood hemoglobin concentration? *Blood* 2006;107:1747-1750.
2. Ruíz-Argüelles GJ, Sánchez-Medal L, Loria A, et al. Red cell indices in normal adults residing at altitudes from sea level to 2670 meters.
3. Guralnik JM, Eisenstaedt RS, Ferruci L, et al. Prevalence of anemia in persons 65 years and older in the United States: evidence for a high rate of unexplained anemia. *Blood* 2004;104:2263-2268.
4. Steensma DP. New challenges in evaluating anemia in older persons in the era of molecular testing. *Hematology* 2016:67-73.
5. Chung SS, Park CY. Aging, hematopoiesis, and the myelodysplastic syndromes. *Hematology* 2017:73-78.
6. Flores-Figueroa E, Arana-Trejo RM, Gutiérrez-Espindola G, et al. Mesenchymal stem cells in myelodysplastic syndromes. Phenotypic and cytogenetic characterization. *Leuk Res* 2005;29:215-224.
7. Jaiswal S, Fontanillas P, Flannick J, et al. Age-related clonal hematopoiesis associated with adverse outcomes. *N Engl J Med* 2014;371:2488-2498.
8. Genovese G, Köhler AK, Rose SA et al. Clonal hematopoiesis and cancer risk in blood derived DNA sequence. *N Engl J Med* 2014;371:2477-2487.

### Seguridad transfusional: ¿cuál es el reto para garantizarla?

Sergio Arturo Sánchez-Guerrero  
 Banco de Sangre, Instituto Nacional de Cancerología, Ciudad de México.

Si bien la seguridad de la sangre se ha incrementado de manera significativa e inobjetable en los últimos años a nivel nacional y mundial, el tan preciado y anhelado “riesgo cero” se ha convertido en una quimera debido, principalmente, a las denominadas enfermedades emergentes pero, también, a los inevitables períodos de ventana atribuibles a las pruebas empleadas para la detección de agentes infecciosos transmisibles por la vía transfusional.<sup>1</sup>

Con el advenimiento de la tecnología para la inactivación de patógenos en los productos sanguíneos se ha dado un paso adicional para mejorar dicha seguridad. Sin embargo, existe la limitante de los costos y la disponibilidad de dicha tecnología, además de que no se ha podido emplear debidamente para inactivar los concentrados de eritrocitos, aún.<sup>2</sup>

En México ha habido dos estudios que han intentado estimar el riesgo residual de la sangre transfundida

en nuestro país.<sup>3,4</sup> En ambos, la conclusión es que la seguridad transfusional en México es unas diez veces menor que en los países industrializados. Por lo tanto, surge la siguiente pregunta:

¿Qué debemos hacer para incrementar la seguridad de la sangre y del acto transfusional en nuestro país? Como consecuencia de esta pregunta, ¿cuáles serían los principales retos a vencer?

En primer lugar, debemos reconocer que México es el país de la OCDE que destina la menor proporción del PIB a la salud, tal y como se muestra en la **Figura 1**.

En segundo lugar, no existe un Programa Nacional de Donación Altruista de Sangre que se esté llevando a cabo, lo que provoca que nuestro país sea el último dentro de toda la región panamericana en cuanto a la proporción de donantes altruistas de sangre (**Figura 2**).

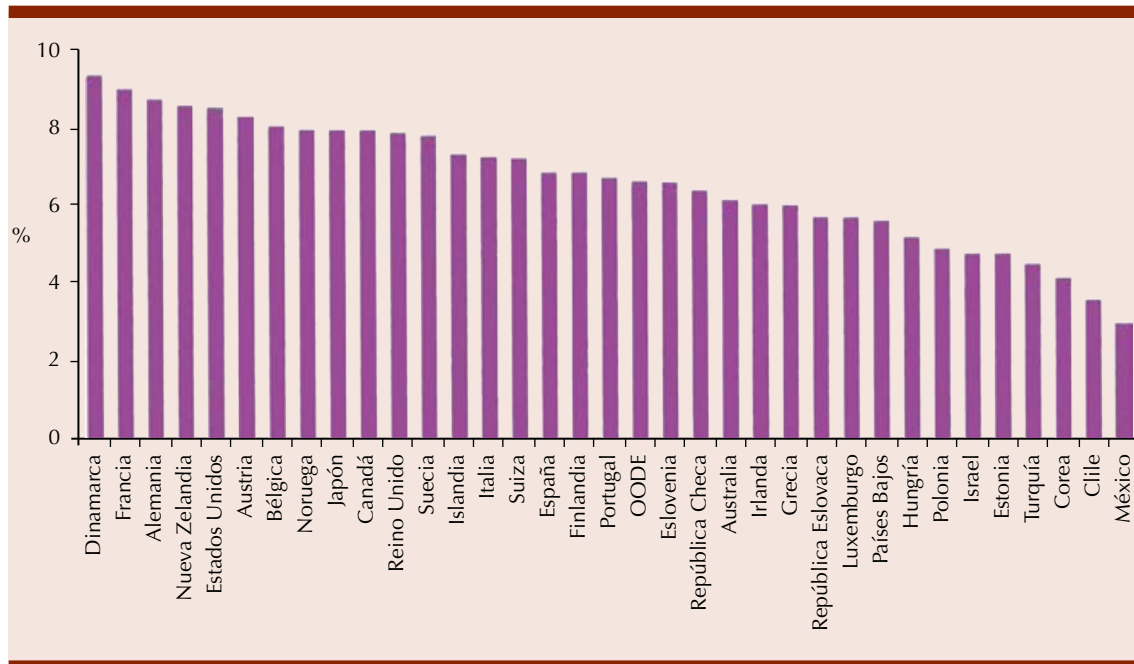
En tercer lugar, de acuerdo con los datos publicados por la OPS

durante el año 2013, el 1.5% de 1’363,330 unidades captadas a nivel nacional no fueron sometidas al escrutinio que exige la NOM-253-SSA1-2012 para identificar la presencia de un germen infeccioso capaz de ser transmitido por la vía transfusional.<sup>5</sup> Es, decir, un total de 20,450 unidades donadas no se sometieron completamente al escrutinio de agentes infecciosos.

En cuarto lugar, 13% de los 488 bancos que existen en el país no participaron en el programa externo del control de la calidad que realiza anualmente el Centro Nacional de la Transfusión Sanguínea (CNTS), esto es, un total de 64 bancos de sangre (**Figura 3**).

Ya en el Programa de acción específico: seguridad de la sangre y de las células troncales, elaborado por el CNTS se enumeraban los siguientes objetivos para el sexenio 2013-18:<sup>6</sup>

1. La institución del sistema de donación voluntaria, altruista y de repetición.



**Figura 1.** Gasto público en salud como porcentaje del PIB para los países de OCDE, 2011.

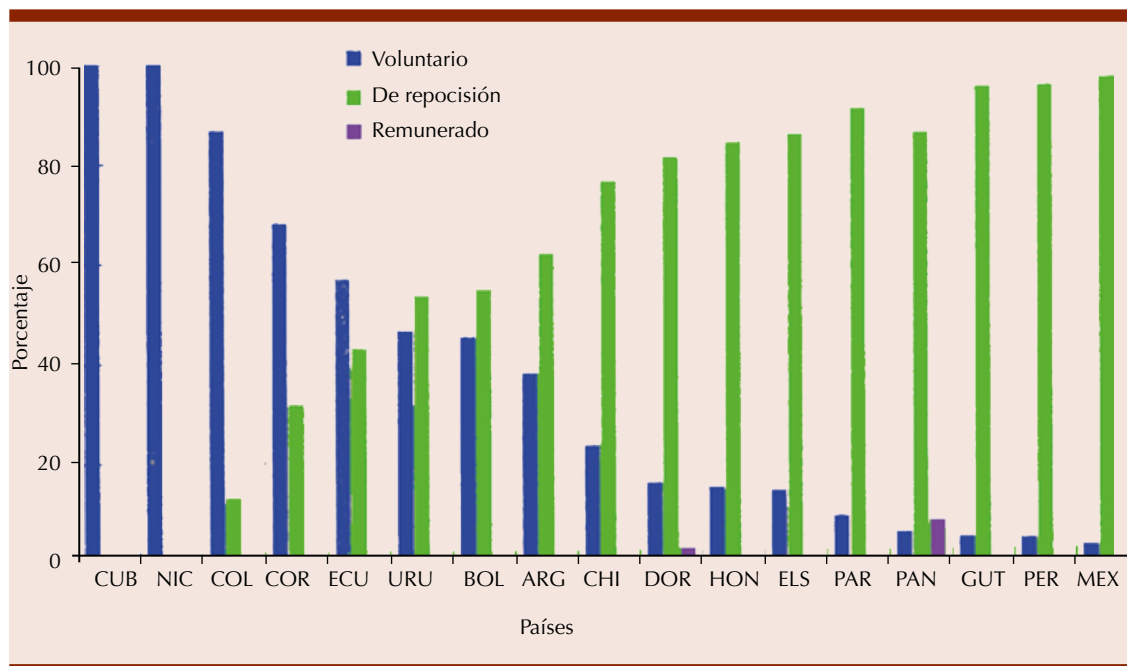


Figura 2. Porcentaje de colecta de sangre de mayor a menor por donaciones voluntarias, Latinoamérica 2013.

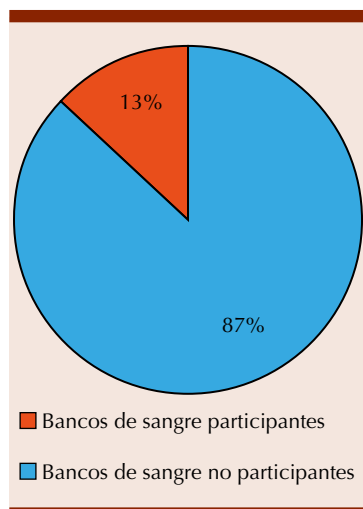


Figura 3. Porcentaje de participación en la evaluación de control de calidad externo en serología lote 051/2017-1.

2. Impulsar la regionalización de los servicios de sangre del Sistema Nacional de Salud.
3. La creación y operación de un sistema de biovigilancia.

En este mismo Programa de acción específico: seguridad de la sangre y de las células troncales, se establecían las siguientes metas (no cumplidas):

1. Que, al menos, un 20% de las unidades de sangre captadas a nivel nacional provenga de donantes voluntarios, no remunerados.
2. Que el 100% de los servicios de sangre estén regionalizados.
3. Que el 100% de las unidades de sangre captadas por el Sistema Nacional de Salud sean tamizadas para el VIH, VHB, VHC, sífilis y enfermedad de Chagas.
4. Que el 100% de los servicios de sangre que realizan pruebas de serología infecciosa y de inmunohematología participen en las evaluaciones externas del desempeño.

Ahora bien, en cuanto al aspecto institucional, cada banco de sangre deberá contar con su

Comité transfusional que avale las políticas y lineamientos sobre las cuales se apoye el propio banco de sangre para su adecuada operación, entre otras cosas: las guías transfusionales, sistemas de gestión de la calidad, auditorías transfusionales y programas de capacitación al personal que ahí labora para que la cadena transfusional se fortalezca de manera constante.

En conclusión, no me queda la menor duda que, para incrementar la seguridad transfusional, el principal reto para garantizarla será la voluntad política de nuestras autoridades sanitarias para cumplir eficazmente con su tarea. Una vez que veamos que esto se cumple cabalmente por quienes deberían liderarnos, estaremos en la posibilidad de seguir su ejemplo y encomienda aun sin la figura de un ente encargado de realizar la verificación sanitaria (quien tampoco realiza la labor que debería).

## REFERENCIAS

1. Stramer SL. (editor). Blood safety in the new millenium. American Association of Blood Banks. Bethesda, 2001.
2. Rico S, Stassinopoulos A, Prowse CV. Inactivación de patógenos de hemocomponentes. En: Medicina transfusional. Alfredo Radillo (editor). Editorial Prado. Ciudad de México. Tercera edición. 2017:727-54.
3. Vázquez-Flores JA, Valiente-Banuet L, Marín y López RA y Sánchez-Guerrero SA. Safety of the blood supply in Mexico from 1999 to 2003. Rev Invest Clín 2006;58:101-8.
4. Rojo-Medina J. Blood safety in the XXI Century. Transfusion-transmitted infectious diseases. International and Mexican view. Gac Med Méx 2014;150:78-83.
5. OPS/OMS. Suministro de sangre para transfusiones en los países de Latinoamérica y del Caribe (2012 y 2013).
6. Comisión coordinadora de Institutos nacionales de salud y Hospitales de alta especialidad. Programa de acción específico: seguridad de la sangre y de las células troncales. 2013-18.

### La respuesta inmune en mieloma múltiple

Jorge Vela-Ojeda, Miriam A García-Ruiz Esparza

Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional La Raza, Ciudad de México.

El mieloma múltiple (MM) es una enfermedad que hasta el momento se considera incurable, sin embargo, en los últimos 15 años hemos sido testigos de avances importantes en la biología y tratamiento de esta enfermedad. Sin duda alguna, el conocimiento de la inmunología del cáncer y en particular de MM, ha permitido el advenimiento de nuevos tratamientos basados en la manipulación del sistema inmune, lo que ha dado lugar a mejorar la supervivencia en estos enfermos.

El MM se caracteriza por la presencia de defectos cualitativos y cuantitativos de la respuesta inmune, tanto humoral como celular, lo cual predispone a que los pacientes tengan mayor frecuencia de infecciones y respuesta antitumoral defectuosa.

### Respuesta inmune humoral y linfocitos B

La proteína M secretada por las células del mieloma no solamente puede ocasionar daño en órganos blanco como riñones y hueso, sino también es causa de producción disminuida de las inmunoglobulinas secretadas por las células plasmáticas normales, lo que se traduce en hipogammaglobulinemia policlonal adquirida, que explica en parte la predisposición a padecer infecciones.<sup>1</sup> Esta inmunodeficiencia humoral está presente en 80% de los pacientes al inicio de la enfermedad. Adicionalmente se han reportado alteraciones funcionales en las vías de activación del complemento en algunos pacientes con MM.

### Respuesta inmune celular

#### Linfocitos T en mieloma múltiple

La destrucción de las células tumorales se lleva a cabo por medio de la activación de las células T efectoras, lo cual requiere de dos señales principales: a) la señal inicial la genera el receptor de células T (TCR) al reconocer péptidos antigénicos presentados en el complejo mayor de histocompatibilidad, localizado en las células presentadoras de antígeno (células dendríticas DC); b) la segunda señal la generan las moléculas coestimuladoras, y de ella depende una correcta activación funcional, y más aún, la maduración de las DC.<sup>2</sup> Los pacientes con MM tienen alteraciones en estas dos señales como por ejemplo inversión del índice CD4/CD8 debido a reducción en el número

absoluto y porcentaje de linfocitos CD4+, en particular la variedad de linfocitos vírgenes (naive) CD4+/CD45RA+ y los linfocitos T de memoria (CD4+CD45RO+), lo que es más pronunciado en pacientes con enfermedad avanzada. Se ha demostrado que los pacientes con cifras de linfocitos CD4+ menores a  $700 \times 10^6/L$ , tienen menor supervivencia y mayor probabilidad de recaída.

Por otro lado, también se ha detectado inversión del índice Th1/th2 de linfocitos CD4+ explicada por predominio de la actividad Th2. Así mismo, la secreción de TGF- $\beta$  e IL-6 por parte de la célula de MM, induce la diferenciación de linfocitos Th17 que secretan IL-17, responsable en parte de la proliferación de células de MM y de la génesis del daño óseo en esta enfermedad.

Recientemente el Grupo Español de MM ha demostrado que los pacientes con MM que sobreviven más de 10 años (LTS) tienen aumento en el número de linfocitos T CD8+ tanto en sangre periférica como en médula ósea.<sup>3</sup>

Interesantemente, se ha demostrado al menos en las etapas iniciales de la enfermedad, que en médula ósea existen linfocitos que rodean a las células tumorales (TILs) y que poseen gran capacidad de proliferación y citotoxicidad, por lo que se pueden aislar, purificar, e infundir a los pacientes, sobre todo después de un trasplante de progenitores hematopoyéticos.

#### Células NK en mieloma múltiple

Las células natural killer (NK) son indispensables para la erradicación de enfermedades virales y oncológicas. Por medio de citometría de flujo se pueden distinguir por su fenotipo CD3-CD16+CD56+. Se dividen en dos grandes subtipos: a) NK CD56<sup>bright</sup> (CD16<sup>dim</sup>) que constituye 10% del total de células NK



en sangre periférica (predominan en los tejidos linfoides secundarios), y *b*) CD56<sup>dim</sup> (CD16<sup>bright</sup>), que conforman 90 % de células NK. Al primer subtipo lo caracteriza su gran capacidad de producir interleucinas con propiedades antivirales y antitumorales, como interferón gamma y la segunda variedad de células NK CD16+, por definición posee el receptor III Fcγ (FcγRIII) de inmunoglobulinas (IgG1 e IgG3), lo cual le confiere una capacidad antitumoral importante por medio de la citotoxicidad celular mediada por anticuerpo (ADCC). Esta propiedad ha sido explotada hoy en día, pues la mayoría de los anticuerpos monoclonales, sobre todo elotuzumab y daratumumab, actúan estimulando a esta variante celular para la destrucción tumoral. La función citolítica de estas células es regulada por la expresión de receptores de superficie que pueden inhibir o aumentar la citotoxicidad. Los receptores activadores (receptores naturales de citotoxicidad) incluyen NKp30, NKp44, NKp46 y NKG2D, así como correceptores como 2B4.<sup>4</sup> En pacientes con MM de reciente diagnóstico, muchos autores han informado que las células NK están disminuidas en número, fenotipo y función,<sup>5</sup> y en pacientes con LTS se encuentran aumentadas en sangre periférica.<sup>3</sup> Algunos investigadores han demostrado disminución en la expresión de los receptores NKp30, NKG2D, y 2B4 en las células NK de la médula ósea de pacientes con MM. Por otro lado, se ha reportado que las células NK de pacientes con MM expresan PD-1 y las células de MM expresan su ligando PDL-1, ambas moléculas inhiben la respuesta inmune mediada por linfocitos T y NK y actualmente, la inhibición de estas dos moléculas forma la base del tratamiento en pacientes con melanoma y también recientemente en MM y muchas otras neoplasias.

Existen varios mecanismos que explican la disminución en número y función de células NK en MM: *a*) supresión de su función mediada por TGF-β secretado por las células de MM y células T reguladoras (Treg), induciendo supresión de la secreción de IFN-γ y de ADCC en las células NK CD16+, *b*) La IL-6 e IL-10 secretadas por la célula de MM contribuyen a la disfunción de estas células, *c*) la proteína M en exceso, inhibe la función de células NK, *d*) las células de MM expresan en su superficie al receptor de IL-15 (citocina indispensable para el desarrollo, proliferación, y citotoxicidad de células NK) y al capturar a esta interleucina en su superficie, disminuyen sus niveles séricos, *e*) aumento de receptores inhibidores (KIR) en fases avanzadas de la enfermedad, *f*) mutación o baja expresión de Fas en células de MM, inhibiendo la apoptosis por FasL expresado en células NK, *g*) disminución de expresión de receptores activadores DNAM-1, NKG2D, CD16 y 2B4 en células NK.<sup>6</sup>

La talidomida y sus análogos (IMiDS), en especial lenalidomida y pomalidomida aumentan el número y función de las células NK.

#### *Células NKT en mieloma múltiple*

Estas células fueron descritas en el ratón en 1987 como timocitos que expresan un repertorio restringido en su TCR en combinación con marcadores de células NK (NK1.1). En el humano se pueden marcar por citometría de flujo mediante anticuerpos dirigidos a las cadenas α y β del TCR invariante (Vα24 Vβ11). En lugar de reconocer un péptido presentado en el MHC de las células dendríticas, como lo hacen los linfocitos T convencionales, interactúan con glicolípidos presentados en una molécula parecida a MHC1 llamada CD1d. El glicolípidio más estudiado para inducir la activación

de estas células es la alfa-galactosilceramida.

Las células NKT constituyen 0.02-0.2% del total de linfocitos T en la circulación periférica. Bajo la influencia de distintos estímulos son capaces de producir tanto citocinas de tipo Th1 (IFN-γ, IL-2) como Th2 (IL-4, IL-10, IL-13).<sup>7</sup>

Se ha demostrado que la cantidad y función de las células NKT están disminuidas en algunas enfermedades autoinmunes y en pacientes trasplantados y alérgicos. Asimismo, se ha informado disminución de estas células en la sangre periférica de pacientes con cánceres hematológicos y no hematológicos. En los pacientes con MM en recaída o progresión –y no así en pacientes con gammopatía monoclonal de significado incierto ni en MM en estadio I–, las células NKT son deficientes en la producción de IFN-γ inducida por alfa-galactosilceramida, lo cual indica una clara relación entre la pérdida en sus funciones y la progresión clínica de la enfermedad.

#### *Células dendríticas en mieloma múltiple*

La generación de una respuesta inmune antitumoral eficaz requiere de la captura eficiente y presentación del antígeno tumoral por parte de las células presentadoras de antígeno, de las cuales las más eficientes son las DC (células profesionales presentadoras de antígenos). Las DC tienen la capacidad de activar a las células T citotóxicas. En la sangre periférica del humano es posible distinguir dos tipos principales de DC por medio de la citometría de flujo: *a*) DC tipo 1, mieloides o monocitoides, que son Lin-HLA-DR+CD11c+, y *b*) DC tipo 2 o plasmocitoides (Lin-HLA-DR+CD123+). Las DC1 estimulan la producción de citocinas de tipo Th1, y las DC2, citocinas de tipo Th2.<sup>11</sup>

En los pacientes con cáncer estas células tienen alteraciones funcionales. Las DC plasmocitoides desempeñan una función importante en la regulación de la respuesta inmune antitumoral, pues son capaces de expandir a las células T específicas de antígeno, inducir anergia o inducir generación de células T reguladoras. En pacientes con cáncer, las DC tipo 1 y 2 que infiltran el sitio tumoral, expresan fenotipo inmaduro y sus moléculas de coestimulación son defectuosas, por lo que inhiben la activación de las células T vírgenes y, en consecuencia, disminuyen la actividad antitumoral de estas últimas.

En los pacientes con MM se ha demostrado disminución en número y función en las DC tanto mieloides como plasmocitoides y sus precursores. La secreción por parte de las células de MM de IL-6, TGF- $\beta$ 1, VEGF, y de IL-10, inhibe la expresión de moléculas coestimuladoras como CD80, CD86 y CD40 en las DC, lo que ocasiona falla en la activación de linfocitos T.<sup>8</sup>

#### *Células T reguladoras en mieloma múltiple*

Las células T reguladoras CD4+CD25+ (Treg) fueron originalmente descritas por Sakaguchi y colaboradores como células que suprimen la capacidad de las células T CD4+ de inducir enfermedades autoinmunes específicas de órgano. Representan 5 a 10% de las células CD4+ de la sangre periférica. Se ha demostrado que dos genes se expresan de manera predominante en ellas y que pudieran ser marcadores específicos: el receptor del factor de necrosis tumoral inducido por esteroides (GITR) y el factor de transcripción Foxp3.

Aunque existe una gran variedad de células con capacidad de regular o suprimir la respuesta inmune, como las células B reguladoras (Bregs), y células supresoras deri-

vadas de serie mieloide (MDSC), las Treg son las células reguladoras profesionales y ejercen su función suprimiendo la proliferación de los linfocitos CD4+CD25- con base en el contacto célula-célula o por medio de la secreción de citocinas inmunosupresoras como IL-10 y TGF- $\beta$ .

Las células Treg se han encontrado aumentadas tanto en sangre periférica como en los sitios tumorales de pacientes con cáncer.

En 75% de los pacientes con MM, las células CD4+CD25+Foxp3+ de sangre periférica, de médula ósea, y de los órganos linfoides, se encuentran aumentadas en cantidad, lo que confiere un ambiente inmunosupresor que se traduce como factor de mal pronóstico, es decir, los pacientes con número elevado de Treg tienen supervivencia más corta y mayor riesgo de progresión de la enfermedad.<sup>9</sup> Los pacientes con MM LTS, tienen un número de Treg similar a personas sanas, pero más bajo que el de pacientes con MM activo.<sup>3</sup>

#### *Células T $\gamma\delta$ en mieloma múltiple*

Las células T pueden clasificarse en dos grupos según su TCR: a) células T con TCR  $\alpha\beta$  que constituyen 95 % de los linfocitos T en la sangre periférica, y que a su vez se subdividen en CD4+ y CD8+, y b) células T con TCR  $\gamma\delta$  que representan 2-5 % de los linfocitos T circulantes y son predominantemente CD3+, pero CD4- y CD8-.

Esta variedad de linfocitos reconoce moléculas distintas a péptidos y no requieren de células presentadoras de antígeno para su activación. Predominan en número en las mucosas, sobre todo en el tubo digestivo, donde sirven de centinelas para vigilar el microambiente en contra de signos de inflamación, infección o transformación celular. Dichas células modulan la respuesta inmune por medio de la

secreción de citocinas como IFN- $\gamma$  (Th1) o IL-4 (Th2) en respuesta al estímulo de ciertos patógenos, y por medio de la liberación de citocinas proinflamatorias, son capaces de activar a otras células, como macrófagos y células NK.<sup>10</sup>

Los metabolitos de la vía del mevalonato y la molécula de adhesión ICAM-1, juegan un papel importante en el reconocimiento y lisis de las células de MM por los linfocitos  $\gamma\delta$ . Las células T  $\gamma\delta$  también poseen actividad antitumoral que puede estimularse por medio de la aplicación de algunos bifosfonatos nitrogenados usados en MM, como el ácido zoledrónico.

Aunque la mayoría de estudios revelan que en MM las células T  $\gamma\delta$  se encuentran en cantidad similar a sujetos sanos,<sup>3</sup> algunos autores han reportado su disminución en pacientes con MM en fases avanzadas de la enfermedad.

#### **Mecanismos de evasión de la respuesta inmune antitumoral en mieloma múltiple**

Además de todas las alteraciones en la inmunidad celular señaladas hasta el momento, las células tumorales del MM, como sucede en otros tipos de cáncer, pueden interferir con la respuesta inmune antitumoral por medio de la secreción de factores supresores o promoviendo la apoptosis de las células del sistema inmune. Una de las sustancias supresoras más importantes es el TGF $\beta$ -1, secretado por las células de MM y que puede suprimir la proliferación de las células T inhibiendo la respuesta a IL-2 en linfocitos T estimulados en sangre periférica, además de que provoca falla en la maduración de las células dendríticas. Otros inhibidores de la respuesta inmune antitumoral detectados en MM son: IL-10, VEGF, y MUC-1, este último, desempeña una función muy importante en la comunicación entre células y sus

niveles de expresión aumentados favorecen la metástasis y se asocian con pronóstico malo. En células de MM, MUC-1 produce una variante soluble capaz de suprimir la respuesta de células T a aloantígenos. La IL-10 es uno de los factores inhibidores más importantes. Es una citocina pleiotrópica producida por las células B, monocitos, macrófagos y queratocitos y que inhibe la síntesis de citocinas proinflamatorias como IL-1, IL-6, IL-8, IL-12 y TNF- $\alpha$ . Además, inhibe la función efectora de los linfocitos T. En los pacientes con MM se ha demostrado que cuando la enfermedad está controlada, los niveles de IL-10 son bajos (3.3%) comparados con niveles más altos (60%) en pacientes en fase terminal o leucemia de células plasmáticas.<sup>11</sup>

Por otro lado, la liberación tumoral de TGF- $\beta$  altera algunos receptores activadores de las células NK, como Nkp30 y NKG2D. Asimismo, algunos tumores secretan sustancias solubles que inhiben el contacto entre la célula tumoral y las células NK, como MICA y MICB.<sup>12</sup>

Otro mecanismo de escape tumoral se debe a que las células dendríticas de los pacientes con cáncer tienen defectos en su citoesqueleto, lo que dificulta su capacidad de fagocitosis, quimiotaxis y la captación de antígenos tumorales. También se sabe que en pacientes con cáncer la conexión entre las células Treg y las DC es defectuosa, pues la interacción entre CTLA-4 de la célula Treg y iDC B7-1 de la DC, induce sobreexpresión de indolamina 2,3-dioxigenasa (IDO) en las DC, lo que inhibe la proliferación e induce apoptosis de las células T. Además, se conoce que las DC de pacientes con MM carecen de moléculas coestimuladoras.

Los linfocitos T y células NK de pacientes con cáncer (como MM) expresan PD-1 que es el receptor de PDL-1. PD-1 y PDL-1 conforman

una vía inhibitoria de la respuesta inmune antitumoral. Actualmente la inhibición de esta vía mediante anticuerpos monoclonales o medicamentos antagonistas, ha ofrecido resultados espectaculares en melanoma y otras neoplasias como MM.

## REFERENCIAS

- Duperray C, Bataille R, Boiron JM, Haagen IA, Cantaloube JF, Zhang XG, Boucheix C, Klein B. No expansion of the pre-B and B-cell compartments in the bone marrow of patients with multiple myeloma. *Cancer Res* 1991;51:3224-3228.
- Geppert T, Davis LS, Gur H, Walholtz M, Lipsky PE. Accessory cell signals involved in T cell activation. *Immunol Rev* 1990;117:5-66.
- Pessoa de Magalhães RJ, Vidriales MB, Paiva B. Analysis of the immune system of multiple myeloma patients achieving long-term disease control by multidimensional flow cytometry. *Haematologica* 2013;98(1):79-86.
- Cooper MA, Fehniger TA, Caligiuri MA. The biology of human natural killer-cell subsets. *Trends Immunol* 2001;22:633-640.
- Vela-Ojeda J, García Ruiz-Esparza MA, Padilla-González Y. Low number of NK cells before and after treatment predicts a poor outcome in patients with multiple myeloma. *Lymphoma & Myeloma* 2014;P-7:26.
- Godfrey J, Benson DM. The role of natural killer cells in immunity against multiple myeloma. *Leuk Lymph* 2012;53(9):1666-1676.
- Dhodapkar MV, Richter J. Harnessing natural killer T (NKT) cells in human myeloma: Progress and challenges. *Clin Immunol* 2011;140:160-166.
- Chauhan D, Singh AV, Brahmandam M. Functional interaction of plasmacytoid dendritic cells with multiple myeloma cells: A therapeutic target. *Cancer Cell* 2009;16:309-323.
- Feyler S, Selvy PJ, Cook G. Regulating the regulators in cancer-immunosuppression in multiple myeloma (MM). *Blood Rev* 2013;27:155-164.
- Knight A, Mackinnon S, Lowdell MW. Human Vdelta1 gamma-delta T cells exert potent specific cytotoxicity against primary multiple myeloma cells. *Cytotherapy* 2012;14:1110-1118.
- Stasi R, Brunetti M, Bussa S, Paganò A. Serum interleukin-10 in plasma-cell dyscrasias. *Am J Hematol* 1997;54(4):335-337.
- Bernal M, Garido P, Jimenez P. Changes in activatory and inhibitory natural killer (NK) receptors may induce progression to multiple myeloma: implications for tumor evasion of T and NK cells. *Human Immunol* 2009;70:854-857.

## Metodología diagnóstica en el mieloma múltiple

José Ramiro Espinoza-Zamora

Clínica de Mieloma Múltiple, Instituto Nacional de Cancerología, Ciudad de México.

La evolución en los métodos para hacer diagnóstico en mieloma ha sido muy tangible en los últimos 50 años. La evolución en las diferentes formas de presentación clínica ha cambiado como se puede hacer evidente en algunas series de casos anecdóticos publicados hace 50. En una revisión de 869 casos de mieloma múltiple (MM) visto en la Clínica Mayo de 1960 a 1971 reveló que el 98% de los pacientes tenían 40 años o más y que el 61% de ellos eran varones. Los hallazgos iniciales fueron dolor óseo en el 68% de los pacientes, anemia en 62%, insuficiencia renal en 55%, hipercalcemia en 30%. El 82% de los 869 pacientes han muerto. La infección y la insuficiencia renal fueron las causas específicas más frecuentes de muerte. La mediana de supervivencia fue de 20 meses; El 66% de los pacientes estaban vivos al año y el 18% a los 5 años.<sup>1</sup> En otra revisión realizada para determinar las características clínicas y de laboratorio del MM recién diagnosticado. Donde se revisaron los registros de todos los pacientes

en los que se diagnosticó inicialmente MM en la Clínica Mayo en Rochester, Minnesota, desde el 1 de enero de 1985 hasta el 31 de diciembre de 1998. Donde se logró evaluar a 1027 pacientes de los cuales, el 2% eran menores de 40 años y el 38% tenían 70 años o más. La mediana de edad fue 66 años. La anemia estaba presente inicialmente en el 73% de los pacientes, hipercalcemia (nivel de calcio  $\geq 11$  mg/dL) en el 13% y un nivel de creatinina sérica de 2 mg/dL o más en el 19%. El análisis multivariado reveló que la edad, el índice de marcación de las células plasmáticas, el bajo recuento de plaquetas, el valor de la albúmina sérica y el valor de la creatinina fueron los factores pronósticos más importantes.<sup>2</sup>

Aunque las manifestaciones clínicas típicas del MM se resumen en los síntomas de CRAB (hipercalcemia mayor a [11 g/dL], insuficiencia renal [Cr mayor a 2 mg/dL], anemia [Hb menor a 10 g/dL o disminución 2 g/dL por debajo de límite normal bajo], y lesiones óseas), una proporción significativa de pacientes con MM presenta una variedad de otras manifestaciones clínicas. En un estudio que evaluaba los síntomas de presentación que condujeron al diagnóstico de MM en 170 pacientes evaluados en el Penn State Hershey Cancer Institute el 74% presentó Síntomas de CRAB y 20% no tenían síntomas de CRAB y solo el 6% tenían una mezcla de ambas características clínicas. Diez categorías se encontraron dentro de las manifestaciones no CRAB, en orden de frecuencia: 1) neuropatía (compresión de médula espinal, compresión de raíz nerviosa), 2) afectación extramedular, 3) hiperviscosidad, 4) amiloidosis (síndrome nefrótico o cardiopatía), 5) hemorragia/coagulopatía, 6) síntomas sistémicos (p. ej., fiebre o pérdida de peso), 7) leucemia

primaria de células plasmáticas, 8) infecciones, 9) crioglobulinemia y 10) gota secundaria. En la estimación de supervivencia por Kaplan-Meier cuando se comparó a los pacientes con manifestaciones CRAB y no CRAB. Está, no mostró diferencia significativa. Agrupadas juntas, las manifestaciones distintas de CRAB no parecieron conferir un efecto negativo en el pronóstico de los pacientes con MM.<sup>3</sup>

Las gammapatías monoclonales son un grupo de trastornos asociados con la proliferación monoclonal de células plasmáticas. La caracterización de entidades específicas es un área de dificultad en la práctica clínica. Anteriormente el Grupo Internacional de Trabajo sobre el Mieloma (IMWG) revisó los criterios para el diagnóstico y la clasificación con el objetivo de producir definiciones simples y fáciles de usar con el apoyo de estudios que estén disponibles de forma rutinaria. Con lo anterior lograron identificar tres estadios de la enfermedad: la primera de ellas fue la gammapatía monoclonal de significado indeterminado (MGUS) que era aquel estadio con evidencia de proteína monoclonal  $< 30$  g/L y la cantidad de células clonales de médula ósea  $< 10\%$  y que no demostrara evidencia de daño orgánico o síntomas de CRAB u otros trastornos proliferativos de células B o amiloidosis. El segundo estadio fue el mieloma asintomático (latente o smoldering), cuando la proteína M es  $\geq 30$  g/L y las células clonales en médula ósea eran  $\geq 10\%$  y no mostrara evidencia de daño orgánico o síntomas de CRAB atribuidas al proceso proliferativo de células plasmáticas. Finalmente el tercer estadio, el mieloma sintomático en cual requiere para su diagnóstico la evidencia de daño orgánico o síntomas de CRAB. Dentro de este estadio vale la pena considerar la posibilidad del mielo-

ma no secretor, que se caracteriza por la ausencia de una proteína monoclonal (M) en suero y orina, plasmocitosis de la médula ósea y evidencia de daño orgánico o síntomas de CRAB. En esta revisión se consideró al plasmacitoma solitario del hueso, el plasmacitoma extramedular y los múltiples plasmocitomas solitarios, como una entidad distinta.<sup>4</sup>

La MGUS ocurre en 2% de personas de 50 años o más. No se conoce predictores confiables de progresión, y la información sobre el pronóstico tiende a ser limitada. En 1384 pacientes con diagnóstico de MGUS de la Clínica Mayo, en quienes se evaluó la progresión a MM u otro cáncer de células plasmáticas. Se encontró que la MGUS progresó en 115 pacientes. El riesgo relativo global de progresión fue de 7.3 en estos pacientes. En 32 pacientes adicionales, la concentración de proteína monoclonal aumentó a más de 3 g/dL y el porcentaje de células plasmáticas en la médula ósea aumentó a más del 10 por ciento (mieloma múltiple smoldering) pero sin progresión a mieloma sintomático o trastornos relacionados. La probabilidad acumulada de progresión fue del 12% a los 10 años, del 25% a los 20 años y del 30% a los 25 años. La concentración inicial de proteína monoclonal en suero fue un predictor significativo de la progresión a los 20 años.<sup>5</sup>

La identificación de nuevos biomarcadores asociados con el posterior desarrollo casi inevitable de las características de CRAB en pacientes que de otro modo se considerarían con MM smoldering. Una demora en la aplicación de la etiqueta de MM y la postergación de las terapias que podrían ser perjudiciales para los pacientes.<sup>6</sup>

Alrededor del 80% de MM se origina de una MGUS de inmunoglobulina no IgM y 20% de cadena

ligera. La tasa de progresión de MGUS a MM es 0.5-1% por año, pero la precisión del riesgo se ve afectado por la concentración de la proteína monoclonal, tipo de proteína monoclonal, proporción de cadena libre en suero, plasmocitosis de médula ósea, proporción de células plasmáticas fenotípicamente clonales.<sup>6-8</sup>

El mieloma múltiple smoldering es una etapa clínica intermedia entre la MGUS y el MM en la que el riesgo de progresión a 5 años después del diagnóstico es mucho más alto (alrededor del 10% por año).<sup>9</sup> De acuerdo con un estudio de Escandinavia, el mieloma múltiple smoldering representa el 14% de todos los pacientes con MM.<sup>10</sup> Al igual que con MGUS, para el diagnóstico se necesita la ausencia de características CRAB atribuibles a la proliferación de células plasmáticas clonales, pero el nivel de proteína monoclonal y el porcentaje de células plasmáticas de hueso (BMPC) son diferentes. Se necesita una definición basada en biomarcadores que identifique con precisión el subconjunto de pacientes con mieloma múltiple smoldering y malignidad biológica, que están en riesgo inminente de desarrollar características de CRAB (y por lo tanto deben considerarse para la terapia).<sup>6</sup>

#### **Justificación para actualizar los criterios de diagnóstico**

Una de las principales dificultades en el mieloma múltiple es que, a diferencia de otros tumores malignos, la definición de la enfermedad es clinicopatológica; necesita manifestaciones clínicas de daño orgánico grave, como lesiones óseas osteolíticas e insuficiencia renal, antes de que se pueda hacer el diagnóstico de MM. Este enigma ha asegurado que los pacientes no puedan recibir terapia temprana para prevenir el daño a los órganos, y ha evitado

cualquier intento de tratamiento en una etapa en la que más dependiente del microambiente. Actualmente, esta definición ya no puede ser justificada porque las opciones de tratamiento han mejorado mucho, y hay evidencia que la intervención temprana en pacientes asintomáticos de alto riesgo puede extender la supervivencia.<sup>6,11</sup>

#### **Biomarcadores que definen el mieloma**

Para poder intervenir antes del desarrollo del daño de los órganos en el MM, se necesitan biomarcadores que identifiquen con precisión el subconjunto de pacientes con MM smoldering que se encuentran en riesgo inminente de progresión. Un estudio de Mayo Clinic<sup>6,12</sup> de pacientes con MM smoldering informó que tener una cantidad de células plasmáticas en médula ósea (BMPC) de al menos 60 % puede usarse como marcador para identificar un riesgo notablemente alto (aproximadamente 90%) de progresión dentro de los 2 años del diagnóstico. En el año 2011, en Londres, el IMWG llegó a un consenso de que, si se identificaban biomarcadores confiables asociados con aproximadamente 80% de probabilidad de progresión a MM en 2 años, se debería considerar que esos pacientes tienen MM y se debe ofrecer tratamiento. De esta manera se identificaría una pequeña cohorte de MM smoldering con una mediana de tiempo para desarrollar daño en órganos de 12 meses y en quienes un retraso en el tratamiento sería irrazonable.<sup>6</sup>

El consenso del IMWG fue impulsado por las siguientes consideraciones: primero, esta cohorte de muy alto riesgo no es representativa de la mayoría de los pacientes con MM smoldering, en vista del riesgo de progresión del 40% por año, en comparación con el riesgo de progresión de 10% por año en

MM smoldering. Segundo, una de las razones para retrasar la terapia en MM smoldering se basa en que una proporción sustancial de pacientes puede permanecer libre de progresión durante largos períodos de tiempo. Por ejemplo, el 50% de los MM smoldering no progresa en los primeros 5 años, y el 30% están libres de progresión después de 10 años. Tales consideraciones no aplican al subgrupo de ultra alto riesgo en el que pocos pacientes, si es que tienen alguno, están libres de progresión más allá de los 3 años. En tercer lugar, la proporción de pacientes que no progresan dentro de 2 años (hasta 20%) se consideró razonable, porque estos pacientes probablemente no son muy diferentes de algunos pacientes con MM que tienen características mínimas de CRAB para quienes el tratamiento rápido es ampliamente aceptado (p. ej., pacientes con una o dos lesiones líticas, o anemia leve), pero que puede permanecer estable sin terapia. En cuarto lugar, los resultados del daño del órgano final, especialmente insuficiencia renal aguda o fractura patológica, fueron juzgados como inaceptablemente severos, con riesgo de sustancial morbilidad a largo plazo. Por lo tanto, creímos que persistir con una definición de enfermedad que demandaba que ocurriera tal daño antes de que la enfermedad se llamara MM no era razonable para los pacientes. Finalmente, creímos que se habían logrado avances importantes en el tratamiento del mieloma múltiple, y aunque la espera vigilante era apropiada en una era de agentes alquilantes y corticosteroides, no era justificable para pacientes de alto riesgo en vista de la disponibilidad de varios tratamientos más seguros y más efectivos. Los ensayos con alquilantes que no mostraron un aumento en la supervivencia global con tratamiento temprano para el MM



smoldering no tuvieron suficiente poder estadístico y no se enfocaron en pacientes de alto riesgo. Un ensayo aleatorizado realizado en 2013 informó que la terapia temprana para MM smoldering puede extender la supervivencia general, disminuyendo en gran medida las preocupaciones de que el tratamiento de pacientes con un riesgo muy alto de MM smoldering como MM lleve a un tratamiento excesivo o terapia innecesaria.<sup>6,9</sup>

### Revisiones de laboratorio y criterios de imagen para CRAB

Además de la discusión previa sobre la incorporación de eventos definitorios de mieloma adicionales definidos por biomarcadores a las características estándar de CRAB, también se necesitan actualizaciones que tengan en cuenta los cambios sustanciales en las pruebas de laboratorio y las imágenes utilizadas en el diagnóstico de mieloma múltiple que han ocurrido desde la publicación inicial de los criterios de diagnóstico de IMWG. Estos incluyen mejores métodos para detectar enfermedades óseas y extramedulares mediante TC (incluida TC de todo el cuerpo), IRM, F-fluorodesoxiglucosa (FDG) PET y FDG-PET con TC (PET-CT). También incluyen una mejor estimación del daño renal mediante el uso de aclaramiento de creatinina además de las mediciones de creatinina sérica, y se han revisado los criterios para las células plasmáticas de médula ósea necesarias para el examen de la médula ósea.<sup>6</sup>

### REFERENCIAS

1. Kyle RA. Multiple myeloma: review of 869 cases. *Mayo Clin Proc.* 1975 Jan;50(1):29-40.
2. Kyle RA, Gertz MA, Witzig TE, Lust JA, Lacy MQ, Dispenzieri A, Fonseca R, Rajkumar SV, et al. Review of 1027 patients with newly diagnosed mul-

3. Giampaolo Talamo, Umar Farooq, Maurizio Zangari, Jason Liao, Nathan G. Dolloff, Thomas P. Loughran, Jr, Elliot Epner. Beyond the CRAB Symptoms: A Study of Presenting Clinical Manifestations of Multiple Myeloma. *Clinical Lymphoma, Myeloma & Leukemia* 2010;10:464-468.
4. International Myeloma Working Group. Criteria for the classification of monoclonal gammopathies, multiple myeloma and related disorders: a report of the International Myeloma Working Group. *Br J Haematol* 2003;121:749-57.
5. Kyle RA, Therneau TM, Rajkumar SV, Offord JR, Larson DR, Plevak MF, Melton III LJ. A long-term study of prognosis in monoclonal gammopathy of undetermined significance. *N Engl J Med* 2002;346:564-69.
6. Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A, Blade J, et al. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *Lancet Oncol* 2014;15:e538-48.
7. Rajkumar SV, Dispenzieri A, Kyle RA. Monoclonal gammopathy of undetermined significance, Waldenstrom macroglobulinemia, AL amyloidosis, and related plasma cell disorders: diagnosis and treatment. *Mayo Clin Proc* 2006;81:693-703.
8. Perez-Persona E, Vidrales MB, Mateo G, et al. New criteria to identify risk of progression in monoclonal gammopathy of uncertain significance and smoldering multiple myeloma based on multiparameter flow cytometry analysis of bone marrow plasma cells. *Blood* 2007;110:2586-92.
9. Kyle RA, Remstein ED, Therneau TM, et al. Clinical course and prognosis of smoldering (asymptomatic) multiple myeloma. *N Engl J Med* 2007;356:2582-90.
10. Kristinsson SY, Holmberg E, Blimark C. Treatment for high-risk smoldering myeloma. *N Engl J Med* 2013;369:1762-63.
11. Mateos M-V, Hernandez M-T, Giraldo P, et al. Lenalidomide plus dexamethasone for high-risk smoldering

multiple myeloma. *N Engl J Med* 2013;369:438-47.

12. Rajkumar SV, Larson D, Kyle RA. Diagnosis of smoldering multiple myeloma. *N Engl J Med* 2011;365:474-75.

### New molecules in haemostasis and thrombosis

*Eduardo Angles-Cano*  
 Inserm UMR\_S1140 Innovative Therapies in Haemostasis, Faculté de Pharmacie de Paris, Université Paris Descartes.

### Introduction

Acute or chronic damage to the vessel wall results in an unexpected complex molecular interplay at the site of lesion. Models of interaction from in vivo experiments implicate macromolecules of the vessel wall and distinct blood components: proteins of the coagulation and fibrinolytic system, platelets and leukocytes. The intensity of these interactions in response to injury and the triggering of adequate anti-thrombotic mechanisms including fibrinolysis result in haemostatic vessel wall repair or thrombosis, depending on their relative effectiveness.

In the haemostatic process, circulating platelets adhere to the damage vessel and form a plug exposing procoagulant phosphatidylserine. Concomitantly, platelet release procoagulant polyphosphates as reported by Morrissey et al.<sup>1</sup> Platelets amplify the procoagulant response by releasing microvesicles that typically bear phosphatidylserine at their outer membrane. Cellular microvesicles are membrane nanometric vesicles, 0.1-1 µm in size, released into body fluids by activated platelets, leukocytes and endothelial cells in a variety of pathological conditions.<sup>2-6</sup> Further to the exposure of procoagulant phosphatidylserine that function as an anchor for coagulation factors, the interaction of these microvesi-

cles with activated neutrophils or the interaction of activated platelets with monocyte-derived microvesicles trigger the coagulation cascade via the tissue-factor (TF) present at their membrane. It is well known that besides the TF pathway, the coagulation process can be heightened via activation of factor XI by thrombin and polyphosphate as cofactor.<sup>7,8</sup> It remains, however, to be established if under physiological circumstances factor XI can be alternatively activated by factor XII as it is unclear what is activating factor XII *in vivo*. However, recent evidence indicates that negatively charged molecules such as polyphosphate and DNA (particularly DNA from neutrophil extracellular traps i.e. NETs) can activate factor XII and initiate this supplementary pathway of coagulation (still known as the intrinsic pathway). Furthermore, NETs has been implicated in a resistance to fibrinolysis that may explain thrombus persistence and failure to thrombolytic therapy.

Counteracting these procoagulant and prothrombotic mechanisms, recent data strongly suggest that endothelial and leukocyte microvesicles may be an important source of fibrinolytic and proteolytic activity in circulating blood.<sup>9</sup> For instance, MVs bearing plasminogen activators transform plasminogen into plasmin at their membrane and participate in a new fibrinolytic cross-talk mechanism that was only recently evidenced.<sup>10</sup>

Of note that most of these procoagulant or prothrombotic molecular partners including phosphatidylserine, polyphosphates and ADN (NETs) expose a negatively charged molecular surface of interaction. Some specific interactions of these molecular partners with platelets and the coagulation and fibrinolytic system deserve further consideration.

### Polyphosphates

Polyphosphate is a linear negatively charged polymer secreted under the form of long- or short-chain polymers. Bacteria produce long-chain polyphosphate whereas the dense granules of platelets contain short-chain polyphosphates.<sup>11</sup> The size of polyphosphate polymers is associated to different effects in the coagulation cascade.<sup>12</sup>

Several steps at which polyphosphate acts have been identified in the coagulation sequence. Long-chain polyphosphate polymers trigger the contact pathway (activation of factor XII), whereas activation of factor V has been related to shorter polymers, which are also a strong cofactor for the activation of factor XI by thrombin. Polyphosphate is known also to counteract the anticoagulant activity of tissue factor pathway inhibitor (TFPI). Platelet polyphosphates are therefore a strong accelerator of clotting, but are less efficient in triggering the contact phase of coagulation. Besides, polyphosphate interacts with the positive charges along the fibrin polymer and, similarly to ADN of NETs, reinforce the structure of fibrin fibrils, resulting in resistant to fibrinolysis. This resistance to fibrinolysis is further enhanced through advanced activation of TAFI, the fibrinolysis inhibitor, via shortening of the lag time to the thrombin burst produced by its cofactor activity to factor XI activation by thrombin.<sup>13</sup> Polyphosphate may also interfere with fibrinolysis by masking binding of plasminogen to carboxy-terminal lysine residues of fibrin.<sup>14</sup>

### Neutrophil extracellular traps

The release into the extracellular space of a molecular and functional assembly consisting of decondensed DNA fibres with bound nuclear proteins (histones), cytoplasmic and granular proteins including elastase (the most abundant), cathepsin G

and myeloperoxidase among others was described in 2004 as neutrophil extracellular traps or NETs.<sup>15-17</sup>

NETs were initially described as beneficial extracellular killers of microorganisms.<sup>18</sup> However, neutrophil activation during inflammation confers to NETs pathophysiological relevance in inflammatory or autoimmune diseases and thrombosis.<sup>19,20</sup> The presence of NETs in human coronary thrombi has been clearly demonstrated.<sup>21-24</sup> The combined role of NETs and the clotting system defines the mechanism of immunothrombosis.<sup>20</sup> NETs have been shown to enhance experimental venous and arterial thrombosis through multiple mechanisms. ADN in NETs provides a negatively charged surface that promotes the activation of factor XII. Neutrophil elastase in NETs has been shown to inactivate tissue factor pathway inhibitor and histones to activate platelets.<sup>25</sup> Formation of an intricate network between fibrin and NETs results in a modified fibrin clot structure that is resistant to thrombolysis.<sup>26-28</sup> Besides this clot structure-based mechanism, the NETs' DNA-backbone insensitivity to plasmin and formation of non-lytic plasmin-DNA-fibrin complexes have been suggested as possible causes of fibrinolytic resistance.<sup>27,29</sup>

### REFERENCES

1. Morrissey JH, Choi SH, Smith SA. Polyphosphate: an ancient molecule that links platelets, coagulation, and inflammation. *Blood*. 2012;119(25):5972-5979.
2. Chironi GN, Boulanger CM, Simon A, Dignat-George F, Freyssinet JM, Tedgui A. Endothelial microparticles in diseases. *Cell Tissue Res*. 2009;335(1):143-151.
3. Sellam J, Proulle V, Jungel A, et al. Increased levels of circulating microparticles in primary Sjogren's syndrome, systemic lupus erythe-

- matusus and rheumatoid arthritis and relation with disease activity. *Arthritis Res Ther.* 2009;11(5):R156.
4. Lynch SF, Ludlam CA. Plasma microparticles and vascular disorders. *Br J Haematol.* 2007;137(1):36-48.
  5. Daniel L, Dou L, Berland Y, Lesavre P, Mecarelli-Halbwachs L, Dignat-George F. Circulating microparticles in renal diseases. *Nephrol Dial Transplant.* 2008;23(7):2129-2132.
  6. Morel O, Toti F, Hugel B, et al. Procoagulant microparticles: disrupting the vascular homeostasis equation? *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2006;26(12):2594-2604.
  7. Gailani D, Broze GJ, Jr. Factor XI activation in a revised model of blood coagulation. *Science.* 1991;253(5022):909-912.
  8. Choi SH, Smith SA, Morrissey JH. Polyphosphate is a cofactor for the activation of factor XI by thrombin. *Blood.* 2011;118(26):6963-6970.
  9. Lacroix R, Sabatier F, Mialhe A, et al. Activation of plasminogen into plasmin at the surface of endothelial microparticles: a mechanism that modulates angiogenic properties of endothelial progenitor cells in vitro. *Blood.* 2007;110(7):2432-2439.
  10. Dejouvencel T, Doeuve L, Lacroix R, et al. Fibrinolytic cross-talk: a new mechanism for plasmin formation. *Blood.* 2010;115(10):2048-2056.
  11. Smith SA, Morrissey JH. Polyphosphate: a new player in the field of hemostasis. *Curr Opin Hematol.* 2014;21(5):388-394.
  12. Smith SA, Choi SH, Davis-Harrison R, et al. Polyphosphate exerts differential effects on blood clotting, depending on polymer size. *Blood.* 2010;116(20):4353-4359.
  13. Smith SA, Mutch NJ, Baskar D, Rohloff P, Docampo R, Morrissey JH. Polyphosphate modulates blood coagulation and fibrinolysis. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2006;103(4):903-908.
  14. Mutch NJ, Engel R, Uitte de Willige S, Philippou H, Ariens RA. Polyphosphate modifies the fibrin network and down-regulates fibrinolysis by attenuating binding of tPA and plasminogen to fibrin. *Blood.* 2010;115(19):3980-3988.
  15. Fuchs TA, Abed U, Goosmann C, et al. Novel cell death program leads to neutrophil extracellular traps. *J Cell Biol.* 2007;176(2):231-241.
  16. Urban CF, Ermert D, Schmid M, et al. Neutrophil extracellular traps contain calprotectin, a cytosolic protein complex involved in host defense against *Candida albicans*. *PLoS Pathog.* 2009;5(10):e1000639.
  17. Brinkmann V, Reichard U, Goosmann C, et al. Neutrophil extracellular traps kill bacteria. *Science.* 2004;303(5663):1532-1535.
  18. Brinkmann V, Zychlinsky A. Beneficial suicide: why neutrophils die to make NETs. *Nat Rev Microbiol.* 2007;5(8):577-582.
  19. Kessenbrock K, Krumbholz M, Schonermarck U, et al. Netting neutrophils in autoimmune small-vessel vasculitis. *Nat Med.* 2009;15(6):623-625.
  20. Engelmann B, Massberg S. Thrombosis as an intravascular effector of innate immunity. *Nat Rev Immunol.* 2013;13(1):34-45.
  21. de Boer OJ, Li X, Teeling P, et al. Neutrophils, neutrophil extracellular traps and interleukin-17 associate with the organisation of thrombi in acute myocardial infarction. *Thromb Haemost.* 2013;109(2):290-297.
  22. Maugeri N, Campana L, Gavina M, et al. Activated platelets present high mobility group box 1 to neutrophils, inducing autophagy and promoting the extrusion of neutrophil extracellular traps. *J Thromb Haemost.* 2014;12(12):2074-2088.
  23. Stakos DA, Kambas K, Konstantinidis T, et al. Expression of functional tissue factor by neutrophil extracellular traps in culprit artery of acute myocardial infarction. *Eur Heart J.* 2015;36(22):1405-1414.
  24. Riegger J, Byrne RA, Joner M, et al. Histopathological evaluation of thrombus in patients presenting with stent thrombosis. A multicenter European study: a report of the prevention of late stent thrombosis by an interdisciplinary global European effort consortium. *Eur Heart J.* 2016;37(19):1538-1549.
  25. Massberg S, Grahl L, von Bruehl ML, et al. Reciprocal coupling of coagulation and innate immunity via neutrophil serine proteases. *Nat Med.* 2010;16(8):887-896.
  26. Longstaff C, Varju I, Sotonyi P, et al. Mechanical stability and fibrinolytic resistance of clots containing fibrin, DNA, and histones. *J Biol Chem.* 2013;288(10):6946-6956.
  27. Gould TJ, Vu TT, Stafford AR, et al. Cell-Free DNA Modulates Clot Structure and Impairs Fibrinolysis in Sepsis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2015;35(12):2544-2553.
  28. Varju I, Longstaff C, Szabo L, et al. DNA, histones and neutrophil extracellular traps exert anti-fibrinolytic effects in a plasma environment. *Thromb Haemost.* 2015;113(6):1289-1298.
  29. Fuchs TA, Brill A, Wagner DD. Neutrophil extracellular trap (NET) impact on deep vein thrombosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2012;32(8):1777-1783.

**Linfoma de Hodgkin en niños. Algunas consideraciones acerca del tratamiento**

Oscar González-Llano  
Hospital Universitario, UANL, Monterrey, NL, México.

El linfoma de Hodgkin (LH) es responsable de aproximadamente el 6% de los casos de cáncer en la edad pediátrica,<sup>1</sup> se reportan tasas de supervivencias libres de enfermedad (SLE) de entre el 90 y 95%. En México, de acuerdo a la reducida información con la que se cuenta no se obtienen estos excelentes resultados, lo cual puede explicarse por diferentes motivos, por ejemplo, diagnóstico en estadios avanzados, dificultad para implementar y homogenizar tratamientos modernos, recursos económicos limitados y muy probablemente también, las características epidemiológicas propias del LH que parecen ofrecer

resultados menos favorables en grupos de pacientes similares a los nuestros.<sup>2-5</sup>

La mayor parte de los pacientes pediátricos con LH en la actualidad podrán ser curados con el empleo de diferentes combinaciones de agentes quimioterapéuticos, y en ocasiones agregando radioterapia a campos involucrados, con estas medidas se ha logrado una reducción en las complicaciones secundarias al tratamiento, especialmente las que ocurren a largo plazo, ya que con esta estrategia de tratamiento basada en tener diferentes grupos de riesgo, se reduce el número de ciclos de quimioterapia y se reduce también la dosis y el campo de radiación.<sup>6,7</sup> Una adecuada evaluación al diagnóstico, durante el tratamiento y/o al final del mismo son muy importantes, actualmente las técnicas de imagen funcional como la tomografía con emisión de positrones (TEP) permiten llevar a cabo esta estrategia de mejor manera.<sup>8,9</sup>

Se discutirán tres aspectos muy importantes relacionados con el tratamiento del LH, la evaluación de la respuesta al tratamiento de quimioterapia mediante el empleo de la TEP, las indicaciones sugeridas para llevar a cabo un trasplante de células hematopoyéticas (TCH), autólogo o alogénico y finalmente, el uso en casos refractarios de tratamientos modernos que reportan resultados muy alentadores en adultos y que seguramente se obtendrán también en niños.

No parece haber muchas dudas actualmente acerca del importante valor que tiene la TEP en la evaluación inicial del LH, así como el factor pronóstico favorable que implica un estudio negativo para la presencia de enfermedad después de los dos ciclos iniciales de quimioterapia y/o al final de la misma. Hay reportes incluso del valor que tiene un estudio negativo antes o

después de la realización de un TCH autólogo.<sup>10,11</sup> Sin embargo, también hay publicaciones donde el valor del PET después de dos ciclos de quimioterapia predijo solamente la mitad de las fallas.<sup>12</sup> Pareciera que se requieren aún más estudios que permitan definir más claramente el o los mejores momentos para llevar a cabo estos estudios. En nuestro caso, debemos agregar el problema que significa que en México, la mayor parte de los niños no tendrán acceso a la TEP y si fuera el caso, seguramente el número de estudios que pudieran efectuarse sería limitado.

En vista de los excelentes resultados obtenidos con los tratamientos modernos para LH, no hay una estrategia claramente definida para los casos resistentes o refractarios, ya que hay evidencia suficiente de mejores resultados con un TCH autólogo en comparación con diferentes esquemas de quimioterapia, se recomienda esta modalidad de tratamiento en cuatro escenarios, enfermedad resistente al esquema inicial de quimioterapia, recaída localizada que ocurre tempranamente, es decir, dentro del primer año después de haber terminado el tratamiento inicial, recaída diseminada, aun ocurriendo más de un año después de haber terminado el tratamiento y finalmente, en los casos de recaída posterior a un tratamiento intensivo que haya incluido quimioterapia con agentes alquilantes y antracíclicos más la aplicación de radioterapia.<sup>13-15</sup>

Por otro lado, los factores que se reportan más frecuentemente con un impacto negativo en los casos sometidos a un TCH incluyen el realizarlo cuando el paciente no se encuentra en remisión completa y haber mantenido la primera remisión por un período menor a un año.<sup>13,15</sup>

En los TCH autólogos, se han utilizado diferentes regímenes de

acondicionamiento, uno de los más frecuentes es el BEAM (carmustina, etopósido, citarabina y melfalán), otros más que han sido reportados incluyen las combinaciones de ciclofosfamida, carmustina y etopósido e incluso aquellos donde no está incluida carmustina, como en la combinación de busulfán, etopósido y ciclofosfamida.<sup>16-18</sup> En lo que se refiere a los TCH alogénicos, existe aún menos información, sin embargo es claro que se indica en casos que presentaron recaída después de un TCH autólogo.<sup>19</sup> Finalmente, además de los trasplantes, han sido publicado el uso de diferentes agentes solos en combinación para pacientes con LH que presentan enfermedad refractaria o recaída después del esquema inicial e incluso después de un TCH, entre ellos se pueden incluir a la gemcitabina, vinorelbina, rituximab, EPIC, ICE, APE, MIED etc. Conviene mencionar brevemente información acerca de dos opciones de reciente aparición, que hacen pensar que tendrán una participación cada vez más importante en la atención de los casos complicados de LH, el Brentuximab-Vedotin (BV), un conjugado de una droga con un anticuerpo monoclonal anti-CD30 y el Nivolumab (NV), un anticuerpo monoclonal que inhibe a la proteína PD-1.

El uso del BV en LH refractario o en recaída ha sido principalmente utilizado en adultos, con respuestas globales de hasta el 75 %, y SLE a 5 años de 22 %, sin embargo es importante mencionar que en los casos donde se obtuvo remisión completa con este agente, situación que ocurrió en una tercera parte de los pacientes incluidos, la SLE fue del 52 %, no obstante carecer por el momento de datos en la edad pediátrica, es razonable esperar respuestas similares en niños en situaciones similares a los pacientes adultos de estos reportes, donde



se incluyeron casos que ya habían recibidos diferentes esquemas de rescate incluyendo TCH.<sup>20</sup>

Por otra parte, el Nivolumab, al igual que el BD ha sido utilizado principalmente en adultos, ambos están ahora siendo empleados en niños en estudios clínicos en curso. Se reportaron respuestas globales de hasta el 87 % con NV en pacientes con LH que habían recaído después de un TCH autólogo o incluso después de BV, y en donde seis de los 23 pacientes del estudio lograron ser sometidos a un TCH alogénico.<sup>21</sup> Un estudio un poco más reciente dirigido a pacientes en similares condiciones, reportó respuestas objetivas en el 66 % de un grupo de 80 pacientes,<sup>22</sup> es posible pensar que estos resultados, al igual que con BV puedan también ser observados en niños y adolescentes, estudios clínicos en niños con NV y otros anticuerpos monoclonales anti-PD-1 se encuentran en curso.

REFERENCIAS

1. Ries LAG et: SEER Cancer Statistics Review, 1975-2003. Bethesda, Md: National Cancer Institute, 2006.
2. Chatenoud L et al. Hodgkin's lymphoma mortality in the Americas, 1997-2008: achievements and persistent inadequacies. *Int J Cancer* 2013;33:687-94
3. Fajardo-Gutierrez A et al. Clinical and social factors that affect the time to diagnosis of Mexican children with cancer. *Med Pediatr Oncol* 2002;39:25-31.
4. Jaime Perez JC et al. High frequency of primary refractory disease and low progression-free survival rate of Hodgkin's lymphoma: a decade of experience in a Latin American center. *Rev Bras Hematol Hemoter* 2017;39:325.
5. Hu E, et al. Third-World Hodgkin's disease at Los Angeles County-University of Southern California Medical Center. *J Clin Oncol* 1988;6:1285.

6. Friedman DL, et al. Dose-intensive response-based chemotherapy and radiation therapy for children and adolescents with newly diagnosed intermediate-risk Hodgkin lymphoma: a report from the Children's Oncology Group Study AHOD0031. *J Clin Oncol* 2014; 32 :3651.
7. Schwartz CL et al. A risk-adapted, response-based approach using ABVE-PC for children and adolescents with intermediate- and high-risk Hodgkin lymphoma: the results of P9425. *Blood* 2009;114:2051-9.
8. Hernandez-Pamplona M et al. F-18 FDG-PET imaging and correlation with CT in staging and follow-up of pediatric lymphomas. *Pediatr Radiol* 2006 ;36:524-31.
9. Hutchings MET, et al. FDG-PET after two cycles of chemotherapy predicts treatment failure and progression-free survival in Hodgkin lymphoma. *Blood* 2006;107: 52-9..
10. Lopci E, et al. Postchemotherapy PET evaluation correlates with patient outcome in paediatric Hodgkin's disease. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2011; 38: 1620-7.
11. Sucak GT, et al. Early post-transplantation positron emission tomography in patients with Hodgkin lymphoma is an independent prognostic factor with an impact on overall survival. *Ann Hematol* 2011;90:1329-36.
12. Mesguich, et al. Hodgkin lymphoma: a negative interim-PET cannot circumvent the need for end-of-treatment-PET evaluation. *B J Haematol* 2016 ;175:652.
13. Akhtar S, et al. Outcome analysis of high-dose chemotherapy and autologous stem cell transplantation in adolescent and young adults with relapsed or refractory Hodgkin lymphoma. *Ann Hematol* 2016;95:1521-35.
14. Rancea M, et al. High-dose chemotherapy followed by autologous stem cell transplantation for patients with relapsed/refractory Hodgkin lymphoma. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;CD009411.
15. Backer KS et al. Autologous hematopoietic stem-cell transplantation for relapsed or refractory Hodgkin's

- disease in children and adolescents. *J Clin Oncol* 1999 Mar;17:825-31
16. Claviez A, et al. Haematopoietic SCT for children and adolescents with relapsed and refractory Hodgkin's lymphoma. *Bone Marrow Transplant* 2008 Oct;42 Suppl 2:S16-24.
17. Shafer JA, et al. Outcome of hematopoietic stem cell transplant as salvage therapy for Hodgkin's lymphoma in adolescents and young adults at a single institution. *Leuk Lymphoma* 2010 ;51:664-70.
18. WadeHra N, et al. Long-term outcome of Hodgkin disease patients following high-dose busulfan, etoposide, cyclophosphamide, and autologous stem cell transplantation. *Bol Blood Marrow Transplant* 2006;12:1343-9.
19. Claviez A, et al. Allogeneic peripheral blood stem cell transplantation following fludarabine-based conditioning in six children with advanced Hodgkin's disease. *Ann Hematol* 2004; 83: 237.
20. Chen R, et al. Five-year survival and durability results of brentuximab vedotin in patients with relapsed or refractory Hodgkin lymphoma. *Blood* 2016 22;128:1562-6.
21. Ansell SM, et al. PD-1 blockade with nivolumab in relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 372: 311-9, 2015.
22. Armand P, et al. Programmed death-1 blockade with pembrolizumab in patients with classical Hodgkin lymphoma after brentuximab vedotin failure. *J Clin Oncol* 2016;34:3733.

**Pruebas de trombofilia primaria. ¿Cuándo y cuáles?**

*Aurora de la Peña-Díaz*  
 Departamento de Farmacología, Facultad de Medicina, UNAM, Departamento de Biología Molecular, Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez, Ciudad de México.

**Trombofilia primaria**

La trombofilia primaria o hereditaria se define cómo la tendencia a formar coágulos inapropiadamente



y se distingue de la trombofilia adquirida porque el origen es principalmente genético.<sup>1</sup>

En la actualidad ya es posible identificar hasta en un 80% algún factor que participe en la génesis de un evento trombotico venoso y en la mayoría de los casos, la etiología es multifactorial, es decir, pueden sumarse varios factores genéticos. Aproximadamente en 50% de los individuos con trombofilia primaria se presenta junto a factores desencadenantes (una cirugía, reposo prolongado, embarazo, entre otros).<sup>2</sup> Por estos motivos identificar algún factor que predispone, es sólo un punto, entre muchos otros, que debe considerarse para estimar un riesgo trombotico.

El estudio de los casos de trombofilia se remonta a 1967,<sup>3</sup> cuando se describe la deficiencia de antitrombina como causa de trombosis, posteriormente se identificó a una familia con deficiencia congénita.<sup>4</sup>

Posteriormente, en 1981,<sup>5</sup> se describe como causa de trombosis, a la deficiencia de proteína C (PC) y años más tarde de su cofactor la proteína S (PS).<sup>6</sup>

En 1993 se describe a la resistencia a la proteína C activada (RPCa), como un factor de riesgo trombotico, hecho que muestra una causa que puede prevalecer en toda una región y ser un factor que incide en un grupo étnico.<sup>7</sup>

Un año después se identificó a la mutación del factor V Leiden (FV Leiden), como la causa genética de la RPCa.<sup>8</sup> Es posible que la RPCa sea adquirida, también conocida como fenotípica.

La mutación de la protrombina G2010A,<sup>9</sup> en 1996, emerge como otra causa importante de riesgo trombotico.

Existen otros posibles candidatos como el incremento de: la concentración plasmática de la ho-

mocisteína<sup>10,11</sup> de los factores VII,<sup>12</sup> VIII,<sup>13</sup> IX,<sup>14</sup> XI<sup>15</sup> y la Lp(a),<sup>16,17,18</sup> entre muchos otros factores.

### ¿Se deben practicar las pruebas de trombofilia primaria a todos los enfermos con trombosis?

Es pertinente señalar que la mayoría de los autores distinguen diferentes poblaciones de estudio:

- a) Trombofilia en el embarazo
- b) Trombofilia en niños
- c) Trombofilia en individuos con episodios tromboticos.

Existe una gran controversia sobre la pertinencia de realizar a todos los individuos, que han presentado un evento trombotico, las pruebas de laboratorio para identificar las posibles causas de trombofilia primaria, ya que existen estudios que demuestran que, conocer la presencia de trombofilia no disminuye la recurrencia de un evento trombotico, tampoco modifica el esquema terapéutico<sup>19</sup> y no incrementa la sobrevida.

Se han mencionado otros motivos que disuaden de realizar las pruebas de trombofilia como son: los resultados desfavorables en estudios de costo-beneficio, las malas prácticas para realizar pruebas, el estrés que puede ocasionar a los enfermos conocer un resultado positivo y la posibilidad de discriminación.<sup>20</sup> Por lo tanto, estos estudios solo deben dirigirse a individuos selectos, en los que conocer su condición trombotica modifique su esquema profiláctico o terapéutico. También para establecer si es necesaria, en circunstancias particulares, la prevención primaria de un miembro no afectado de la familia, pero con un parentesco cercano a miembros afectados.<sup>20</sup>

Las características de los individuos a los que, según diferentes guías,<sup>20,21</sup> deben practicarse las pruebas de laboratorio de trombofilia son:

1. Menores de 40 años de edad, con eventos tromboticos

recurrentes, sin una causa aparente, (no provocada).

2. Cuando existan varios miembros afectados en una misma familia. No se recomienda estudiar a los miembros asintomáticos.
3. Niños con púrpura fulminante.
4. Mujeres embarazadas con factores de riesgo trombotico.

A estos puntos existen excepciones de las guías consultadas.<sup>20,21</sup>

### ¿Cuáles son las pruebas que deben practicarse?

Las pruebas que se aconseja realizar son:

1. Mutación FV Leiden
2. Mutación G20210A
3. La resistencia a la proteína C activada.
4. Identificar la deficiencia plasmática y/o funcional de la proteína C.
5. Identificar la deficiencia plasmática y/o funcional de la proteína S.
6. Identificar la deficiencia plasmática y/o funcional de la antitrombina.
7. Aun cuando sea una condición adquirida, se recomienda identificar a los pacientes con síndrome antifosfolípido.<sup>20</sup>

### Indicaciones para practicar las pruebas

1. No realizarlas durante el periodo agudo, ni bajo el efecto de anticoagulantes:
  - a. Antagonistas de la vitamina K, ya que disminuyen la concentración de PC y PS.
  - b. Heparina no fraccionada, disminuye la concentración de AT.
2. Se deben realizar pruebas funcionales (cromogénicas),

para distinguir si la deficiencia de PC o AT es por una reducción de la concentración plasmática o por la presencia de alguna alteración en su molécula que reduzca la actividad.

3. En el caso de PS deben realizarse pruebas inmunorreactivas y explorar la presencia de PS libre.
4. Si se identifica alguna deficiencia, deben confirmarse los resultados con otra muestra biológica.
5. Las mutaciones genéticas no tienen la restricción de elaborarlas fuera del periodo agudo o bajo el efecto de medicamentos.
6. Existen diferencias entre la sensibilidad y especificidad de diferentes técnicas y reactivos que deben tenerse presentes al interpretar los resultados.<sup>22</sup>

## REFERENCIAS

1. Khan S, Dickerman JD. Hereditary thrombophilia. *Thromb J* 2006; 4:15 doi 10.1186/1477-9560-4-15.
2. Bertina RM. Genetic approach to thrombophilia. *Thromb Haemost* 2001; 86:92.
3. Egeberg O. Inherited antithrombin deficiency causing thrombophilia. *Thromb Diath Haemorrh*. 1965, 13: 516-30.
4. van der Meer J, Stoepman-van Dalen EA, Jansen JM. Antithrombin-3 deficiency in a Dutch family. *J Clin Pathol*. 1973 Jul; 26(7):532-8.
5. Griffin JH, Evatt B, Zimmerman TS, et al. Deficiency of protein C in congenital thrombotic disease. *J Clin Invest* 1981, 68: 1370-73.
6. Comp PC, Nixon RR, Cooper MR, Esmon CT. Familial protein S deficiency is associated with recurrent thrombosis. *J Clin Invest* 1984;74:2082-8.
7. Dahlbäck B1, Carlsson M, Svensson PJ. Familial thrombophilia due to a previously unrecognized mechanism

characterized by poor anticoagulant response to activated protein C: prediction of a cofactor to activated protein C. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993;90:1004-8.

8. Bertina RM, Koeleman BPC, Koster T, et al.: Mutation in blood coagulation factor V associated with resistance to activated protein C. *Nature* 1994;369:64-66.
9. Poort SR, Rosendaal FR, Reitsma PH, Bertina RM. A common genetic variation in the 3' untranslated region of the prothrombin gene is associated with elevated plasma prothrombin levels and an increase in venous thrombosis. *Blood* 1996 Nov 15; 88(10):3698-703.
10. McCully KS. Vascular pathology of homocysteinemia: implications for the pathogenesis of arteriosclerosis. *Am J Pathol* 1969;56:111-128.
11. Baños-González MA, Anglés-Cano E, Cardoso-Saldaña G, Peña-Duque MA, Martínez-Ríos MA, Valente-Acosta B, González-Pacheco H, de la Peña-Díaz A. Lipoprotein (a) and homocysteine potentiate the risk of coronary artery disease in male subjects. *Circulation Journal* 2012;1953-7.
12. Meade TW, Ruddock V, Stirling Y, Chakrabarti R, Miller GJ. Fibrinolytic activity, clotting factors, and long-term incidence of ischaemic heart disease in the Northwick Park Heart Study. *Lancet* 1993; 342:1076-9.
13. Kraaijenhagen RA, in't Anker PS, Koopman MM, Reitsma PH, Prins-MH, van den Ende A, Buller HR. High plasma concentration of factor VIIIc is a major risk factor for venous thromboembolism. *Thromb Haemost* 2000;83:5-9.
14. van Hylckama Vlieg A, van der Linden IK, Bertina RM, Rosendaal FR. High levels of factor IX increase the risk of venous thrombosis. *Blood* 2000;95:3678-82.
15. Meijers JC1, Tekelenburg WL, Bouma BN, Bertina RM, Rosendaal FR. High levels of coagulation factor XI as a risk factor for venous thrombosis. *N Engl J Med* 2000;342:696-701.
16. Marcucci R, Liotta AA, Cellai AP, Rogolino A, Gori AM, Giusti B, Poli D, Fedi S, Abbate R, Prisco D. Increased

plasma levels of lipoprotein(a) and the risk of idiopathic and recurrent venous thromboembolism. *Am J Med* 2003;115:601-5.

17. Anglés-Cano E, De la Peña A, Loyau S. Inhibition of fibrinolysis by lipoprotein (a). *Ann NY Acad of Sci* 2001;936:261-75.
18. De la Peña- Díaz A, Cardoso Saldaña G, Zamora-González J, Barinagarrementería F, Loyau S, Izaguirre R, Anglés-Cano E. Functional approach to investigate Lp(a) in ischaemic heart and cerebral diseases. *Eur J Clin Invest* 2003;33:99-105.
19. Coppens M, Reijnders JH, Middeldorp S, Doggen CJ, Rosendaal FR. Testing for inherited thrombophilia does not reduce recurrence of venous thrombosis. *J Thromb Haemostasis* 2008;6:1474-1477.
20. Stevens S, Woller S, Bauer K, Kasthuri R, Cushman M, Streiff M, Lim W, Douketis J. Guidance for the evaluation and treatment of hereditary and acquired thrombophilia. *J Thromb Thrombolysis* 2016;41:154-64.
21. Baglin T, Gray E, Greaves M, Hunt BJ, Keeling D, Machin S, Mackie I, Makris M, Nokes T, Perry D, Tait RC, Walker I, Watson H; British Committee for Standards in Haematology. Clinical guidelines for testing for heritable thrombophilia. *Br J Haematol* 2010; 149:209-20.
22. Jennings I, Steven K, Woods T, Preston FE. Multilaboratory Testing in Thrombophilia through the United Kingdom National External Quality Assessment Scheme (Blood Coagulation) Quality Assurance Program. *Sem in Thromb and Hemost* 2005;31:66-72.

## Resultados del tratamiento de LAL en adultos

*Erick Crespo-Solis,<sup>1</sup> Karla Espinosa-Bautista,<sup>2</sup> Martha Alvarado-Ibarra,<sup>3</sup> Étta Rozen-Fuller,<sup>4</sup> Fernando Pérez-Rocha†,<sup>5</sup> Chantal Nava-Gómez,<sup>2</sup> Maricela Ortiz-Zepeda,<sup>3</sup> José Luis Álvarez-Vera,<sup>3</sup> Christian Omar Ramos-Peñañiel,<sup>4</sup> Luis Antonio Meillón-García,<sup>5</sup> Sergio Rodríguez-Rodríguez,<sup>6</sup> Alan Pomerantz-Okon,<sup>6</sup> Roberta Demichelis-Gómez<sup>6</sup>*

<sup>1</sup> Hospital Regional de Alta Especialidad de Ciudad Victoria, Ciudad Victoria, Tamaulipas, México.

<sup>2</sup> Instituto Nacional de Cancerología, Ciudad de México, México.

<sup>3</sup> Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, ISSSTE, Ciudad de México, México.

<sup>4</sup> Hospital General de México, Ciudad de México, México.

<sup>5</sup> Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS, Ciudad de México, México.

<sup>6</sup> Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, Ciudad de México, México.

Las leucemias agudas linfoides (LAL) son enfermedades heterogéneas en términos de presentación y patología. Se caracterizan por la proliferación clonal de células madre hematopoyéticas, o de células progenitoras de linaje específico linfóide (células B o T).<sup>1</sup>

Los avances en el tratamiento de la LAL, han mejorado la supervivencia de los pacientes adultos con esta enfermedad, alcanzando respuestas completas (RC) del 80 al 90%, y supervivencias globales (SG) de 40 y 50%.<sup>2,3</sup> Estos avances terapéuticos incluyen la aplicación de quimioterapias basadas en protocolos pediátricos con L-asparaginasa;<sup>4,5</sup> la asociación de inhibidores de tirosín-cinasa de ABL/BCR para las LAL Philadelphia positivas;<sup>6,7</sup> la administración de anticuerpos específicos (anti-CD20 y anti-CD22) y biespecíficos (BITE),<sup>8-11</sup> así como el reconocimiento de la importancia de la enfermedad mínima residual (EMR) para la toma de decisiones terapéuticas.<sup>12</sup>

Los datos de RC y SG de pacientes adultos con LAL en la población mexicana son heterogéneos y las publicaciones demuestran limitantes para poder realizar conclusiones certeras (series pequeñas, diversos tratamientos que dificultan comparaciones, falta de identificación de riesgos por cariotipo o FISH).<sup>13-18</sup>

El Grupo de Trabajo de la Leucemia Aguda (GTLA) fue creado como resultado de una iniciativa de la Agrupación Mexicana para el Estudio de la Hematología, A.C. (AMEH) para promover la investigación de la leucemia aguda en México. El objetivo del primer estudio del GTLA, fue realizar un análisis retrospectivo, multicéntrico de supervivencia de una serie de pacientes adultos con LLA en centros de referencia de la Ciudad de México, tratados entre 2009 y 2015.

Fueron seleccionados todos aquellos expedientes de pacientes que cumplían con el diagnóstico de LAL con base en los criterios de la OMS. Se registraron los datos demográficos, datos de laboratorio, así como de aspirado de médula ósea (MO), biopsia de MO, inmunofenotipo o inmunohistoquímica, en los casos donde el inmunofenotipo no estuviera presente. De igual manera se registraron a todos los pacientes que tenían cromosoma Ph<sup>+</sup> mediante el estudio de cariotipo convencional o FISH (*Fluorescent In Situ Hybridization*).

Para el análisis estadístico las variables continuas fueron descritas en medianas e intervalos; las variables categóricas en frecuencias y proporciones. Para obtener SG y SLE se utilizó el método de Kaplan-Meier. Para comparar diferencias de proporciones entre grupos se utilizaron las pruebas estadísticas de Chi-cuadrado o exacta de Fisher en casos de distribución paramétrica y no paramétrica, respectivamente. Para diferencias de variables numéricas entre los grupos se utilizó la T de Student y la U de Mann-Whitney en casos de distribución paramétrica y no paramétrica, respectivamente. Se realizó un análisis de riesgos proporcionales de Cox (uni y multivariado) para determinar los posibles factores de riesgo relacionados con la SG y SLE.

## Resultados

Se incluyeron 559 pacientes adultos con diagnóstico de LLA tratados durante 2009 a 2015 en cinco centros de referencia de la Ciudad de México: Instituto Nacional de Cancerología (INCAN), Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán (INCMNSZ), Hospital General de México (HGM), Centro Médico Nacional 20 de Noviembre ISSSTE (CMN 20 Nov), Centro Médico Nacional Siglo XXI IMSS (CMN SXXI). De 559 pacientes, 258 (46.2%) fueron mujeres y 301 (53.8%) hombres. La mediana de edad fue de 28 años (intervalo, 14-81 años). Es importante destacar que 376 casos (67.3%) pertenecían al grupo AYA, adultos 138 casos (24.7%) y adultos mayores 45 casos (8.1%). Se encontró síndrome de lisis tumoral (SLT) en 9.8% de los pacientes y se observó alteración en las pruebas de funcionamiento hepático a más de 2.5 veces el límite superior normal (PFH  $\geq$  2.5 LSN) en 66/494 (13.4%). En cuanto al desempeño físico, se obtuvo ECOG 0-1 en 68.5%. Con base en el inmunofenotipo se pudo subclasificar de manera adecuada a 509 (91%) pacientes; de los cuales la mayoría correspondió con LLA pre-B (87.4%). La información de citogenética estuvo disponible en 54.5% de los casos ya sea por falta de acceso a la prueba o falta de crecimiento en metafases. De los 305 casos analizables la mayoría fue de cariotipo normal (70.5%) y casos Ph<sup>+</sup> en 16.7%. El grupo AYA presentó una frecuencia de casos con cariotipo normal en 77.8% y casos LLA-Ph<sup>+</sup> de 10.8%; estas diferencias fueron estadísticamente significativas ( $p = 0.0001$  en ambos casos). Se consideró pacientes de alto riesgo sí al momento del diagnóstico tenían cualquiera de los siguientes: cuenta de leucocitos  $\geq 30 \times 10^9/L$  en casos de estirpe B;  $\geq 100 \times 10^9/L$  en casos de estirpe T y citogenética

de mal pronóstico; o bien, falta de RC temprana. Encontramos que con estas características 52.1% de los pacientes cumplió con criterios de alto riesgo. El esquema de tratamiento más comúnmente administrado fue Hyper-CVAD (47% de los casos), seguido de esquemas institucionales en 36.1% y regímenes pediátricos en 10.2%. Se observó que en aproximadamente 20% de los casos hubo un retraso considerable en la aplicación de la quimioterapia. El uso de imatinib y dasatinib se administró en 4.5% y 3.4%; respectivamente. Por otro lado, 32 pacientes recibieron TCH alogénico (5.7%). Se logró RC temprana en 387/559 (69.2%) de los casos, cabe señalar que de estos, 16.3% requirió un segundo ciclo de quimioterapia para poder lograr la RC. Se consideraron primariamente refractarios 13.1%. Se registró mortalidad relacionada a tratamiento de inducción en 10.6%, mientras que otro 10.6% de los pacientes murió en RC durante otras etapas del tratamiento; por lo que la tasa de mortalidad relacionada a quimioterapia a lo largo de todo el tratamiento fue de 21.2%.

Al momento del análisis 26.7% de los casos había sobrevivido, con una mediana de SG de 12.97 meses (IC95%; 11.49-14.46 meses) y SLE de 16 meses (IC95%; 13.30-18.69 meses); la SG de los pacientes que lograron RC fue de 17 meses (IC95%; 15.14-18.85 meses). La SG a 3 años fue 22.1%, y por grupo de edad se distribuyó de la siguiente manera: AYAs (25.7%), adultos (17.4%) y adultos mayores (0%) ( $p = 0.0001$ ).

### Conclusiones

El presente trabajo representa la serie más grande multicéntrica de pacientes adultos con LLA en México en el que se realiza un análisis de supervivencia. Las particularidades de esta población de

pacientes amerita que se lleven a cabo estudios prospectivos en los que se pueda homogeneizar los esquemas de tratamiento con base en el grupo de edad, en particular en el grupo AYA que representa la mayoría de nuestros pacientes y que requieren esquemas de inspiración pediátrica con L-asparaginasa que permitan aumentar las tasas de RC y una disminución de las tasas de mortalidad asociada a tratamiento. En las instituciones participantes es necesario mejorar aspectos de tecnología al momento del diagnóstico tales como citogenética, FISH, y pruebas moleculares para identificar subgrupos, tales como, aquellos con la firma Ph-like; así como incrementar el número de pacientes que ingresa a protocolos de TCH.

### REFERENCIAS

1. Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood* 2016;127(20):2391-405.
2. Gökbuget N, Stanze D, Beck J, et al. Outcome of relapsed adult lymphoblastic leukemia depends on response to salvage chemotherapy, prognostic factors, and performance of stem cell transplantation. *Blood* 2012;120(10):2032-41.
3. Shaikh MU, Ali N, Adil SN, et al. Outcome of adult patients with acute lymphoblastic leukaemia receiving the MRC UKALL XII protocol: a tertiary care centre experience. *Singapore Med J* 2011;52(5):370-4.
4. Rytting ME, Jabbour EJ, Jorgensen JL, et al. Final results of a single institution experience with a pediatric-based regimen, the augmented Berlin-Frankfurt-Münster, in adolescents and young adults with acute lymphoblastic leukemia, and comparison to the hyper-CVAD regimen. *Am J Hematol* 2016;91(8):819-23.
5. Chang JE, Medlin SC, Kahl BS, et al. Augmented and standard Berlin-Frankfurt-Münster chemotherapy for treatment of adult acute lymphoblastic leukemia. *Leuk Lymphoma* 2008;49(12):2298-307.
6. Fielding AK, Rowe JM, Buck G, et al. UKALLXII/ECOG2993: addition of imatinib to a standard treatment regimen enhances long-term outcomes in Philadelphia positive acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2014;123(6):843-50.
7. Foa R, Vitale A, Vignetti M, et al. Dasatinib as first-line treatment for adult patients with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2011;118(25):6521-8.
8. Maury S, Chevret S, Thomas X, et al. Rituximab in B-lineage adult acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med* 2016;375(11):1044-53.
9. Thomas DA, Faderl S, O'Brien S, et al. Chemoimmunotherapy with hyper-CVAD plus rituximab for the treatment of adult Burkitt and Burkitt-type lymphoma or acute lymphoblastic leukemia. *Cancer* 2006;106(7):1569-80.
10. Kantarjian H, Stein A, Gökbuget N, Topp MS, et al. Blinatumomab versus Chemotherapy for Advanced Acute Lymphoblastic Leukemia. *N Engl J Med*. 2017 Mar 2;376(9):836-847
11. Kantarjian H, Thomas D, Jorgensen J, et al. Results of inotuzumab ozogamicin, a CD22 monoclonal antibody in refractory and relapsed acute lymphocytic leukemia. *Cancer* 2013;119(15):2728-36.
12. Zugmaier G, Gökbuget N, Klinger M, et al. Long-term survival and T-cell kinetics in relapsed/refractory ALL patients who achieved MRD response after blinatumomab treatment. *Blood* 2015;126(24):2578-84.
13. Diaz-Ruiz R, Aguilar-Lopez L, Vega-Ruiz A, et al. Analysis of clinical-biological features of adult acute lymphoblastic leukemia (ALL). *Gac Med Mex* 2015;151:136-44.
14. Arteaga-Ortiz L, Buitron-Santiago N, Rosas-Lopez A, et al. Experiencia del INCMNSZ en pacientes adultos con leucemia linfocítica aguda. Cohorte 2003-2007 con esquemas de tratamiento Hiper-CVAD y Protocolo



0195. Rev Invest Clin 2008;60(6):459-69.
15. Ruiz-Delgado GJ, Macias-Gallardo J, Lutz-Presno JA, et al. Outcome of adults with acute lymphoblastic leukemia treated with a pediatric-inspired therapy: a single institution experience. *Leuk Lymphoma* 2011;52(2):314-6.
  16. Ramos C, Rozen E, Leon M, et al. Tratamiento de la leucemia linfocítica aguda del adulto. Experiencia de un hospital en la Ciudad de México. *Rev Med Chile* 2011;139(9):1135-42.
  17. Ramos-Peñafiel CO, Cabrera-García A, Rozen-Fuller E, et al. Comparación del Hyper-CVAD con un régimen institucional en el tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda del adulto en un Hospital de México. *Rev Peru Med Exp Salud Publica* 2014;31(3):525-9.
  18. Jaime-Perez JC, Jimenez-Castillo RA, Herrera-Garza JL, et al. Survival rates of adults with acute lymphoblastic leukemia in a low-income population: a decade of experience at a single institution in Mexico. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2017;17(1):60-8

**Enfermedad mínima residual en las enfermedades oncohematológicas: de la remisión completa a la sensibilidad para detectar una célula neoplásica en 10 millones de células normales**

Pedro Arturo Zárate-Rodríguez  
 Hospital Central Sur PEMEX, Ciudad de México.

La Enfermedad mínima residual (EMR) se define como la enfermedad persistente o remanente, detectable por las técnicas convencionales conocidas y utilizadas para identificar una enfermedad oncohematológica. La persistencia de una cantidad pequeña de células malignas tras el tratamiento con intención curativa puede significar que el tratamiento ha sido insuficiente. El punto a definir es precisar

lo que representa esa pequeña cantidad de células malignas.

Al hablar de EMR se tiene que partir de conceptos anteriores utilizados para evaluar respuesta a tratamiento que es la remisión completa y la respuesta clínica completa.

La definición de remisión completa clásica fue crítica en la evaluación y el diseño de las distintas estrategias terapéuticas empleadas en el tratamiento de pacientes con Leucemias y Linfomas, determinada por la presencia de < 5% de células de aspecto inmaduro (blastos).<sup>1</sup>

Todas las series clínicas que evaluaron eficacia de los principales tratamientos de rutina empleados en la actualidad, se basaban en protocolos diseñados bajo esta definición. La incorporación en las dos últimas décadas de métodos de diagnóstico y seguimiento con mediciones más precisas y objetivas que la morfología, como la citogenética tipo FISH, la citometría de flujo convencional, la llamada citometría de flujo de nueva generación y las técnicas de biología molecular, ha permitido poner de manifiesto una gran variabilidad de estados de enfermedad medible por los anteriores métodos en los pacientes con respuesta completa morfológica, con masas tumorales residuales que oscilan entre 0 y  $10^{10}$  células neoplásicas.<sup>1,7</sup>

**Importancia de la relación de EMR y riesgo de recaída (RR)**

Estudios mostraron que la presencia de enfermedad residual por encima de un nivel, predeciría de forma muy certera la probabilidad de recidiva. En Leucemias agudas linfoblásticas con EMR de  $10^{-3}$  después de tratamiento de consolidación, el riesgo de recaída fue de 70%; sin embargo, la presencia de células residuales tampoco fue en sí misma, una indicación de recaída inminente.<sup>2</sup>

En la actualidad los objetivos establecidos en los ensayos clínicos con nuevos medicamentos son la sobrevida libre de progresión y la sobrevida global, la obtención de la EMR negativa y su duración, será el indicador a medir en cada paciente.<sup>15</sup>

El esfuerzo es ahora, obtener la EMR más profunda y así prolongar estos parámetros lo mayor posible; de esta forma, la EMR se está llevando de los ensayos clínicos a aplicarse en la práctica clínica diaria.<sup>6</sup>

**Técnicas para la detección de EMR**

Las más utilizadas han sido: citometría de flujo; citogenética convencional e hibridación *in situ* con fluorescencia (FISH), técnicas de biología molecular, histopatología convencional, IRM, PET-TC, microscopía electrónica, aneuploidia por citometría de flujo, NGS y citometría de flujo de nueva generación (NGF).

La relevancia actual de la duración y profundidad de la respuesta al tratamiento, hace recomendable utilizar técnicas para evaluar y dar seguimiento a la EMR, que sean más específicas y sensibles, entre otras cualidades:

- a) Especificidad (capacidad de distinguir las células malignas de las normales evitando así falsos positivos o negativos); esta característica es importante si consideramos que no hay un marcador que establezca que una célula sea maligna, sino fenotipos aberrantes, por expresión anormal de los marcadores en algún momento de la diferenciación fenotípica.
- b) Sensibilidad (límite de detección); esta bien establecida la sensibilidad de cada método; en EMR por CMF, la sensibilidad se incrementa cuando se cuentan mas



eventos en una muestra: no será la misma sensibilidad detectar 40 células residuales con fenotipo aberrante en, 1000, 10,000, 100,000, 1 millón o 10 millones de células analizadas.

- c) Reproducibilidad (facilidad de estandarización entre diferentes laboratorios;<sup>6,7</sup> no obstante que existen esfuerzos bien documentados, validados y con amplia aceptación como la estandarización del Proyecto Euroflow y EuroMRD para CMF, ó Euroclonality para PCR, esta es una característica de la cual se sigue careciendo en muchos laboratorios. Euroflow es el consenso de estandarización en CMF para identificación fenotípica y EMR en neoplasias hematológicas más sustentado, documentado<sup>5,14</sup> y que ya tiene aplicabilidad en nuestro país actualmente en más de 20 laboratorios de citometría en los sectores público y privado.

Es deseable que tengan sencillez técnica, permitan y faciliten correlación clínica y preferiblemente de bajos costos.

Para los objetivos actuales de la EMR, algunos de estos métodos poco sensibles y específicos ya no tienen cabida, prevaleciendo actualmente la CMF y la Secuenciación por PCR.

#### Aplicación de la citometría de flujo (CMF) en la EMR

Es especialmente útil en la evaluación y seguimiento de las leucemias agudas, las leucemias linfoides crónicas y algunos otros síndromes linfoproliferativos B ó T con infiltración medular o expresión en sangre periférica. La evaluación mediante citometría de flujo de aneuploidías en el ADN (contenido

global de ADN) se ha demostrado especialmente útil en el mieloma múltiple y en algunas leucemias. La determinación de fenotipos propios de la población leucémica, su persistencia en la recidiva y la presencia de fenotipos aberrantes, son de enorme utilidad en la evaluación de la EMR. Ya mencionamos que las células leucémicas no presentan antígenos específicos que permitan diferenciarlas de las células normales.<sup>6</sup>

Estos fenotipos leucémicos suelen caracterizarse por la coexpresión en una misma célula de antígenos asociados a dos líneas celulares, la presencia de asincronismos madurativos e incluso alteraciones en la cantidad del antígeno expresado, así como la localización aberrante de fenotipos restringidos a ciertos tejidos. La sensibilidad de este método se ha calculado mediante estudios de dilución de células leucémicas en médulas óseas normales entre  $10^{-4}$  y  $10^{-5}$ , esto es, una célula leucémica por cada 10,000-100,000 células.<sup>3</sup>

Las combinaciones estandarizadas de fenotipos utilizadas en el seguimiento de leucemias agudas y síndromes linfoproliferativos crónicos B y discrasias de células plasmáticas, como los paneles del consorcio Euroflow, han sido establecidos revisando los inmunofenotipos de pacientes con enfermedades oncohematológicas, en comparación con fenotipos reactivos o incluso inmunofenotipos de pacientes recuperándose de un ciclo de quimioterapia y de personas sanas. Fue un proyecto de estandarización que llevó más de diez años, en el cual participaron más de 20 centros europeos de 11 países.<sup>5,14</sup>

Desde un punto de vista clínico, la evaluación de la EMR mediante citometría en las leucemias agudas se lleva a cabo en distintos momentos del tratamiento:

Tras la inducción, al finalizar la quimioterapia, en los productos de aféresis para trasplante, en el seguimiento o sencillamente en la evaluación de cualquier sospecha clínica de recaída. Su valor en cada una de estas situaciones, en LAL se encuentra definido.

El momento de desaparición y reaparición de la EMR es crucial para predecir quienes están destinados a una posible recidiva y quienes se mantendrán en remisión completa. El momento de estudiar la EMR dependerá de la enfermedad neoplásica, la evolución clínica de los pacientes y la etapa de tratamiento en la que se encuentra cada caso. Determinación del tipo y momento de estudio de la EMR es variable de un ensayo clínico a otro, por lo que en lo que corresponda a pacientes fuera de ensayos clínicos, corresponderá al médico tratante tomar una decisión personalizada sobre el momento adecuado.<sup>15,16</sup>

#### EMR por CMF en las leucemias agudas

##### *Leucemia aguda linfoblástica (LAL)*

En las últimas 4 décadas se profundizó el conocimiento en la respuesta temprana al tratamiento en pacientes con LLA para predecir riesgo de recaída. El 20-25% de los pacientes que inicialmente respondían al tratamiento y alcanzaban remisión completa (no presentan blastos en médula ósea), recaen durante el tratamiento o luego de finalizar del mismo.

En LAL, los estudios de EMR por técnicas moleculares mostraron, primero en series pediátricas y posteriormente confirmado en serie de adultos, que son útiles en la predicción de recaída identificando grupos de enfermos con pronóstico diferente, siendo, el riesgo de recaída proporcional al nivel de EMR. Estudios posteriores, con técnicas de citometría de flujo han mostrado que ambas metodologías obtienen

resultados similares, si bien la sensibilidad de la técnica de PCR era superior, con la mejora en las técnicas de citometría, la sensibilidad en algunos estudios ya fue similar.<sup>3,6</sup> En la mayoría de los análisis, el nivel de EMR ha quedado establecido como un factor pronóstico independiente, si bien su presencia se correlaciona con subtipos citogenéticos/moleculares y, en menor medida, con datos clínicos a la presentación. Los estudios de EMR en la actualidad constituyen una herramienta fundamental para identificar pacientes con un alto riesgo de recaída y, necesidad de medidas terapéuticas diferentes (p. ej., cambio de quimioterapia incluyendo el trasplante de progenitores hematopoyéticos, utilización de nuevas drogas, etc.) Igualmente, estos estudios también identificaron pacientes con bajo riesgo de recaída y, por tanto, que no deben recibir tratamientos intensivos innecesariamente.

El inmunofenotipo en una leucemia aguda se define al diagnóstico en más de un 95% de los pacientes con LLA y sirve para detectar EMR durante el tratamiento, habitualmente con una sensibilidad de 0.01% (1 blasto en 10.000 células normales); esta práctica, por accesibilidad es más común por CMF que por PCR. La identificación de factores clínicos y biológicos asociados a pronóstico establece el concepto de estrategia ajustada al riesgo. La detección de EMR en la fase de inducción (días 15 y 33 del tratamiento) permite intensificar el mismo y eventualmente disminuir el riesgo de recaídas.

En LAL en niños ya se han establecido en base a estudios bien llevados, evaluar la EMR por citometría flujo en MO dependiendo del esquema, en días específicos o momentos bien definidos.

Existen varios estudios prospectivos en marcha que estratifican a los

pacientes de acuerdo al nivel de EMR y se les asigna un tratamiento distinto según su grupo de riesgo, lo que, de confirmarse su utilidad, permitirá, en un futuro, administrar tratamientos individualizados y mejorar el pronóstico de estos pacientes.<sup>3,6,15</sup>

#### *Leucemia aguda mieloblástica (LAM)*

En LAM la EMR por CMF no ha tenido tanta utilización, posiblemente por la falta de estandarización en los paneles de identificación al momento del diagnóstico por lo que las metodologías moleculares han tenido mayor aplicación: sin embargo en nuestro medio no es fácil el acceso a ellas. En LAM, el marcador guía empleado como blanco tumoral en la mayoría de los estudios de EMR, ha sido el análisis mediante RT-PCR de las traslocaciones cromosómicas más frecuentes. Estos estudios han mostrado la utilidad de la EMR para identificar pacientes con peor supervivencia y detectar de forma precoz la recaída molecular antes de que se produzca la recaída clínica, lo que aún puede permitir modificar tratamientos.

Además también han mostrado cómo la cinética de recaída es diferente según la translocación, más rápida en LMA t(15;17) que en inv(16) o t(8;21). Sin embargo, estas traslocaciones permiten el estudio en el 30-40% de todas las LMA. Esto hace que se necesiten métodos de EMR alternativos, entre los que se encuentran los estudios de mutaciones tumorales (p. ej., mutaciones del NPM1) o bien expresión de genes que, o bien no son expresados en células hematopoyéticas normales (p. ej., gen PRAME) o bien las células neoplásicas presentan hiperexpresión de los mismos (p. ej., gen WT1). Los estudios preliminares empleando estos blancos moleculares identifican pacientes con pronóstico diferente, sin embar-

go estos resultados deben validarse en más series de pacientes. La CMF en EMR, ha mostrado utilidad para identificar pacientes con diferente pronóstico; si bien el número de estudios es inferior, los resultados son menos consistentes debido, en parte, a la dificultad de identificar de forma específica los blastos mieloides.<sup>6</sup> Sin duda, los esfuerzos de estandarización del grupo de Euro Flow<sup>5</sup> y las mejoras técnicas de la CMF aumentarán el valor predictivo de la CMF en LMA; de hecho ya se cuenta con un panel Euroflow preliminar para EMR en LAM, aunque este aún no se ha validado.

#### *Leucemia mieloide crónica (LMC)*

En la LMC antes de la introducción de los inhibidores de la tirosina cinasa, el estudio de la EMR estaba restringido a pacientes alotrasplantados, ya que en el resto, la respuesta hematológica y citogenética era suficiente para evaluar a los pacientes. Pero la alta eficacia de esta respuesta hizo que se requiriera una técnica de cuantificación más sensible, más allá de la citogenética; es cuando se desarrolla la genética molecular para cuantificar el gen de fusión bcr-abl, mediante PCR en tiempo real. Está demostrado que la respuesta molecular mayor se relaciona con la mayor sobrevida libre de progresión; asimismo, esta medición periódica durante el tratamiento ha permitido ajustar dosis de medicamentos, cambiar a 2da generación de ITKs ó realización de alotrasplantes; incluso ha llevado a realizar estudios de mutaciones de abl cuando se sospecha resistencia a medicamento. La falta de estandarización inicial se ha resuelto con la Escala internacional para comparar las diferentes metodología utilizadas.<sup>4,6</sup>

La CMF convencional no tiene ningún papel para evaluar EMR en esta enfermedad, sin embargo el consorcio Euroflow trabaja en la

medición de bcr-abl por esta técnica; aun no tiene validación por lo que en esta patología el campo de la EMR pertenece a la genética molecular.

#### *Leucemia linfocítica crónica (LLC) y otros síndromes linfoproliferativos cónicos B (SLPC B)*

En la LLC, como en otras entidades, se ha pretendido usar como Guía de las decisiones clínicas al resultado de la enfermedad mínima residual. Con las nuevas combinaciones terapéuticas parece razonable que desde un punto de vista clínico nos preguntemos si la EMR puede utilizarse para definir la duración del tratamiento y para plantear si son necesarias estrategias de consolidación o intensificación terapéutica.<sup>8</sup> Las células leucémicas de la LLC tienen características inmunofenotípicas y moleculares que permiten diferenciarlas de los linfocitos B normales. El IWCLL determinó que cuando el paciente presenta menos de una célula leucémica en 10,000 leucocitos normales el paciente ha alcanzado criterios de remisión clínica (RC o RP) con EMR negativa (sensibilidad del 0,01% o  $10^{-4}$ ). Por tanto, el método para el estudio de EMR debe presentar como mínimo una sensibilidad de  $10^{-4}$ .<sup>9</sup> Aunque actualmente disponemos de metodología con mayor sensibilidad ( $10^{-5}$  ó  $10^{-6}$ ), como la citometría de flujo de nueva generación de 8 colores o la metodología NGS, no hay estudios prospectivos que hayan mostrado su utilidad clínica. No obstante, se debe considerar que el planteamiento de curación de la LLC pasa por la no detección de la enfermedad en ninguno de sus compartimentos (SP, MO, bazo, hígado y ganglios), y que la metodología actual de análisis de la EMR se centra en el estudio de la misma en SP y MO, siendo necesario también desarrollar métodos para evaluar su actividad en los otros comparti-

mentos (valor del estudio del ADN de células tumorales circulantes) ó combinando métodos de imagen con CMF ó PCR.<sup>10</sup>

Estas respuestas solo podrán contestarse bajo el desarrollo de ensayos clínicos prospectivos aleatorizados en los que se incluya la EMR como un objetivo primario. Para ello será necesario establecer que el efecto de un tratamiento específico produce un efecto en la EMR y que esta EMR predice el efecto clínico beneficioso. Se requerirá investigar los efectos del tratamiento en evaluación en EMR, en comparación con los efectos del tratamiento de control, y si la EMR alcanzada nos permite predecir la magnitud del efecto en la SLP y la SG para que realmente la EMR sea una variable independiente de las mismas. Los diferentes esquemas terapéuticos no alcanzan los niveles de EMR deseados en los mismos tiempos, por lo que será necesario explorar los diferentes momentos de estudio de EMR; los resultados para un medicamento no serán equiparables a los de otro agente respecto a su valor independiente de SLP y SG. Se requerirá evaluar de forma prospectiva y constante este dato con cada nuevo agente terapéutico y/o con las diferentes combinaciones de ellos. En el momento actual las diferentes guías internacionales de diagnóstico y tratamiento de los pacientes con LLC no contemplan aún la introducción de la EMR como una herramienta para la toma de decisiones o como un objetivo a alcanzar en los pacientes que requieren tratamiento, pero esto deberá cambiar pronto.<sup>9,10</sup>

#### *Mieloma múltiple (MM)*

En el Mieloma se cuenta ya con una gran cantidad de estudios en donde el verdadero valor de la remisión o respuesta completa recae en el estatus de la EMR.<sup>11</sup> Posiblemente por el hecho que la medición por otras

técnicas menos sensibles, como el FISH detecta alteraciones citogenéticas encriptadas, asociadas al Mieloma Múltiple, su seguimiento para la EMR es complicado, aunado a la gran cantidad de estudios de EMR por CMF, que ya han consolidado esta metodología para MM. La forma de hacer EMR por CMF ha cambiado en los últimos años, de baja sensibilidad a alta sensibilidad, o de 1ª (4 colores) y 2ª generación (8 colores) a Última generación (10,000,000).<sup>12</sup> Aquí se logra una sensibilidad de  $10^{-6}$  o  $10^{-7}$ , lograndose equiparar la NGS a la NGF, ya que ambas la alcanzan; precisamente en mieloma múltiple es donde se ha validado por el consorcio Euroflow, un panel para medir la EMR en un solo tubo con marcadores en 8 diferentes fluorocromos.<sup>14</sup>

En muchos ensayos clínicos de Mieloma Múltiple se evidencia el valor de tener EMR negativa, independiente de que el paciente se encuentre con respuesta parcial o respuesta completa, o que tenga asociación a alteraciones citogenéticas descritas como de mal pronóstico.<sup>13</sup>

Es bien conocido también, el tiempo para alcanzar la EMR negativa es mayor cuando se usa Citometría de flujo de 1ª gen (4 colores) y se cuentan 100,000 eventos que cuando se usa 2ª gen (8 colores), pudiendo contar si se realiza un proceso de concentración de la muestra (Bulk lysis), hasta 10 millones.<sup>12</sup> EMR ha modificado la SLP de pacientes con inmunofenotipos en remisión de 3-5 años a 8-10 años (con las técnicas de alta sensibilidad: NGF).

#### **Conclusiones**

En la actualidad, la información proporcionada por los estudios de EMR en las enfermedades oncohemopatías malignas constituye un factor pronóstico independiente que añade valor a otros parámetros

clínico-biológicos, tanto en hemopatías malignas agudas y crónicas. Su valor en estudios clínicos controlados ha hecho que su resultado, obtenido en determinados momentos evolutivos, se tome en cuenta para la toma de decisiones terapéuticas en el diseño de los nuevos protocolos terapéuticos en determinadas enfermedades (ej., LLA, LLC y MM).

El nivel de EMR permite modular la intensidad y la duración del tratamiento, elegir el momento más adecuado para indicar un auto o alotrasplante, así como aconsejar ciertos tratamientos que sólo son eficaces cuando el nivel de EMR está por debajo de niveles clínicos. Permitirá detectar de forma precoz la reaparición de células neoplásicas, para utilizar terapias que sean más eficaces para controlar en ese momento a la enfermedad, que cuando la enfermedad clínicamente ha recaído.

Sobre la EMR y los métodos que se utilicen para determinarla, estos: a) deberán ser independientes del tratamiento, b) debe ser independiente de la etapa clínica y de los factores pronósticos relevantes, c) estos métodos deben ser confiables y disponibles, definiendo en forma consensada la muestra para su análisis y el origen de ésta.

Un aspecto imprescindible de estos métodos es la estandarización de los paneles de marcadores que se están empleando en cada laboratorio, sino también estudios de control de calidad entre todos los que realicen los mismos métodos, para tener reproducibilidad. Euroflow es una estrategia para CMF demostrada y comprobada, que se puede adoptar en cualquier citómetro de 3 rayos láser y 8 colores, alineados a las compensaciones y ajustes recomendados en dicha estandarización.

Para algunas hemopatías será necesario confirmar estos resultados

en estudios clínicos aleatorizados con estudios de EMR analizada mediante técnicas estandarizadas. Esto podrá llevar a individualizar el tratamiento de cada paciente, continuar la misma terapéutica o modificarla por otras alternativas, cuando se detecten células residuales; suspender un tratamiento de mantenimiento con el fin de evitar toxicidad añadida, cuando se pueda demostrar que, en un paciente tiene EMR negativa de alta sensibilidad.

## REFERENCIAS

1. M. L. Gutiérrez Menéndez, L. Quintana, C. Domínguez, E. Bordón y Pedro C. Lara. Hospital Universitario de Gran Canaria. Enfermedad Mínima Residual. *Biocáncer* 4; (2007)
2. Coustan-Smith E, Sancho J, Hancock ML, et al.: Clinical importance of minimal residual disease in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2000, 96: 2691-2696.
3. Bhojwani D, Kang H, Moskowitz NP, et al. Biologic pathways associated with relapse in childhood acute lymphoblastic leukemia: a Children's Oncology Group study. *Blood*. 2006; 108:711-717
4. Baccarani, Michelle, Cortes, Jorge, Pane, Fabrizio et al. Chronic Myeloid Leukemia: An update of concepts and managements Recommendations of European Leukemia Net. *Journal of Clinical Oncology*. Vol. 27 Num. 36 Dec 2009; pp. 6041-6051.
5. J.J.M. van Dongen, Achievements of the EuroFlow Consortium, Mexican EuroFlow Workshop, Mexico city, 17 March 2016.
6. M. González, R. García-Sanz, M.C. Chillón, L. Marín, R. Corral, M.E. Alonso-Sarasquete, M. Alcoceba, A. Balanzategui, M.B. Vidriales, J.F. San Miguel Utilidad en la práctica clínica de la detección de la enfermedad mínima residual. *Haematologica/ edición española* | 2011; 96
7. Tomás JF, Román A, Subirá D, Vizcarra E, Llamas P, Fernandez de V J. Enfermedad Mínima Residual. Significado de la remisión en enfermedades oncohematológicas. *Haematologica* (ed. española.), volumen 89, extraordinario 1, octubre 2004
8. Hallek M, Cheson BD, Catovsky D, Calligaris-Cappio F, Dighiero G, Döhner H, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic lymphocytic leukemia: A report from the International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia updating the National Cancer Institute-Working Group 1996 guidelines. *Blood*. 2008; 111: 5446-5464.
9. Thompson PA, Wierda WG. Eliminating minimal residual disease as a therapeutic endpoint: Working toward cure for patients with CLL. *Blood*. 2016; 127:279-85.
10. García Vela JA, García Marco JA. Enfermedad mínima residual en la Leucemia linfocítica crónica. *Med Clin (Barc)*. 2017. <http://dx.doi.org/10.1016/j.medcli.2017.06.067>
11. Alberto Orfao, Bruno Paiva, Juan FloresMontero, Noemi Puig, Laura Gutierrez, Ramon Garcia-Sanz, Maria-Victoria Mateos, Juan Jose Lahuerta and Jesus San Miguel. Characterization of Minimal Residual Disease in Multiple Myeloma. *Blood* 2015 126: SCI-52
12. Paiva B, Puig N, Cedená MT, Cordon L, Vidriales MB, Burgos L, Flores-Montero J, Lopez-Anglada L, Gutierrez N, Calasanz MJ, Martín-Ramos ML, Garcia-Sanz R, Martínez-Lopez J, Oriol A, Blanchard MJ, Rios R, Martín J, Martínez J, Sarra J, Hernández M, de la Rubia J, Krsnik I, Moraleda JM, Palomera J, Bargay J, Orfao A, Rosinol L, Mateos MV, Lahuerta JJ, Bladé J and San Miguel JF. Impact of Next-Generation Flow (NGF) Minimal Residual Disease (MRD) Monitoring in Multiple Myeloma (MM): Results from the Pethema/GEM2012 Trial. *Blood* 2017 130:905
13. Jean-Luc Harousseau, Herve Avet-Loiseau. Minimal Residual Disease Negativity Is a New End Point of Myeloma Therapy. *Journal of Clinical Oncology*, Vol 35, No 25 (September 1), 2017; pp 2863-2865
14. JJ M van Dongen, L Lhermitte, S Böttcher, J Almeida, VHJ van der Velden,

J Flores-Montero, A Rawstron, V Asnafi, Q Le´ crevisse, P Lucio, E Mejstrikova, T Szczepanski, T Kalina, R de Tute, M Brüggemann, L Sedek, M Cullen, AW Langerak, A Mendonca, E Macintyre, M Ayuso, O Hrusak, MB Vidriales and A Orfao on behalf of the EuroFlow Consortium. EuroFlow antibody panels for standardized n-dimensional flow cytometric immunophenotyping of normal, reactive and malignant leukocytes. *Leukemia* (2012) 26, 1908–1975.

15. Jacques J. M. van Dongen, Vincent H. J. van der Velden, Monika Brüggemann, and Alberto Orfao. Minimal residual disease diagnostics in acute lymphoblastic leukemia: need for sensitive, fast, and standardized technologies. *Blood*, 25 June 2015; Vol 125, Num 26, pp 3996-4009.
16. Theunissen P, Mejstrikova E, Sedek L, van der Sluijs-Gelling A, Gaipa G, Bartels M, Sobral da Costa E, Kotrová M, Novakova M, Sonneveld E, Buracchi C, Bonaccorso P, Oliveira B, G. te Marvalde, Szczepanski T, Lhermitte L, Hrusak O, Le crevisse Q, Grigore GE, Froňková E, Trka J, Brüggemann M, Orfao A, van Dongen JJ and van der Velden VHJ on behalf of the EuroFlow Consortium. Standardized flow cytometry for highly sensitive MRD measurements in B-cell acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2017; 129: 347-357.

**Abordaje diagnóstico terapéutico de la fiebre en el paciente con cáncer que desarrolla neutropenia**

Norma Angélica Matías-Juan  
Hospital Ángeles Metropolitano, Ciudad de México.

El paciente con cáncer, no solo enfrente las consecuencias de la enfermedad en sí, sino además la toxicidad de la quimioterapia implementada para su tratamiento, no de los principales retos en el paciente hemato-oncológico es el tratamiento precoz y adecuado de las principales complicaciones relacionadas. Las infecciones ocurren

en más del 50% de estos pacientes, sin embargo, con frecuencia no expresan signos que permitan el diagnóstico infeccioso con facilidad y con frecuencia comprometen la vida del paciente.<sup>1</sup>

Los factores de riesgo para estos pacientes están bien definidos, la neutropenia que desarrollan es el más importante, el riesgo incrementa conforme a la duración y la intensidad, además la función de los pocos neutrófilos circulantes está comprometida por efecto de la quimioterapia, se agregan otros factores, como son la lesión de mucosas, el uso de antibióticos y procedimientos invasivos como catéteres, sondas, venopunciones o punción lumbar, de tal forma que sumados hacen que el paciente oncológico que desarrolla neutropenia es el tipo de paciente más vulnerable a las infecciones entre los pacientes inmunocomprometidos, es por ello que identificar como tratar de forma apropiada a estos pacientes constituye uno de los más grandes retos, equivocarse, puede resultar en la muerte.<sup>1,2</sup>

Estudios en adultos muestran que los pacientes presentan fiebre en 10-50% de los pacientes con tumores sólidos y hasta 80% en los pacientes con cáncer hematológico, sin embargo, de los que presentan fiebre, solo se documenta infección entre un 20 a 30 % y bacteremia de 15-20% de los pacientes. Cuando se identifica infección localizada, los sitios más involucrados son pulmón, intestino y piel.<sup>1,3,4</sup>

Las infecciones pueden tener una gama de presentaciones, desde solo fiebre, hasta choque séptico, con un sitio de infección identificado o sin él, ser de la comunidad o adquiridas en el hospital, de origen viral, bacteriano, micótico o incluso, parasitario, sin embargo, el abordaje inicial será contra bacterias, ya que son las responsables de infecciones primarias, los hongos se esperan

como infecciones secundarias, es decir en episodios donde un cuadro inicial de fiebre ha sido controlado y la fiebre se presenta nuevamente<sup>2</sup>. Las bacterias responsables se muestran en el **Cuadro 1**.

En la actualidad, especial interés se tiene en infecciones por microorganismos extremadamente o pan-resistentes, como *Pseudomonas aeruginosa* y *Klebsiella pneumoniae* resistente a carbapenémicos, *E. coli* resistente a colistina, *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina, *Enterococcus faecium* resistente a vancomicina y *Clostridium difficile*.<sup>2</sup>

Es de tomarse en cuenta el beneficio, pero también el daño colateral que tienen los antibióticos ya que son pacientes que por un lado requieren antibióticos de forma temprana, pero por otro, estos impactarán la microbiota, dando la oportunidad (seleccionando) a microorganismos a generar infecciones más graves y más difícil de tratar.

Entonces, el abordaje inicial, lo fraccionaremos en dos rubros: 1. Paciente con o sin sitio localizado de infección y 2. Tratamiento apropiado

**Neutropenia y fiebre con o sin sitio de infección identificado**

*El paciente con sitio de infección identificado:* El tratamiento estará dirigido al abordaje de los microorganismos que con mayor frecuencia causan esa infección, por ejemplo; en una neumonía lobar, *S. pneumoniae* es el agente más frecuente, esto quiere decir que deberá incluirse un antibiótico con actividad y potencia contra otras bacteria, pero también para neumococo, la cefazidima en este caso, que es una cefalosporina de tercera generación con actividad anti-pseudomonas tiene 4 veces menor actividad para neumococo que cefotaxima, ceftriaxona o cefepima; diferente a una gastroen-



Cuadro 1.

Gram negativas	Gram positivas
<i>Staphylococcus negatos a coagulasa</i> (SCN)	<i>E. coli</i>
Especies de <i>Enterococcus</i> (ERV)	<i>Klebsiella sp</i>
<i>Staphylococcus aureus</i> (SRM)	<i>Enterobacter sp</i>
<i>Streptococcus del grupo Viridans</i>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	<i>Acinetobacter sp</i>
<i>Streptococcus pyogenes</i>	<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>

teritis, donde el tratamiento estará dirigido a enterobacterias, o una lesión en piel de características necróticas o un ectima que sugieren infección por *Pseudomonas sp*.

#### El paciente sin sitio de infección identificado

En este punto y dada la urgencia del inicio de tratamiento, se han desarrollado por diversos grupos de expertos algunas guías de abordaje del paciente oncológico con neutropenia y fiebre, la mayoría de ellas Europeas (Grupo EORTC), Americanas (IDSA), y Latinoamericanas concuerdan en el inicio con un antibiótico de amplio espectro con adecuada actividad contra Bacilos entéricos Gram negativos y *Pseudomonas sp*, y contra Cocos Gram positivos susceptibles, como son ceftazidima, cefepima o piperacilina/tazobactam, cada uno de estos antibióticos tienen propiedades particulares que pueden determinar su éxito, fenómenos como el del gran inóculo, la epidemiología local y la gravedad del paciente pueden ser factores que influyan en el éxito terapéutico, es por ello que en unidades donde se cuente con un infectólogo, la decisión debe ser en conjunto con el objetivo de que la respuesta sea lo más óptima posible.<sup>5,6</sup>

El uso de vancomicina de forma empírica no modifica la mortalidad, salvo que el causante del episodio infeccioso sea *Streptococcus* del

grupo *viridans*, donde el factor de riesgo más importante es la mucositis grado IV,<sup>7</sup> en caso de que la vancomicina haya sido iniciada, esta debe ser suspendida en las primeras 72 h, si no hay aislamiento de un coco grampositivo.

#### Tratamiento apropiado

Cuando hablamos de tratamiento apropiado, debemos pensar como ya se comentó en signos y síntomas además de la fiebre, si tiene sitio de infección o no, si conocemos la colonización previa y la epidemiología local y en la gravedad del paciente, al respecto de éste último punto; es importante estratificar a los pacientes en alto o en bajo riesgo, lo cual llevará a grandes ventajas ya que el paciente de bajo riesgo puede evaluarse con estancias cortas en urgencias, incluso determinar que un paciente puede manejarse de forma ambulatoria, lo cual permitirá reducir hospitalizaciones innecesarias y por ende complicaciones nosocomiales, sin comprometer la condición y el pronóstico de los pacientes. Los programas de control y uso adecuado de antibióticos deben utilizarse en este tipo de pacientes ya que tiene grandes beneficios en los pacientes y en la comunidad donde se aplicas, sin embargo, debido a que estos pacientes tienen alto riesgo de desarrollar infecciones graves y que con frecuencia comprometen la vida, se deben aplicar algunas

estrategias específica para este grupo de riesgo<sup>2</sup>.

Debido a que tenemos que actuar pronto, no retrasar el tratamiento empírico antimicrobiano, pero en un escenario de aumentar la seguridad de los pacientes se han diseñado diversos estudios de estratificación de riesgos y predicción de riesgo. La implementación de programas de control de antibióticos, son de gran relevancia y forman parte de aplicar estas estrategias de optimizar, es una población muy vulnerable, pero aún en ellos es posible.

En adultos, escalas de predicción de riesgo son recomendadas en las Guías IDSA, que son utilizadas para identificar pacientes de bajo y alto riesgo.

*The Multinational Association for Supportive Care in Cancer Risk-Index Score* (MASCC) tomando en cuenta la co-morbilidad, edad y tipo de cáncer, identificando riesgo alto o bajo con un punto de corte de 21, por debajo de esta cifra se considera de alto riesgo. Este sistema ha sido validado, solo el 5% de los pacientes identificados como de bajo riesgo, debilidades la condición del paciente definida como carga de la enfermedad, puede ser subjetiva, por lo que debe ser estandarizada (Cuadro 2).<sup>9,10</sup>

En el caso de niños, estudios de predicción de riesgo de infección bacteriana han sido desarrollados. Santolaya y cols. (PINDA) desarrolló una escala de predicción de riesgo, identificando 5 factores de alto riesgo: el tipo de cáncer, recaída, hipotensión, niveles de proteína C reactiva (PCR) y plaqueta mayor o igual a 50,000 y quimioterapia reciente, siendo la PCR mayor de 90 mg/L el factor independiente de mayor riesgo. Este modelo tiene como resultados una sensibilidad del 92%, especificidad del 76%, valor predictivo positivo del 80% y Valor predictivo negativo del 90%,

**Cuadro 2.** *The Multinational Association for Supportive Care in Cancer Risk-Index Score* (ref. 43)

Característica	Valor
Carga de la neutropenia febril (signos y síntomas leves)	5
No hipotensión (presión sistólica 90mmHg)	5
No enfermedad obstructiva crónica	4
Tumor sólido o enfermedad hematológica maligna sin infección fúngica previa	4
No deshidratación que requiera líquidos parenterales	3
Carga de la neutropenia febril con síntomas moderados	3
Estado del paciente para egreso	3
Edad < 60 años	2

aunque los parámetros del estudio fueron validados, no fue posible reproducirlos en poblaciones de países diferentes, se acuerdo a un metanálisis, se ha determinado que este y otros estudios no toman en cuenta algunas variables que hacen que estos predictores de riesgo no sean reproducibles en otras poblaciones.<sup>11</sup>

Debido a la falta de parámetros de predicción de riesgo universales, cada grupo adquiere diferentes abordajes diagnóstico-terapéuticos, siendo algunos muy agresivos incrementado el riesgo de los pacientes; y otros llevan a los pacientes al subtratamiento, poniendo en riesgo la respuesta a la infección.<sup>12-14</sup> En las últimas dos décadas se han planteado diversos estudios de predicción de infección microbiológicamente demostrada, Phillips y cols<sup>15</sup>, desarrollaron un modelo de predicción de riesgo con base a un metanálisis de datos de pacientes de un grupo colaborativo en el que participaron 15 países *Perdicting Infectious Complications in Children with Cancer* (PICNICC), tomaron en cuenta fiebre, tipo de cáncer, monocitemia y número de leucocitos absolutos y si el paciente se siente gravemente enfermo. El modelo fue robusto para predecir riesgo de infección microbiológicamente demostrada

y abre la oportunidad de replicar en otras poblaciones. El estudio de validación externa, en Australia mostro variabilidad en los resultados, sin embargo, una sensibilidad de infección microbiológicamente demostrada fue de 85.2%, variables como tipo de quimioterapia, diferencias en el tiempo y la geografía.<sup>16</sup>

**Conclusiones**

El paciente con neutropenia y fiebre, como complicación del paciente oncológico es un paciente vulnerable para desarrollar infecciones, el inicio de tratamiento antibiótico apropiado debe ser inmediato. Bajo este contexto deben tomarse en cuenta tipos de riesgo, tipo de infección y gravedad de la enfermedad, la finalidad optimizar el éxito del tratamiento y ocasionar los menos daños colaterales posibles. Las escalas de predicción contribuyen a evitar el fracaso en el tratamiento y evitar el uso innecesario de algunos medicamentos, como lo hemos visto, dado que existe variabilidad en estas escalas, es importante considerar estudios de predicción de riesgo de infección bacteriana, bacteremia, sepsis y muerte, locales y prácticos en nuestras poblaciones. Mientras esto ocurre, utilizar estos modelos puede contribuir a mejorar los resultados,

y mejorar las condiciones y el pronóstico de vida de estos pacientes.

**REFERENCIAS**

1. Klastersky J. Management of fever in neutropenic patient with different risks of complications. *Clin Infect Dis* 2004;39 (suppl 1): S32-7.
2. Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA, Boeckh MJ, Ito JI, Mullen CA et al. Clinical Practice Guideline for the Use of Antimicrobial Agent in Neutropenic Patients with Cancer: 210 Update by Infectious Disease Society of America. *Clin Infect Dis* 2011;52(4):e56-e93
3. Bodey GP, Buckley M, Sathe YS. Quantitative relationships between circulating leukocytes and infection in patients with acute leukemia. *Ann Intern Med* 1966; 64:328-40.
4. Ramphal R. Changes in the etiology of bacteremia in febrile neutropenic patients and the susceptibilities of the currently isolated pathogens. *Clin Infect Dis* 2004;39 (Suppl 1): S25-31.
5. Averbuch D, Orasch C, Cordonnier C, Livemore DM, Mikulka M, Viscoli C. et al. European guidelines for empirical antibacterial therapy for febrile neutropenic patients in the aera of growing resistance: summary of the 2011 4<sup>th</sup> European Conference on Infections in Leukemia. *Haematologica* 2013;98:1826-35.
6. Falcone M, Micozzi A, Pompeo ME, et al. Methicillin-resistant staphylococcal bacteremia in patients with hematologic malignancies: clinical and microbiological retrospective comparative analysis of *S. haemolyticus*, *S. epidermidis* and *S. aureus*. *J Chemother* 2004; 16:540-8.
7. Antoniodou A, Giamarellou H. Fever of unknown origin in febrile leukopenia. *Infect Dis Clin North Am* 2007;21:1055-90.
8. Paul M, Soares-Weiser K, Grozinsky S. Beta-Lactam versus beta-lactam-aminoglycoside combination therapy in cancer patients with neutropenia. *Cochrane Database Syst Rev* 2003:CD003038
9. Klastersky J, Paesmans M, Georgala A, et al. Outpatient oral antibiotics

for febrile neutropenic cancer patients using a score predictive for complications. *J Clin Oncol* 2006; 24:4129–34.

10. Klastersky J, Paesmans M, Rubenstein EB, et al. The Multinational Association for Supportive Care in Cancer risk index: a multinational scoring system for identifying low-risk febrile neutropenic cancer patients. *J Clin Oncol* 2000; 18:3038–51.
11. Santolaya ME, Alvarez AM, Avilés CL, Becker A, Cofré J, Enriquez N. et al. Prospective Evaluation of model of prediction of Invasive Bacterial Infection Risk among Children with Cancer, Fever and Neutropenia. *Clin Infect Dis* 2002;35:678-683.
12. *Pediatr Blood Cancer*. 2010 Oct;55(4):662-7. Predicting the risk of severe bacterial infection in children with chemotherapy-induced febrile neutropenia.
13. *Curr Opin Hematol*. 2012 Jan;19(1):39-43. Predicting the risk of severe infection in children with chemotherapy-induced febrile neutropenia.
14. *Pediatr Blood Cancer*. 2014 Oct;61(10):1786-91. Which decision rules meet methodological standards in children with febrile neutropenia? Results of a systematic review and analysis.
15. Phillips RS, Sung L, Amman RA, Riley RD, Castagnola E, Haeusler GM. Et, al. Predicting microbiologically defined infection in febrile neutropenic episodes in children: global individual participant data multivariable meta-analysis. *Brit J Cancer* 2016;114:623-30.
16. Haeusler GM, Thurky KA, Mechinaud F, et al. Predicting Infectious Complications in Children with Cancer: an external validation study. *Br J Cancer*. 2017 Jul 11;117(2):171-178.

### Comorbilidades del paciente con hemopatía maligna y tratamiento con quimioterápicos

Nidia Paulina Zapata-Canto

Instituto Nacional de Cancerología, México, Hospital Médica Sur, Cen-

tro Oncológico Diana Laura Riojas de Colosio, Ciudad de México.

### Introducción

Desde hace mucho se ha reconocido que el factor de riesgo más significativo para desarrollar cáncer es la edad (envejecimiento). También se sabe que el cáncer afecta la calidad de vida de los pacientes, con también muchos de los tratamientos empleados.<sup>1</sup>

En las siguientes 2 décadas vamos a encontrar un incremento sin precedente del número de supervivientes de cáncer mayores de 65 años o con historia de cáncer. Para enero de 2012 se estimó 8,016,226 supervivientes de cáncer en los Estados Unidos, ó 59% de los supervivientes de cáncer eran mayores de 65 años. También es importante saber que el 80% de los adultos mayores van a tener una comorbilidad y el 50% van a tener 2 o más.<sup>2</sup>

Tenemos efectos secundarios al cáncer y los secundarios al tratamiento. Dentro de los secundarios al cáncer tenemos la fatiga relacionada, decrementos en la función cognitiva entre otros; los relacionados al tratamiento algunos ejemplos son: neuropatía inducida por quimioterapia y su impacto en la estabilidad y la salud ósea observada en las mujeres postmenopáusicas tratadas con inhibidores de la aromatasa y en hombres por la terapia de supresión androgénica.<sup>2</sup> La mayoría de los cánceres hematológicos, ocurren en la edad adulta. Para poder elegir el mejor tratamiento es un problema al cual se enfrenta el hematólogo hoy en día ya que los ensayos clínicos, excluyen a este grupo de pacientes y en los casos en los que se incluyen no se parecen a los de la vida diaria. Es por eso que vamos a iniciar por describir fragilidad que no es lo mismo que comorbilidad.<sup>3</sup>

La fragilidad se define como estado de vulnerabilidad que surge de

la disminución de las reservas en múltiples órganos y sistemas que son iniciados por la enfermedad misma, la ausencia de actividad física, inadecuada ingesta nutricional, estrés y los cambios psicológicos de la edad.<sup>3</sup>

Las implicaciones de la fragilidad varían en los diferentes escenarios clínicos, el objetivo de valorar la fragilidad es para estimar la edad psicológica del paciente para las consideraciones terapéuticas y los cuidados, existe otra categoría llamada vulnerable, pre frágil. Está asociado con pobre respuesta terapéutica, toxicidad incrementada y peor supervivencia en paciente con neoplasias hematológicas. Existen múltiples herramientas para valorar fragilidad, dentro de las cuales: Vulnerable Elders Survey, Geriatric 8, Geriatric Assessment in Hematology Scale (GAH), Clinical Frailty Scale (CFS), Timed Up and Go (TUG), International Myeloma Working Group Frailty Score (IMWG).<sup>3,4</sup>

La valoración de la fragilidad en la escala GAH incluye: Número de drogas consumidas, velocidad de la marcha, estatus emocional (humor), actividades en la vida diaria, estado de salud subjetivo, estado nutricional, estado mental, comorbilidades.<sup>4</sup>

Las células madre hematopoyéticas sufren un decremento en su función llegando a un periodo de declinación en su función específica para ciertos tejidos para mantener la homeostasis en el tejido donde residen. Ya que la autorenovación y el envejecimiento de las células son conceptos difíciles de reconciliar. Ya que no necesariamente son auto renovables.<sup>5</sup> Existen factores o mecanismos intrínsecos que contribuyen al envejecimiento de las células madre hematopoyéticas: daño al ADN (ácido desoxirribonucleico) produce daño en algunos casos irreversibles, senectud (cú-

mulo de células madre en estado senescencia en el ciclo celular), polaridad incrementada denota envejecimiento de las células madre hematopoyéticas, actividad mitocondrial y capacidad de autofagia (autofagia no adecuada, está asociada con incremento en la cantidad de organelos, ej. mitocondrias), reprogramación epigenética entre otros.

Sabemos que muchos de los tratamientos de quimioterapia así como la radioterapia nos puede producir alteraciones cardíacas a largo plazo, sin embargo aún no sabemos que alteraciones producirán las nuevas terapias blanco. Sabemos que muchos producen toxicidad a corto plazo, sin embargo las nuevas terapias deberán continuar estudios para valorar toxicidad a largo plazo.<sup>6</sup>

Se sabe que cada vez la gente sobrevive más al cáncer convirtiéndose ésta una enfermedad crónica, con la principal complicación a largo plazo la insuficiencia cardíaca relacionada a ciertos tratamientos, sin embargo, la insuficiencia cardíaca impacta en la supervivencia y en la calidad de vida del paciente. Dentro de los factores que se conocen como factores de riesgo para el desarrollo de la insuficiencia cardíaca en los paciente en tratamiento del cáncer son: dosis altas de antracíclicos (Doxorrubicina > 250 mg/m<sup>2</sup>, epirrubicina > 600 mg/m<sup>2</sup>), radioterapia con dosis mayores a 30Gy, donde el corazón se encuentra en el campo de radiación, combinación antracíclico con radioterapia, uso de antracíclicos (<250 mg/m<sup>2</sup> doxorubicina, epirrubicina < 600 mg/m<sup>2</sup>) + 2 o más factores como: tabaquismo, hipertensión arterial, diabetes mellitus, dislipidemia, obesidad, ser < 60 años durante el tratamiento, entre otros.<sup>7</sup>

El estado cognitivo es un factor importante a vigilar ya que es un factor importante en la supervivencia a

largo plazo de los supervivientes de cáncer.<sup>8</sup> La pregunta que debemos contestar es ¿si el tratamiento del cáncer tiene algún impacto en la función cognitiva de los pacientes?

. Existen muchos factores implicados en el envejecimiento y factores conductuales que impactan en el estatus cognitivo de los pacientes y que han sido causa de investigación como: cambios hormonales, inflamación, estrés oxidativo, daño al ADN y su reparación, susceptibilidad genética, neurotoxicidad directa, daño a regiones específicas, disminución en los telómeros, células envejecidas.<sup>8</sup>

Debido a que la calidad de vida a largo plazo así como la funcionalidad de los pacientes y su independencia son uno de los muchos objetivos que se buscan en el tratamiento de los paciente, buscamos minimizar la toxicidad de los tratamientos y maximizar su eficacia. Sin embargo la complejidad para lograr dicho objetivo, ya que esta población tiene además cambios en el metabolismo secundario a la edad, si como múltiples medicamentos concomitantes y mayor riesgo de toxicidad.<sup>9</sup>

El impacto del tratamiento con radioterapia, también se ven afectados por el comportamiento loco regional del tumor, así como la competencia paciente tumor por la supervivencia, comorbilidades, la reserva funcional y las necesidades paliativas en este grupo de pacientes. Todos estos factores influyen en los efectos, la toxicidad a largo plazo, el riesgo-beneficio del tratamiento y la recomendación final de este, en este grupo de pacientes.<sup>10</sup>

### Conclusiones

Plan de cuidados en supervivientes:<sup>2</sup>

1. Vigilar la recurrencia o nuevas neoplasias.
2. Seguimientos, tratamiento o referencias en caso de persistir

síntomas (olor, fatiga, disfunción sexual, depresión).

3. Evaluar el riesgo y prevención de efectos secundarios (neoplasias secundarias, problemas cardíacos, tiroides, osteoporosis. Interviniendo en cambios de estilos de vida (dieta, pérdida de peso, actividad física, cese al tabaquismo, control del consumo de alcohol, uso de bloqueador).
4. Coordinar el cuidado (frecuencia de las visitas, estudios a realizar y quien realiza estos estudios).

### REFERENCIAS

1. Lichtman S, Hurria A, Jacobsen P. Geriatric Oncology: An overview. *J Clin Oncol* 2014; 32;24:2521-2522.
2. Rowland Julia, Bellizzi Keith. Cancer Survivorship Issues: Life After Treatment and Implications for an Aging Population. *J Clin Oncol* 2014;32:2662-2668.
3. Abel Gregory and Klepin Heidi. Frailty and the management of hematologic malignancies. *Blood* 2018;131:515-524.
4. Bonanad S, De la Rubia J, Gironella M, et al. Development and psychometric validation of a brief comprehensive health status assessment scale in older patients with hematological malignancies: The GAH Scale. *J Geriatr Oncol* 2015;6:353-361.
5. de Haan Gerald, Lazare Seka. Aging of hematopoietic stem cells. *Blood* 2018;131:479-487.
6. Accordino M, Neugut A, Hershman. Cardiac effects of anticancer therapy in the elderly. *J Clin Oncol* 2014;32:2654-2661.
7. Armenian S, Lachetti C, Carver J, et al. Prevention and Monitoring of Cardiac Dysfunction in Survivors of Adult Cancers: American. *J Clin Oncol* 2016;35:893-911.
8. Mandelblatt Jeanne, Jacobsen Paul, Ahles Tim. Cognitive Effects of Cancer Systemic Therapy: Implications for the Care of Older Patients and



Survivors. *J Clin Oncol* 2014;32:2617-2626.

9. Walko Christine, McLeod Howard. Personalizing Medicine in Geriatric Oncology. *J Clin Oncol* 2014;32:2581-2586.
10. Smith Grace, Smith Benjamin. Radiation Treatment in Older Patients. A framework for Clinical Decision Making. *J Clin Oncol* 2014;32:2669-2678.

### ¿Se puede prevenir la lisis tumoral?

*María de los Ángeles del Campo-Martínez*

Hospital General, Centro Médico Nacional La Raza, Ciudad de México, México.

#### Introducción

El síndrome de lisis tumoral (SLT) es una complicación grave, principalmente de las neoplasias hematolinfoides con alta fracción de crecimiento celular, que puede tener resultados catastróficos si no se instauran medidas preventivas de la nefropatía por ácido úrico y que requiere manejo en cuidados intensivos de las alteraciones electrolíticas acompañantes.<sup>1</sup>

#### Definición

Desorden metabólico caracterizado por hiperuricemia, hiperfosfatemia e hiperkalemia, con o sin hipocalcemia, consecuencia de destrucción rápida de células tumorales y de abrupta liberación de iones intracelulares, ácidos nucleicos, proteínas y sus metabolitos dentro del espacio extracelular, que da como resultado variedad de manifestaciones musculoesqueléticas, renales, cardíacas y neurológicas.<sup>2</sup>

#### Historia

Fue descrito en 1929 por Bedrna y Polcák, la naturaleza del daño renal fue mencionada hasta principios de 1960, para inicios de 1970 se repor-

tó los buenos efectos del alopurinol. Se publicó la primera descripción clínico-patológica en 1977, fue entonces cuando se logró entender que no todos los pacientes tratados con alopurinol estaban exentos de la nefrotoxicidad y pronto se observó que la hiperfosfatemia con deposición de cristales de fosfato de calcio estaba implicada en el daño renal.<sup>3,4</sup>

#### Epidemiología

Se asocia frecuentemente al inicio del tratamiento citorrreductor, habiéndose descrito casos de presentación espontánea, lo cual puede ocurrir hasta en un tercio de los casos, siendo excepcional esta forma de presentación en los tumores sólidos. La incidencia reportada varía ampliamente SLTL 0.42%-42%, SLTC 0.33%-27%, dependiendo del tipo de neoplasia, de la quimioterapia empleada y de la implementación o no de una adecuada estrategia de prevención. En los pacientes de edad avanzada supone mayor gravedad, determinada por las comorbilidades.<sup>5-7</sup>

#### Fisiopatología

El factor desencadenante es la liberación de grandes cantidades de potasio, fosfatos y ácidos nucleicos secundaria a la destrucción de las células neoplásicas. La alteración más frecuente es la hiperuricemia. El exceso de ácido úrico deriva de la degradación metabólica de las purinas intracelulares liberadas por la fragmentación de los ácidos nucleicos de las células tumorales. Como el principal sitio de eliminación del ácido úrico es el riñón, cuando se supera la capacidad excretora del túbulo renal se produce hiperuricemia. A pH fisiológico, el ácido úrico es soluble, pero es posible que en el ambiente ácido de los túbulos colectores del riñón se cristalice y lleve entonces a fallo renal por nefropatía obstructiva.

La hiperfosfatemia se debe a una rápida liberación sin reutilización del fósforo, así como también a la disminución de la eliminación renal. Como consecuencia de la hiperfosfatemia se produce precipitación de sales de fosfato de calcio y secundariamente hipocalcemia. El SLTA se asocia con disminución de la reabsorción proximal de fosfatos debido al aumento de la hormona paratiroidea inducido por la hipocalcemia. Por tanto, en estos pacientes se incrementa la excreción urinaria de fosfatos, lo cual aumenta el riesgo de nefrocalcinosis u obstrucción tubular a partir de la precipitación de fosfato de calcio. La urea plasmática puede aumentar por caída del filtrado glomerular, por lisis de las células tumorales y por catabolismo proteico inducido por el uso de corticoides. La consecuencia más peligrosa del SLTA es la hipercalemia, debida a la liberación del potasio intracelular.<sup>8,9</sup>

#### Manifestaciones clínicas y de laboratorio

**Criterios de laboratorio.** El SLTA se define por la presencia de 2 o más de los siguientes criterios de laboratorio entre los 3 y 7 días de iniciado el tratamiento. En las recomendaciones del 2010 ya no se utiliza como criterio diagnóstico la hipocalcemia  $\leq 1,75$  mmol/L o disminución del 25% del basal. **Criterios clínicos.** El daño tisular se define por la presencia de algunos de los criterios del Cuadro 1.<sup>3,4,10</sup>

#### Factores de riesgo

El riesgo de desarrollar SLT se vincula a factores relacionados al paciente, patología de base, bioquímica y tratamiento. De acuerdo con estos elementos, es posible definir categorías de riesgo para el desarrollo de SLT, las cuales permiten establecer la estrategia terapéutica más adecuada. La probabilidad de presentar SLT es de 1% para los pacientes de bajo



**Cuadro 1.** Criterios de definición de los síndromes de lisis tumoral de Cairo-Bishop

Definición de laboratorio:  
 Ácido úrico  $\geq 476$  mmol/L (8 mg/dL) o aumento del 25% respecto al basal  
 Potasio  $\geq 6.0$  mmol/L o aumento mayor del 25% respecto al basal  
 Fósforo  $\geq 1.45$  mmol/L o aumento del 25% respecto al basal  
 Calcio  $\leq 1.75$  mmol/L o descenso del 25% respecto al basal  
 Definición clínica: creatinemia  $\geq 1.5$  LSN (ajustado a la edad)/arritmias/muerte súbita/convulsiones

LSN: límite superior de normalidad.

riesgo, 1-5% para los de riesgo intermedio y  $> 5\%$  para los de alto riesgo (**Cuadro 2**).<sup>3,10</sup>

**Cuadro 2.** Factores de riesgo para el desarrollo de SLT

**Vinculados al paciente**

Edad avanzada ( $> 65$  años)  
 Hiperuricemia pretratamiento (ácido úrico  $> 8$  mg/dL)  
 Hepatoesplenomegalia  
 Deshidratación  
 Hiponatremia  
 Daño renal previo  
 Uropatía obstructiva  
 Infiltración renal previa

**Relacionados con la patología**

Leucemia linfoblástica aguda  
 Linfoma no hodgkiniano (linfoma de Burkitt)  
 Tumores con mayor sensibilidad a la quimioterapia

**Vinculados a la bioquímica**

Leucocitosis  $> 50,000/\text{mm}^3$   
 LDH  $> 400$  U/L  
 TGO  $> 50$  UI  
 Creatinemia  $> 1.4$  mg/dL  
 Hiperuricemia (por cada 1 mg/dL de aumento el riesgo de SLT aumenta 1.7 veces y el de disfunción renal 2.2 veces)

**Vinculados al tratamiento**

Ara-C  
 Cisplatina  
 Corticosteroides  
 Menor incidencia con: metrotexate, anticuerpos monoclonales, radioterapia, talidomida, e imatinib

**Prevención y tratamiento**

Un manejo óptimo del SLT debe involucrar la preservación de la función renal como principal objetivo, además de incluir la prevención de arritmias e irritabilidad muscular. Para la prevención del SLT se pueden clasificar en aquellos factores de riesgo que son modificables como mantener un adecuado estado de hidratación, evitar el uso de medicamentos nefrotóxicos que de manera concomitante aumentan la susceptibilidad del riñón y los factores de riesgo no modificables que se basan en anormalidades citogenéticas y enfermedades concomitantes. El tratamiento preventivo debe iniciarse inmediatamente y mantenerse de 24 a 72 horas antes del inicio de la terapia antitumoral, en ocasiones el inicio del tratamiento antineoplásico no puede diferirse debido a la naturaleza agresiva de algunos tumores, y en estos casos la decisión del tratamiento se tomará independientemente del riesgo de desarrollar o incrementar el SLT. El tratamiento preventivo de la nefropatía por ácido úrico tiene tres objetivos. En primer lugar, aumentar el flujo plasmático renal y la filtración glomerular mediante la expansión del volumen intravascular con hiperhidratación, lo cual promueve la excreción urinaria de ácido úrico y de fosfato. En segunda instancia se puede prevenir o reducir la producción de ácido úrico a través de la administración de alopurinol (un análogo estructural de la hipoxantina) que inhibe la xantina oxidasa e impide la conversión de hipoxantina en xantina y de esta última en ácido úrico, reduciendo la presencia de uropatía obstructiva en los pacientes de alto riesgo, otra alternativa es el uso de la enzima uratooxidasa, que convierte el ácido úrico en alantoína, la cual es de 5 a 10 veces más soluble, disminuyendo

de este modo tanto los niveles séricos como la excreción urinaria del ácido úrico. El tercer objetivo es facilitar la excreción de urato e hipoxantinas, para lo cual se recomienda alcalinizar la orina mediante la aplicación de bicarbonato de sodio a las soluciones de hidratación. Cuando el tratamiento médico no consigue normalizar los electrolitos séricos y restablecer la función renal se requiere someter al paciente a hemodiálisis intermitente, diálisis peritoneal o hemofiltración arteriovenosa o venovenosa (**Figura 1**).<sup>11-14</sup>

**Pronóstico**

Depende de la severidad del cuadro, las formas más graves y con frecuencia letales se presentan en los casos de SLT espontáneos. La aparición de fallo renal es un marcador pronóstico asociándose con una elevada mortalidad. Desde la incorporación de la rasburicasa, ha mejorado el pronóstico de las formas graves a pesar de lo cual la mortalidad continúa siendo elevada. El impacto pronóstico a largo plazo depende fundamentalmente del tipo de neoplasia y de las posibilidades de remisión completa que presente la patología tumoral.<sup>15</sup>

**Conclusión**

El SLT constituye una emergencia médica provocado por un grave disturbio metabólico secundario a la destrucción masiva de células tumorales, con la consiguiente liberación de elementos intracelulares que supera la capacidad depurativa del organismo. Sus consecuencias pueden ser letales en corto plazo para quien lo padece. El reconocimiento precoz de los factores de riesgo que estimulan su desarrollo es de suma importancia, ya que su prevención sigue siendo la piedra angular en su manejo.

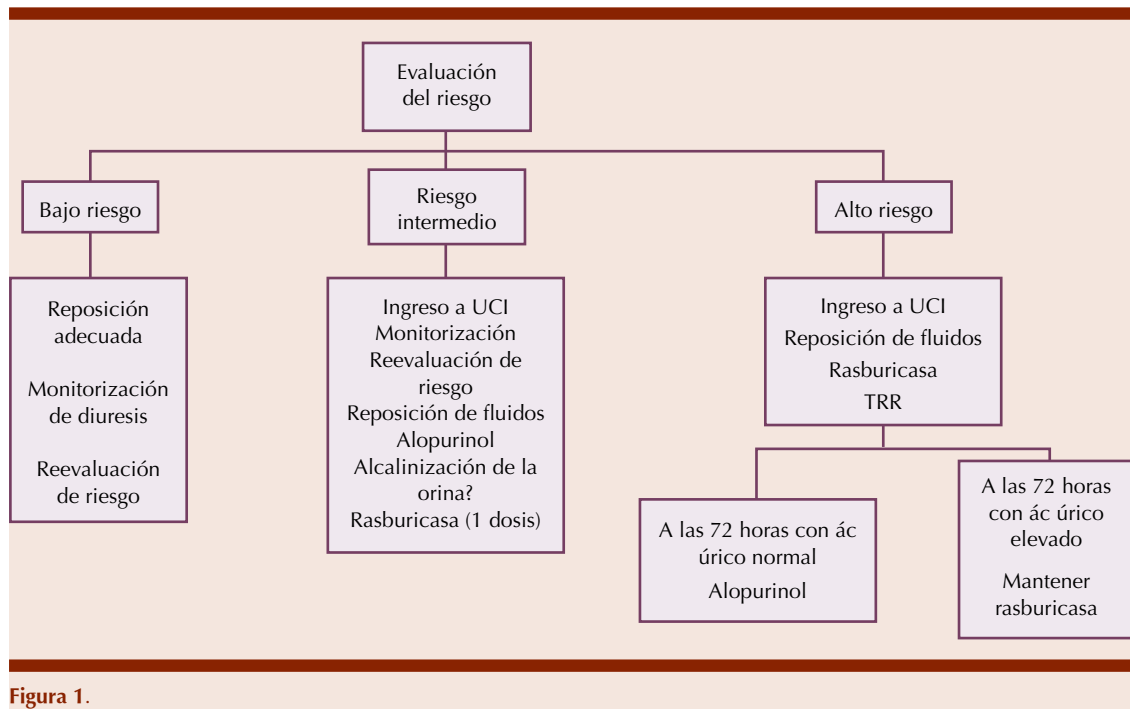


Figura 1.

## REFERENCIAS

- Suárez A. Síndrome de lisis tumoral: un enfoque pediátrico. *Revista Colombiana de Cancerología* 2004;8(2):31-39.
- Scott CH, Jones DP, Ching-Hon P. The tumor lysis syndrome. *N Engl J Med* 2011;364:1844-1854.
- Coiffier B, Altman A, Pui CH, Younes A, Cairo MS. Guidelines for the management of pediatric and adult tumor lysis syndrome: an evidence-based review. *J Clin Oncol* 2008;26:2767-2778. (Erratum, *J Clin Oncol* 2010;28:708.)
- Cairo MS, Bishop M. Tumor Lysis Syndrome: new therapeutic strategies and classification. *Br J Haematol* 2004;127:3-11.
- Hande KR, Garrow GC. Acute tumor lysis syndrome in patients with high grade non-Hodgkin's lymphoma. *Am J Med* 1993;94:133-9.
- Cheson BD, Frame JN, Vena D, Quasahu N, Sorensen JM. Tumor lysis syndrome: an uncommon complication of fludarabine therapy of chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol* 1998;16:2313-20.
- Annemans L, Moeremans K, Lamotte M, García Conde J, van der Berg H, Myint H, et al. Incidence, medical utilisation and costs of hyperuricemia and tumor lysis syndrome in patients with acute leukemia and non-Hodgkin's lymphoma in four European countries. *Leuk Lymphoma* 2003;44:77-83.
- Rheingold S, Lange B. Oncologic emergencies. En: Pizzo P, Poplack D. *Principles and Practice of Pediatric Oncology*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2002;Págs. 84-91.
- Hochberg J, Cairo M. Tumor lysis syndrome: current perspective. *Hematologica* 2008;93(1):9-13.
- Cairo M, Coiffier B, Reiter A, Younes A. Recommendations for the evaluation of risk and prophylaxis of tumor lysis syndrome in adults and children with malignant diseases: An expert TLS panel consensus. *Br J Haematol* 2010;149(4):578-586.
- Zonfrillo M. Management of pediatric tumor lysis syndrome in the emergency department. *Emerg Med Clin N Am* 2009;27:497-504.
- Davidson M, Thakkar S, Hix J, Bhandarkar N, Wong A, Schreiber M. Pathophysiology, clinical consequences, and treatment of tumor lysis syndrome. *AM J Med* 2004;116:546-54.
- Cairo MS, Bishop M. Tumor Lysis syndrome: New therapeutic strategies and classification. *Br J of Haematol* 2004;124:433-53.
- Protocolización de la utilización de rasburicasa en pacientes con neoplasias hematológicas. *Farm Hosp* 2006;30:92-8.
- Darmon M, Guichard I, Vincent F, Schlemmer B, Azoulay E. Prognostic of acute renal injury in acute tumor lysis syndrome. *Leuk Lymphoma* 2010;51:221-7.

### Leucemia mieloide crónica en la era actual

Nancy Delgado-López

Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional SXXI, IMSS, Ciudad de México.

La leucemia mieloide crónica (LMC), fue la primera enfermedad humana en la cual una anomalía específica del cariotipo pudo relacionarse con los eventos patogénicos de la leucemogénesis, ya que surge de una translocación cromosómica recíproca entre los cromosomas 9 y 22 [t(9;22)], produciendo el Cromosoma Filadelfia.<sup>1,2</sup>

La consecuencia molecular de esta translocación es un oncogén quimérico (BCR-ABL), que expresa una forma activa (cinasa ABL1), que da como resultado aumento de la proliferación e inestabilidad genómica de la clona afectada.<sup>2</sup>

Antes de la terapia blanco, los pacientes con LMC eran tratados con interferón- $\gamma$  más citarabina, con lo que se alcanzaban tasas de supervivencia global a los 5 años de 68% - 86%.<sup>3,4</sup>

El desarrollo y aprobación de los inhibidores cinasa de tirosina (ITC) permitió la transformación de una enfermedad fatal a una enfermedad crónica controlable en la mayoría de los pacientes, quienes ahora tienen una expectativa de vida comparable a la del resto de la gente.<sup>5</sup>

### Tratamiento de primera línea

En la actualidad se cuenta con diversas opciones para el tratamiento de primera línea de la LMC-Fase Crónica (LMC-FC), lo que dificulta la elección. Las características individuales del paciente, como comorbilidades, medicamentos, edad y factores de riesgo para progresión deben ser tomados en cuenta, para seleccionar un tratamiento efectivo que permita una buena calidad de vida.<sup>4</sup>

### Imatinib

El primer ITC aprobado como primera línea de tratamiento en LMC-FC fue imatinib en 2002. El estudio IRIS mostró la marcada efectividad del imatinib. A los 18 meses la tasa de Remisión Citogenética Completa (RCC) en pacientes tratados con imatinib fue de 76% contra el 15% ( $P < 0.001$ ) de aquellos tratados con interferón- $\alpha$  más citarabina. Los resultados a largo plazo (8 años) mostraron una tasa de SG de 85% y de 93% cuando se consideraban solo las muertes relacionadas a LMC.<sup>12</sup>

### Dasatinib

Dasatinib un ICT de segunda generación fue aprobado inicialmente en 2006 para el tratamiento de pacientes con LMC-FC o en fase acelerada (FA) o crisis blástica (CB), resistentes o intolerantes a imatinib. Posteriormente en 2010 fue aprobado como primera línea. Los resultados del estudio DASISION, el cual fue fase III, aleatorizado, abierto y multicéntrico demostraron alta eficacia y tolerancia de dasatinib en pacientes con LMC-FC de reciente diagnóstico. Los pacientes fueron asignados aleatoriamente a dasatinib 100mg/día o imatinib 400 mg/día. El objetivo primario del estudio fue la RCC confirmada a los 12 meses. Esta respuesta fue significativamente más alta para dasatinib (83% vs 72%  $P < 0.001$ ), lo que motivo la aprobación en la FDA y EMA. La respuesta molecular mayor (RMM) acumulada a los 12 meses fue más alta para dasatinib (46% vs 28%  $P < 0.0001$ ). Después de 5 años las tasas de respuestas continuaron siendo más elevadas para dasatinib. La transformación a FA/CB en el estudio o posterior a la suspensión fueron más bajas para dasatinib. A los 5 años la frecuencia acumulada de RMM para dasatinib fue de 76% comparada con 64% con imatinib. Sin embargo las tasas de supervi-

encia global (SG) y supervivencia libre de progresión (SLP) fueron de 91% y 85%, lo cual no difiere a lo observado con Imatinib.<sup>4,6,12</sup>

En el estudio aleatorizado SPIRIT2, los pacientes recibieron imatinib 400mg/día o dasatinib 100 mg/día. La RMM con dasatinib fue mayor comparada con imatinib (58% vs. 43%,  $P < 0.001$ ) al igual que la Respuesta Molecular Profunda 4.5 (RMP 4.5), 13% vs 6% ( $P = 0.001$ ). No se encontraron diferencias significativas en las tasas de SG o SLP después de una mediana de 37 meses.<sup>4,7</sup>

### Nilotinib

Nilotinib es un ICT de segunda generación, el cual fue aprobado para el tratamiento de LMC-FC o fase avanzada, en pacientes resistentes o intolerantes a imatinib en 2007 y fue aprobado como primera línea de tratamiento en pacientes con LMC-FC en 2010. Esta segunda indicación fue consecuencia de los resultados positivos del estudio ENESTnd, el cual fue aleatorizado, abierto y multicéntrico. Este estudio comparó la eficacia y seguridad de nilotinib con imatinib en pacientes con diagnóstico reciente de LMC. Se incluyeron 846 pacientes asignados 1:1 a nilotinib 300mg dos veces al día, nilotinib 400mg dos veces al día o imatinib 400 mg/día. El objetivo primario fue la RMM a los 12 meses. La tasa de RMM a los 12 meses fue significativamente más alta para nilotinib 300mg dos veces al día (43%,  $P < 0.0001$ ) y nilotinib 400mg dos veces al día (44%,  $P < 0.0001$ ) que con imatinib (22%). Las respuestas obtenidas fueron más rápidas con nilotinib que con imatinib. Después de 5 años de seguimiento, las tasas de RMM y Respuesta Molecular a 4.5 log (RM4.5) fueron significativamente más altas en los brazos de nilotinib (RMM 77% y 77.2%) comparado con imatinib (60%) y la RM4.5 de

53.5% y 52.3% vs 31.4% con imatinib. Hubo menos progresiones con nilotinib comparado con imatinib, sin embargo no hubo diferencias en cuanto SG. En conclusión, a los 5 años de seguimiento los datos confirmaron la eficacia sostenida de nilotinib primera línea, además de la obtención de respuestas moleculares rápidas y profundas, principalmente en grupos de riesgo intermedio y alto de Sokal.<sup>4,8,12</sup> En el estudio GIMEMA de un único brazo (nilotinib 400mg dos veces al día, la RMM fue estable en 70 de 73 pacientes, con una probabilidad a los 6 años de obtener RMM de 98%.<sup>4,9</sup>

#### *Bosutinib*

El uso de bosutinib como primera línea fue investigado en el estudio BELA fase-3. Después de una mediana de tratamiento de 28 meses, la tasa acumulada de RCC a los 24 meses fue de 79% para bosutinib y 80% para imatinib. Con estos resultados el estudio BELA tuvo falla en su objetivo primario de RCC a los 12 meses, y por ello no fue registrado como primera línea.<sup>4</sup>

Sin embargo bosutinib 400mg/día vs imatinib esta siendo evaluado en el estudio fase-3 BFORE, en el cual el objetivo primario de RMM a los 12 meses fue logrado (47% vs 37%), por esta razón fue aprobado por la FDA en diciembre-2017, como tratamiento de primera línea en pacientes con LMC-FC. Esta indicación continuará, dependiendo de la verificación y confirmación del beneficio clínico a través de un estudio de seguimiento a largo plazo.<sup>4,10</sup>

#### **Objetivos citogenéticos y moleculares en el tratamiento de la LMC**

*National Comprehensive Cancer Network (NCCN) y European Leukemia Net (ELN)* han definido diversos niveles clínicamente

significativos de medición de la enfermedad. Respuesta hematológica completa, definida como la normalización de las cuentas de sangre periférica. Varios niveles de respuesta citogenética, determinada por el análisis cromosómico en médula ósea (requiriendo al menos 20 metafases). Y la respuesta molecular por qRT-PCR, la cual permite la monitorización de la reducción de la carga tumoral en los primeros meses de tratamiento, pero además se puede determinar la enfermedad residual una vez que la RCC es obtenida.<sup>11</sup>

De acuerdo a las recomendaciones de ELN y NCCN, se considera "Respuesta Óptima", cuando los pacientes a los 3 meses están al menos es Respuesta Citogenética Parcial (RCyP) y/o un BCR-ABL < 10% IS; a los 6 meses RCC y/o BCR-ABL < 1% IS y a los 12 meses de tratamiento en RMM.<sup>11</sup>

La enfermedad residual debe ser expresada en escala internacional (IS), basada en valores estandarizados. Sin embargo, el análisis molecular no está disponible para todos los médicos y todavía muchos laboratorios no pueden evaluar el BCR-ABL en escala internacional y por lo tanto la posibilidad de variaciones inter-laboratorio continua siendo un problema.<sup>12,13</sup> Recientemente se han establecido criterios para respuesta molecular profunda (RMP), incluyendo RM4 (0.01% IS), RM4.5 (0.0032% IS) y RM5 (0.001% IS).<sup>13</sup> Como se mencionó previamente, el monitoreo molecular fue originalmente introducido para evaluar la enfermedad residual una vez que la RCC era obtenida; sin embargo esto ha cambiado durante los últimos años, con la detección de predictores moleculares tempranos de respuesta, que optimizan el tratamiento.<sup>12</sup> Múltiples estudios han mostrado que niveles bajos citogenéticos y moleculares en un momento temprano del tratamiento

(3 y 6 meses) están asociados con mejores respuestas. Marin y col. describieron una asociación entre respuesta molecular a los 3 y 6 meses con resultados a largo plazo. La obtención de >9.8% IS de BCR-ABL a los 3 meses, fue descrito como un predictor independiente de SG, SLP y Supervivencia Libre de Evento (SLE). Pacientes con BCR-ABL >9.8% IS a los 3 meses mostraban un peor pronóstico; 76% no lograban RCC a través del seguimiento.<sup>12,14</sup>

Un estudio Alemán, de pacientes con LMC tratados con imatinib como primera línea, describió diferentes grupos de acuerdo a la respuesta a los 3 meses. Los pacientes con BCR-ABL >10% IS a los 3 meses fueron considerados un grupo de riesgo alto, con SG a los 5 años de 87%, comparado al grupo con BCR-ABL 1-10% IS (SG a 5 años 94%; P=0.012) y aquellos con BCR-ABL ≤ 1% (SG a 5 años 97%; P = 0.004).<sup>12,15</sup>

Aunque los resultados mostraron peores resultados para los pacientes con BCR-ABL > 10% IS a los 3 meses, aún no hay estudios que demuestren que a este tiempo el cambiar de tratamiento mejora desenlace y por ello ELN considera un BCR-ABL >10% a los 3 meses como una condición de advertencia.<sup>14</sup>

#### **Remisión libre de tratamiento**

La RM4.5 ocurre en 20% de los pacientes tratados con imatinib en los primeros 2 a 3 años, pero esta proporción incrementa a 40% después de 5 a 7 años.

Usando ICT más potentes como nilotinib o dasatinib las tasas de RM4.5 en los primeros 2 años son más altas.<sup>16</sup>

En un sentido riguroso la cura requeriría la erradicación de las células de LMC, incluyendo las células madre leucémicas. Una cura "operacional", en la cual los pacientes con niveles mínimos de

enfermedad residual, puedan permanecer en remisión sin requerir la continuación del tratamiento, puede ser un objetivo más apropiado. Resultados actuales de estudios de Remisión Libre de Tratamiento (RLT), sugieren que algunos pacientes con LMC y respuestas moleculares profundas sostenidas pueden ser capaces de obtener una cura operacional.<sup>17</sup>

La remisión libre de tratamiento puede ser un objetivo atractivo para pacientes y médicos por diversas razones. Los eventos adversos (EAs) que afectan la vida diaria son observados en aproximadamente 30% de los pacientes, lo cual es más frecuente en los pacientes jóvenes. Por esta razón si la suspensión de un ICT lleva a resolución de EAs, la RLT puede mejorar de manera importante la calidad de vida de estos pacientes.<sup>17</sup>

Por otro lado pacientes con LMC quienes desean tener un hijo, la RLT puede representar un entorno seguro para el embarazo. Así mismo la RLT también puede tener beneficio económico. Con una mediana de seguimiento de 50 meses después de la suspensión de imatinib en el estudio STIM, el ahorro total estimado para los 100 pacientes incluidos fue de 5.5 millones de euros.<sup>17</sup>

Resultados de diversas entrevistas a pacientes con LMC en tratamiento con ICT, han reportado que la mejoría en la calidad de vida y los beneficios financieros son las motivaciones más frecuentes para intentar la suspensión.

Algunos estudios han sugerido que algunas características de los pacientes están asociadas con el éxito de RLT. Un análisis multivariado del STIM identificó el riesgo bajo de Sokal como un predictor independiente de éxito. En el estudio TWISTER, no se detectó efecto del riesgo de Sokal, pero la duración >12 meses del uso de interferón

previo a imatinib y la obtención de enfermedad residual no detectable en un período corto (< 9 meses), posterior al cambio de interferón por imatinib, fueron asociados con altas tasas de éxito de RLT. En el estudio ISAV, la edad  $\geq 45$  años y PCR digital negativo al ingreso, fueron asociados con éxito.<sup>17</sup>

Entre los pacientes que intentaron la RLT posterior a nilotinib o dasatinib en el STOP 2G-TKI, una historia previa de respuesta subóptima o resistencia fue significativamente ( $P = 0.04$ ) asociada con disminución en la probabilidad de éxito.<sup>17</sup> Algunos análisis han identificado factores inmunológicos asociados con Supervivencia Libre de Recaída. En el estudio DADI cuentas altas de células NK y de linfocitos grandes granulares fueron asociados con éxito.<sup>17</sup>

Diferentes estudios de suspensión de ICT, confirman y sugieren que la duración de la Respuesta Molecular Profunda (RMP) antes de la suspensión es muy importante. Takahashi y col. reportaron una diferencia significativa en las tasas de supervivencia libre de recaída molecular a los 5 años posterior a la suspensión, entre los pacientes en quienes la RMP fue sostenida por más de 24 meses antes de la suspensión de imatinib y esos con una RMP sostenida < 24 meses (78 vs 15%,  $P = 0.0002$ ).<sup>18</sup> En el **Cuadro 1**, se muestran los criterios sugeridos por Timothy Hughes, para ayudar a la selección de pacientes candidatos a RLT.<sup>16</sup>

Aunque los criterios de elegibilidad y los motivos para reiniciar tratamiento son diferentes en los diversos estudios, aproximadamente 40-60% de los pacientes con LMC incluidos en los estudios de RLT, han podido mantenerse de manera exitosa en RLT posterior al cese del tratamiento. A la fecha, la evidencia disponible muestra que la mayoría de recaídas moleculares ocurren

dentro de los 6 primeros meses de la suspensión.<sup>19</sup>

En el **Cuadro 2**, se muestran los datos más relevantes de los principales estudios de RLT.<sup>19</sup>

Es muy importante tener presente que cuando al paciente se le suspende el tratamiento, se le debe ofrecer una monitorización molecular estrecha, la cual se sugiere de manera mensual el primer año de suspensión de ICT, el segundo año cada 6 semanas y posteriormente de manera indefinida cada 3 meses.<sup>10</sup> Este monitoreo garantiza que la recaída será identificada de manera rápida, permitiendo el reinicio pronto del ICT y por lo tanto la recuperación de la respuesta molecular.<sup>17</sup> Por lo anterior es indispensable contar con un laboratorio con RQ-PCR estandarizado internacionalmente y que pueda tener resultados de manera rápida (en un período máximo de 4 semanas).<sup>16</sup> Finalmente se debe mencionar que aproximadamente 30% de pacientes presentan un síndrome de suspensión del ICT, que consiste en mialgias/artralgias en las 6 primeras semanas de interrupción del tratamiento.<sup>16,19</sup> En la mayoría de los casos es manejado con antiinflamatorios no esteroideos, puede persistir por meses pero de manera frecuente es autolimitado. Los investigadores del estudio KIDS reportaron que los pacientes con síndrome de suspensión de imatinib, tienen alta probabilidad de mantener la RLT.<sup>16</sup>

## CONCLUSIONES

El tratamiento con ICT en LMC es un excelente ejemplo de terapia blanco y el monitoreo estrecho de la carga tumoral para determinar la eficacia clínica es un modelo a seguir para todas las neoplasias. La medición del BCR-ABL por PCR en sangre periférica es el estudio estándar para la monitorización de



**Cuadro 1.** Criterios para ayudar a la selección de pacientes candidatos a RLT

Criterio	Verde	Amarillo	Rojo
Sokal	No alto	Alto	----
BCR-ABL al Dx	B2A2 o B3A2	Atípico , pero que puede ser cuantificable	No cuantificable
Historia de LMC	Solo FC	Resistencia o mutaciones KD	FA o CB
Respuesta a la 1era línea de Tx	Óptima	Advertencia	Falla
Duración de todo el Tx con TKI	> 8 años	3-8 años	< 3 años
Profundidad de la RM	RM 4.5	RM 4.0	No M 4.0
Duración de la RMP, con monitoreo en un Lab estandarizado	< 2 años	1-2 años	< 1 año

**Verde:** Recomendación fuerte para considerar suspensión.

**Amarillo:** Considerar en ciertas circunstancias como embarazo o toxicidad importante.

**Rojo:** No recomendado

**Cuadro 2.** Datos relevantes de estudios de RLT (continúa en la siguiente página)

Estudio	Pacientes	Respuesta requerida para intento de RLT	Motivo para reinicio de Tx	Duración de seguimiento, mediana (meses)	Probabilidad de mantener RLT %	Factores asociados con el éxito de RLT
STIM	Adultos con LMC-FC ó FA (N=100), con $\geq 3$ a Tx con Imatinib	RMP-ND por $\geq 2$ años	Pérdida de RMP-ND (2 mediciones consecutivas) Pérdida de RMM (1 medición)	65	6 meses 59% 24 meses 41%	Sokal bajo, cuentas altas de NK.
TWISTER	Adultos con LMC-FC (N=40), con $\geq 3$ a Tx con Imatinib	RMP-ND , con sensibilidad $\leq 0.0032\%$ , mantenido por 2 años	Pérdida RMP-ND (2 mediciones consecutivas ) Pérdida de RMM (1 medición)	42	24 meses: 47.1%	Duración de Tx con INF >12 meses. Obtener RMP-ND $\leq 9$ meses después de cambiar de INF a IM
A-STIM	Adultos con LMC-FC ó FA (N=80), con $\geq 3$ a Tx con Imatinib	RMP-ND confirmada por $\geq 2$ años	Pérdida de RMM (1 medición)	31	12 meses: 64% 24 meses: 64% 36 meses: 61%	
KIDS	Adultos con LMC-FC (N=156), con $\geq 3$ a Tx con Imatinib	RMP-ND por $\geq 2$ años (sensibilidad $\geq RM^5$ )	Pérdida de RMM (2 mediciones consecutivas)	26.6	12 meses: 62.2% 24 meses: 58.5%	PCR-digital negativo al screening, duración de tx con IM $\geq 62$ meses y Sx suspensión de IM

**Cuadro 2.** Datos relevantes de estudios de RLT (continuación)

Estudio	Pacientes	Respuesta requerida para intento de RLT	Motivo para reinicio de Tx	Duración de seguimiento, mediana (meses)	Probabilidad de mantener RLT %	Factores asociados con el éxito de RLT
ISAV	Adultos con LMC-FC o FA (N=112), con $\geq 2$ a Tx con Imatinib	RMP-ND, con más de 3 pruebas, $\geq 18$ meses	2 muestras consecutivas con BCR-ABL $>0.1\%$	28	24 meses: 50.9%	PCR-digital negativo antes de la suspensión de IM. Edad $\geq 45$ años
EURO-SKI	Adultos con LMC-FC (N=200), con $\geq 36$ meses Tx con TKI y sin falla previa	RM <sup>4</sup> confirmada (3 pruebas consecutivas), mantenida por $\geq 1$ año	Pérdida de RMM (1 medición)	No reportado. Seguimiento mínimo 6 meses	6 meses 61.5%	Cuentas altas de cel NK. Frecuencia baja de cels dendríticas plasmocitoides CD86+
STOP2G-TKI	Adultos con LMC-FC (N=52), con nilotinib o dasatinib y $\geq 36$ meses de Tx (permitido IM previo)	RMP-ND, con sensibilidad RM, <sup>4,5</sup> mantenido por $\geq 24$ meses	Pérdida de RMM (1 medición)	32	12 meses: 61.4% 24 meses: 57%	Historia de respuesta subóptima o resistencia a IM
DADI	Pac con LMC-FC, $\geq 15$ años (N=63), con dasatinib (falla o intolerancia a IM)	BCR-ABL $<0.0069\%$ sostenida por $\geq 1$ año	BCR-ABL $\geq 0.0069\%$ (1 medición)	20	12 meses: 48%	Historia de resistencia a IM. NK altas
ENEST-freedom	Adultos con LMC-FC (N=215), con $\geq 24$ meses Tx con Nilotinib 1era línea	RM <sup>4,5</sup> mantenido por $\geq 12$ meses	Pérdida de RMM	48	48 semanas 51.6%	
ENESTop	Adultos con LMC-FC (N=163), con $\geq 36$ meses Tx con TKI (primero Imatinib por $> 4$ semanas, seguido por Nilotinib por $> 2$ años)	RM <sup>4,5</sup> mantenido por $\geq 12$ meses	Pérdida de RMM o perdida confirmada de MR 4.0	48	48 semanas 57.9%	

la LMC, razón por la cual las guías de ELN y NCCN, se basan en esta prueba para establecer criterios de respuesta y tomar decisiones clínicas.

En nuestros días los objetivos principales del tratamiento de la LMC son mejorar la SG, obtener RMP, suspender el tratamiento (“cura funcional”) y minimizar los eventos adversos.

## REFERENCIAS

- Faderl S, Talpaz M, Estrov Z, Kantarjian H. Chronic Myelogenous Leukemia: Biology and Therapy. *Ann Intern Med* 1999; 131: 207-219.
- Quintas Cardama A, Cortés J. Molecular biology of bcr-abl positive chronic myeloid leukemia. *Blood* 2009; 113: 1619-1630.
- Baccarani M, Rosti G, de Vivo A, et al. A randomized study of interferon-alpha versus interferon alpha and low-dose arabinosyl cytosine in chronic myeloid leukemia. *Blood* 2002;99:1527-1535.
- Saglio G, Jabbour E. First-line therapy for chronic phase CML: selecting the optimal BCR-ABL1-targeted TKI. *Leukemia & Lymphoma*. 2017; [Epub ahead of print].
- Neil P, Shah. Front-Line Treatment Options for Chronic-Phase Chronic Myeloid Leukemia. *JCO* 2018; 36(3): 220-224.
- Cortes JE, Saglio G, Kantarjian HM et al. Final 5-year study results of DASISION: the Dasatinib Versus Imatinib Study in Treatment-naive chronic myeloid leukemia patients trial. *JCO* 2016; 34: 2333-2340.
- O'Brien SG, Hegdeley C, Adams S, et al. Spirit 2: An NCI Randomised Study Comparing Dasatinib with Imatinib in Patients with Newly Diagnosed CML. Presented at: American Society of Hematology Annual Meeting [cited 2014 Dec 6-9]; San Francisco, California, USA. Abstract 517.
- Saglio G, Kim DW, Issaragrisil S et al. Nilotinib versus imatinib for newly diagnosed chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2010; 362: 2251-2259.
- Gugliotta G, Castagnetti F, Breccia M et al. Long-term outcome of a phase 2 trial with nilotinib 400mg twice daily in first-line treatment of chronic myeloid leukemia. *Haematologica* 2015;100:1146-1150.
- NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines) Chronic Myelogenous Leukemia Version 4.2018 NCCN.org.
- Morotti A, Fava C, Saglio G. Milestones and Monitoring. *Curr Hematol Malig Rep*. 2015; 10: 167-172.
- Pavlovsky C, Mela Osorio M. Chronic Myeloid Leukemia: What Is the Best Strategy to Start And Monitor Treatment Outside Academic Centers. *Curr Oncol* 2018;20:4.
- Harrington P, Kizilors A, de Lavallade H. The Role of Early Molecular Response in the Management of Chronic Phase CML. *Curr Hematol Malig Rep* 2017;12: 79-84
- Marin D, Ibrahim A, Lucas C et al. Assessment of BCR-ABL transcript levels at 3 months in the only requirement for predicting outcome for patients with chronic myeloid leukemia treated with tyrosine kinase inhibitors. *J Clin Oncol* 2012;30(3): 232-238.
- Hanfstein B, Muller M, Hehlmann R et al. Early molecular and cytogenetics response is predictive for long-term progression-free and overall survival in chronic myeloid leukemia. *Leukemia*. 2012; 26 (9): 2096-2102.
- Hughes T, Ross D. Moving treatment-free remission into mainstream clinical practice in CML. *Blood* 2016;128(1): 17-23.
- Dulucq S and Mahon F. Deep molecular response for treatment-free remission in chronic myeloid leukemia. *Cancer Med* 2016; 5(9): 2398-2411.
- Saubele S, Ritcher J, Hochhaus A, Mahon F-X. The concept of treatment-free remission in chronic myeloid leukemia. *Leukemia* 2016; 30: 1638-1647.
- Caldemeyer L & Akard L. Rationale and motivating factors for treatment-free remission in chronic myeloid leukemia. *Leukemia & Lymphoma* 2016; 57(12): 2739-2751.

## Mielofibrosis primaria: cómo diagnosticarla. Terapia actual

José Alejandro Limón-Flores  
Hospital de Especialidades, IMSS,  
Puebla, México

### Generalidades

La mielofibrosis primaria es un padecimiento hematológico neoplásico, de evolución crónica, que afecta predominantemente a adultos mayores. La Organización Mundial de la Salud (OMS) la agrupa en la actualidad dentro del conjunto de enfermedades denominadas “neoplasias mieloproliferativas” (NMP) conocidas en décadas previas como “síndromes mieloproliferativos crónicos”.

Las NMP son siete diferentes entidades: leucemia mieloide crónica (LMC), leucemia neutrofílica crónica (LNC), leucemia eosinofílica crónica (LEC), policitemia vera (PV), trombocitemia esencial (TE), mielofibrosis primaria (MFP), y la neoplasia mieloproliferativa inclasificable (NMI).<sup>1</sup> Todas ellas comparten rasgos comunes como la cronicidad evolutiva, la alta frecuencia de hepatoesplenomegalia, grados variables de fibrosis, hiperproliferación medular sin falla madurativa inicial, grados variables de leucocitosis, anemia, y hematopoyesis extramedular, así como tendencia a desarrollar fases blásticas. La más frecuente y conocida es la LMC que se ha convertido en modelo médico de análisis genético y fisiopatológico así como de éxito terapéutico.

La MFP se caracteriza por fibrosis medular, hepatoesplenomegalia y síntomas constitucionales debilitantes. Es un padecimiento clonal raro que se presenta predominantemente en la séptima década de la vida, cuya incidencia anual se estima en 0.7 a 1.3 casos por 100 mil habitantes<sup>2</sup> y su sobrevida promedio en 6.5 años.<sup>3</sup> Aunque su

etiología no es conocida, se sabe que un conjunto de mutaciones genéticas que afectan a las células tallo hematopoyéticas, descritas a partir del año 2005, están vinculadas con su desarrollo y evolución;<sup>4-6</sup> tres tipos de ellas se encuentran de manera habitual, de forma mutuamente excluyente, en los pacientes que la sufren y son conocidas como mutaciones principales: las que afectan al gen Jak2 presentes en 55% de casos, las que lo hacen con el gen CALR en 30% de enfermos y las que involucran al gen MPL en el 10% de ellos. Estas mutaciones generan directamente (Jak2), indirectamente (MPL) o a través de mecanismos complejos (CALR), activación anormal de la vía Jak/STAT y otras vías de señalización nuclear, provocando finalmente hiperproliferación celular.<sup>7,8</sup> Sin embargo un conjunto de mutaciones accesorias descritas en los últimos años están asociadas también a esta neoplasia, estableciendo un vínculo pronóstico con ella, siendo los genes afectados más relevantes: ASXL1, IDH1, IDH2, EZH2, TET2, SF3B1 y SRSF2. La presencia de estas mutaciones accesorias no es mutuamente excluyente con la existencia de las principales. Es relevante destacar que la mielofibrosis puede no ser primaria sino desarrollarse con todas sus características distintivas de manera secundaria, como destino evolutivo final de la trombocitemia esencial y de la policitemia vera, denominándose en estos casos mielofibrosis secundaria. Su identificación obliga a cumplir con características ya definidas.<sup>9</sup>

### Diagnóstico

El diagnóstico de la Mielofibrosis Primaria se basa en los criterios que ha emitido la OMS en su última revisión que data del año 2016.<sup>1</sup> En ella se reconocen dos posibles presentaciones de la enfermedad:

mielofibrosis en etapa temprana o prefibrótica y mielofibrosis en etapa fibrótica. La distinción básica entre estas dos presentaciones radica, como su apelativo lo indica, en el grado de fibrosis medular, nula o escasa en la primera y avanzada en la segunda, que tiene correlación con el cuadro clínico, el grado de avance de la enfermedad y el pronóstico, siendo este último más sombrío en la mielofibrosis en etapa fibrótica.

#### Diagnóstico de la mielofibrosis en etapa prefibrótica

El diagnóstico se completa al cumplir los tres criterios mayores y por lo menos un criterio menor, mismo que debe ser confirmado en dos determinaciones consecutivas. A continuación se describen los criterios para su diagnóstico.

##### Criterios mayores

1. En la biopsia ósea proliferación megacariocítica y atipia sin fibrosis reticulínica mayor a grado 1, acompañada de hiper celularidad medular ajustada a la edad, proliferación granulocitaria y a menudo reducción de la serie eritrocitaria.
2. No cumplir criterios diagnósticos de LMC, PV, TE, Síndrome mielodisplásico u otras neoplasias mieloides.
3. Presencia de mutación en Jak2, CALR o MPL, o ante la falta de ellas presencia de otro marcador clonal (mutaciones en ASXL1, IDH1, IDH2, EZH2, TET2, SF3B1 y SRSF2), o ausencia de fibrosis reticular medular menor reactiva (debida a infección, trastorno autoinmune, condición inflamatoria crónica, tricoleucemia u otras neoplasias linfoides, mielopatías tóxicas crónicas o cáncer metastásico).

##### Criterios menores

1. Anemia no atribuida a comorbilidades.

2. Leucocitosis igual o mayor a 11,000 por microlitro.
3. Esplenomegalia palpable.
4. Elevación de la deshidrogenasa láctica (DHL) por encima del valor máximo normal de referencia.

#### Diagnóstico de la mielofibrosis en etapa fibrótica

El diagnóstico se completa al cumplir los tres criterios mayores y por lo menos un criterio menor, mismo que debe ser confirmado en dos determinaciones consecutivas. A continuación se describen los criterios para su diagnóstico:

##### Criterios mayores

1. En la Biopsia ósea proliferación megacariocítica y atipia acompañada de fibrosis reticulínica y/o colágena grados 2 o 3.
2. No cumplir criterios diagnósticos de LMC, PV, TE, Síndrome mielodisplásico u otras neoplasias mieloides.
3. Presencia de mutación en Jak2, CALR o MPL, o ante la falta de ellas presencia de otro marcador clonal (mutaciones en ASXL1, IDH1, IDH2, EZH2, TET2, SF3B1 y SRSF2), o ausencia de fibrosis reticular medular menor reactiva (debida a infección, trastorno autoinmune, condición inflamatoria crónica, tricoleucemia u otras neoplasias linfoides, mielopatías tóxicas crónicas o cáncer metastásico).

##### Criterios menores

1. Anemia no atribuida a comorbilidades.
2. Leucocitosis igual o mayor a 11,000 por microlitro.
3. Esplenomegalia palpable.
4. Elevación de la deshidrogenasa láctica (DHL) por encima del valor máximo normal de referencia.
5. Leucoeritroblastosis.

Es evidente, y constituye el primer criterio diagnóstico mayor, que la evaluación de la biopsia ósea es de importancia capital en el proceso diagnóstico de la MFP; la participación de un hematopatólogo experimentado se hace indispensable dado que con facilidad se pueden soslayar detalles vinculados con la forma y agrupación de los megacriocitos, la distribución y proporciones de la celularidad o bien se puede incurrir en fallas técnicas durante la tinción para reticulina y colágeno de las cuales dependerá que el diagnóstico no se realice de manera precisa. En nuestro país la mayor dificultad para diagnosticar adecuadamente la MFP es precisamente la escasez de hematopatólogos seguida de la carencia de laboratorio especializado para determinar las mutaciones principales o accesorias vinculadas con la génesis y progresión de la enfermedad.

La presentación de la MFP en etapa prefibrótica (mielofibrosis primaria sin mielofibrosis) parece un contrasentido; al respecto, no se debe perder de vista que este padecimiento es una auténtica neoplasia medular maligna y que la fibrosis acompañante, presente o no, es un fenómeno reactivo que no representa la esencia misma del padecimiento al no pertenecer los fibroblastos, causantes de los depósitos de reticulina y colágeno, a la clona neoplásica.

### Pronóstico

Entre los años 2009 y 2011 se emitieron tres importantes clasificaciones pronósticas para la MFP por el grupo internacional para la investigación y el tratamiento de las neoplasias mieloproliferativas<sup>10-12</sup> conocidos como IPSS (*International Prognostic Scoring System*), DIPSS (*Dynamic International Prognostic Scoring System*) y DIPSS plus (*Refined Dynamic International Prognostic Scoring System*), res-

pectivamente. Estas clasificaciones han empleado criterios pronósticos relativamente sencillos de obtener: edad ( $> \text{ó} < 65$  años), síntomas constitucionales (fiebre, pérdida de peso, sudoración nocturna), cifra de hemoglobina ( $> \text{ó} < 10$  g%), cifra leucocitaria ( $> \text{ó} < 25,000$  por microlitro), blastos en sangre ( $> \text{ó} < 1\%$ ), cariotipo desfavorable (+8, -7/-7q, -5/-5q, i(17q), inv(3),12p-, 11q23), cifra plaquetaria ( $> \text{ó} < 100$  mil por microlitro), y dependencia de transfusiones, cuyo análisis genera finalmente 4 grupos de pacientes con pronóstico y riesgo favorable, intermedio bajo, intermedio alto y desfavorable. Recientemente se ha propuesto, inclusive, una nueva escala pronóstica que incluye la presencia de mutaciones principales y accesorias conocida como MIPSS. La estratificación de pacientes en cualquiera de estos grupos de riesgo/pronóstico es vital ya que determina la selección terapéutica, siendo en general conservadora en grupos favorables y agresiva en grupos de riesgo mayor.

### Tratamiento

La MFP es considerada un padecimiento incurable con manejo médico; la única excepción la constituye el alotrasplante hematopoyético, que puede curar la enfermedad dependiendo de los factores pronósticos específicos que presente cada paciente para el procedimiento.<sup>13</sup> El manejo médico se enfoca en la paliación y control de la signo-sintomatología así como en preservar la calidad de vida. Habitualmente el tratamiento se dirige hacia objetivos clínicos: 1) Anemia. Se emplean como monoterapia o en combinación danazol, eritropoyetina, corticoesteroides, e inmunomoduladores (talidomida, lenalidomida, pomalidomida), cuya eficacia oscila entre el 20% y el 40%. Los casos con mala respuesta suelen requerir transfusión. 2) Es-

plenomegalia sintomática. Se usan drogas citotóxicas como la hidroxiurea cuya eficacia ronda el 40% y la duración de su efecto alrededor de 13 meses;<sup>14</sup> se puede indicar radioterapia esplénica cuyo efecto se mantiene aproximadamente 6 meses. La esplenectomía puede realizarse en enfermos seleccionados.<sup>15</sup> 3) Síntomas constitucionales. Se indican drogas citotóxicas o corticoesteroides. 4) Enfermedad extramedular. Se suele emplear Radioterapia. 5) Riesgo de trombosis. Se usan dosis bajas de aspirina y citotóxicos como la hidroxiurea.

El más reciente avance en el manejo de la MFP es la introducción en el arsenal terapéutico de inhibidores de Jak, particularmente del medicamento Ruxolitinib, inhibidor de las cinasas Jak1, Jak2, Jak3 y TYC2. Este inhibidor resultó superior en el control de la esplenomegalia y de la sintomatología debilitante cuando fue comparado prospectivamente en estudios fase III contra placebo y mejor terapia disponible en pacientes con mielofibrosis primaria y secundaria con IPSS intermedio-2 y alto.<sup>16,17</sup> El seguimiento a largo plazo de pacientes tratados con Ruxolitinib en estos estudios ha mostrado que la sobrevida global es mejor y que la respuesta se mantiene alrededor de 5 años en la mitad de todos ellos. Por estos y otros hallazgos registrados recientemente este medicamento se ha constituido en primera línea para el manejo de la esplenomegalia y los síntomas debilitantes de la mielofibrosis primaria y secundaria en pacientes con pronóstico intermedio y adverso, y se han abierto expectativas para el tratamiento de casos con IPSS favorable pero perfil mutacional adverso, así como para el tratamiento combinado con otros fármacos en investigación para esta neoplasia, como agentes hipometilantes, panobinostat, ó inhibidores de mTor, HedgeHog y PI3K.



## REFERENCIAS

- Daniel A. Arber, Attilio Orazi, Robert Hasserjian. Et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood* 2016;127(20):2391-2405.
- Titmarsh GJ, Duncombe AS, McMullin MF, et al. How common are myeloproliferative neoplasms? A systematic review and meta-analysis. *Am J Hematol* 89: 581-587, 2014.
- Cervantes F, Dupriez B, Passamonti F et al. Improving survival trends in primary myelofibrosis: an international study. *J Clin Oncol* 2012; 30:2981-87.
- Cross NC. Genetic and epigenetic complexity in myeloproliferative neoplasms. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2011:208-214.
- Klampfl T, Gisslinger H, Harutyunyan AS, Nivarthi H. Somatic Mutations of Calreticulin in Myeloproliferative Neoplasms. *N Engl J Med* 2013;369:2379-2390.
- Tefferi A, Vaidya R, Caramazza D, et al. Circulating interleukin (IL)-8, IL-2R, IL-12, and IL-15 levels are independently prognostic in primary myelofibrosis: a comprehensive cytokine profiling study. *J Clin Oncol* 2011;29:1356-1363.
- Vannucchi AM, Guglielmelli P, Tefferi A, et al. Advances in understanding and management of myeloproliferative neoplasms. *CA Cancer J Clin* 2009;59:171-91.
- Akada H, Yan D, Zou H, Fiering S, et al. Conditional expression of heterozygous or homozygous Jak2V617F from its endogenous promoter induces a polycythemia vera-like disease. *Blood* 2010 Apr 29;115(17):3589-97.
- Barosi G, Mesa RA, Thiele J, et al. Proposed criteria for the diagnosis of post-polycythemia vera and post-essential thrombocythemia myelofibrosis: a consensus statement from the International Working Group for Myelofibrosis Research and Treatment. *Leukemia* 2008; 22(2):437-438.
- Cervantes F, Dupriez B, Pereira A, et al. New prognostic scoring system for primary myelofibrosis based on a study of the International Working Group for Myelofibrosis Research and Treatment. *Blood* 2009 Mar 26;113(13):2895-901.
- Passamonti F, Cervantes F, Vannucchi MA, et al. A dynamic prognostic model to predict survival in primary myelofibrosis: a study by the IWG-MRT (International Working Group for Myeloproliferative Neoplasms Research and Treatment). *Blood* 2010 Mar 4;115(9):1703-8.
- Gangat N, Caramazza D, Vaidya R, et al. *DIPSS plus: a refined Dynamic International Prognostic Scoring System* for primary myelofibrosis that incorporates prognostic information from karyotype, platelet count, and transfusion status. *J Clin Oncol* 2011 Feb 1;29(4):392-7.
- Scott BL, Gooley TA, Sorror ML, et al. The Dynamic International Prognostic Scoring System for myelofibrosis predicts outcomes after hematopoietic cell transplantation. *Blood* 2012 Mar 15;119(11):2657-64
- Martínez-Trillos A, Gaya A, Maffioli M, et al. Efficacy and tolerability of hydroxyurea in the treatment of the hyperproliferative manifestations of myelofibrosis: results in 40 patients. *Ann Hematol* 2010 Dec;89(12):1233-7.
- Tefferi A, Mesa RA, Nagorney DM, et al. Splenectomy in myelofibrosis with myeloid metaplasia: a single-institution experience with 223 patients. *Blood* 2000 Apr 1;95(7):2226-33.
- Srdan Verstovsek, Ruben A. Mesa, Jason Gotlib, et al. A Double-Blind, Placebo-Controlled Trial of Ruxolitinib for Myelofibrosis. *New Engl J Med* 366;9 March 1, 2012.
- Claire Harrison, Jean-Jacques Kiladjian, Haifa Kathrin Al-Ali, et al. JAK Inhibition with Ruxolitinib versus Best Available Therapy for Myelofibrosis. *N Engl J Med* March 1, 2012 vol. 366 no. 9. 787-798.

**Anemia en cáncer**

Yvette Neme-Yunes

Centro Médico ABC, Ciudad de México, México.

**Introducción**

La anemia es un hallazgo frecuente en pacientes con cáncer, siendo la alteración hematológica más comúnmente encontrada. Además de que se ha relacionado con una menor supervivencia, disminuye considerablemente la calidad de vida de los pacientes y en ocasiones puede retrasar o modificar el tratamiento.<sup>1-5</sup>

En Europa se llevó a cabo una encuesta la cual se publicó en 2004 (European Anemia Cancer Survey) en donde en 15367 pacientes con neoplasias sólidas o hematológicas, se reportó una prevalencia de anemia de 67%. De estos, 31% no estaba recibiendo tratamiento para el cáncer. De los que estaban recibiendo tratamiento, se reportó anemia en 50.5% de los pacientes en quimioterapia, 43.5% en quimio-radioterapia y 28.7% en radioterapia. Las neoplasias con mayor prevalencia de al menos un episodio de anemia fueron: tumores ginecológicos (81%), cáncer de pulmón (77%) linfoma/mieloma (73%) y leucemia (68%). Llama la atención que, a pesar de la prevalencia reportada, el 60% de los pacientes no recibió manejo para la anemia, y los que lo recibieron, la mayor parte tenía cifras de hemoglobina menores a 9.7g/dL. En los pacientes con enfermedad refractaria o en recaída se reportó una mayor prevalencia de anemia (48.5%).<sup>6</sup>

En pacientes con cáncer la anemia suele tener un origen multifactorial, resultado del efecto mielosupresor de los fármacos antineoplásicos, mieloptisis, hemólisis, deficiencias nutricionales, insuficiencia renal,

sangrados y anemia de enfermedad crónica (proporcional a la carga tumoral y usualmente como manifestación tardía de la neoplasia).<sup>3,6</sup>

Los factores que predicen el desarrollo de anemia en pacientes con cáncer incluyen edad avanzada, nivel basal de hemoglobina, transfusión en los 6 meses previos y tratamiento mielosupresor como quimioterapia (sobre todo con platinos) o radioterapia así como el género femenino y tipo de cáncer (pulmón, ginecológico).<sup>1,6</sup>

En la anemia de enfermedad crónica relacionada al cáncer encontramos una deficiencia funcional de hierro, disminución en la vida media de los eritrocitos y una producción disminuida de eritropoyetina (EPO), debido a citocinas inflamatorias. En este escenario el factor de necrosis tumoral alfa (FNT- $\alpha$ ) juega un papel importante, inhibiendo la producción de hemoglobina mediante la regulación a la baja de GATA-1 (involucrada en la supervivencia de los progenitores eritroides y en la diferenciación de las células eritroides) y la sobreexpresión de GATA-2, lo que reduce la diferenciación eritroide. Por otro lado, el FNT- $\alpha$  afecta la eritropoyesis inducida por EPO, mediante la supresión de la expresión de genes de receptores de EPO y disminución de la hemoglobinización de los precursores eritroides mediada por EPO.<sup>4</sup>

La interleucina-6 también interviene en la anemia del cáncer ya que se sabe que, en presencia de inflamación induce la producción de hepcidina en el hígado, lo que disminuye la absorción de hierro en el intestino y evita la utilización del mismo en la médula ósea.<sup>4</sup>

### ¿Por qué es importante tratar la anemia relacionada con el cáncer?

Si no se corrige, la anemia lleva a una disminución en la calidad de vida condicionando mayor fatiga,

disminución en clase funcional, alteración en funciones cognitivas y agravamiento de condiciones preexistentes como enfermedad pulmonar o cardíaca. De igual forma, puede llevar a muerte prematura. Los pacientes con hemoglobina <10g/dL suelen tener peor clase funcional.<sup>2,3</sup>

### Tratamiento

Las opciones actuales para tratar la anemia relacionada con el cáncer son: Transfusión de concentrados eritrocitarios (CE), suplemento con hierro y agentes estimulantes de eritropoyesis (AEE).

**Transfusiones:** Aumentan de forma rápida los niveles de hemoglobina, siendo una buena opción en pacientes que requieren una pronta corrección de la anemia. El 15% de los pacientes oncológicos reciben transfusión, siendo más frecuente con hemoglobina <9g/dL. Los riesgos son de reacciones transfusionales, infecciones, sobrecarga de hierro (cada CE contiene 200mg de hierro) y falla cardíaca. Un estudio encontró un riesgo elevado de trombosis arterial y venosa así como aumento en mortalidad asociado a concentrados eritrocitarios.<sup>4,7-9</sup>

Las recomendaciones de las guías de la antes llamada Asociación Americana de Bancos de Sangre recomiendan transfusión en: 1. Pacientes hospitalizados estables con hemoglobina <7g/dL. 2. Pacientes sintomáticos o con enfermedad cardiovascular preexistente con hemoglobina <8g/dL. 3. Si el paciente tiene síntomas relacionados con la anemia.<sup>10-12</sup>

**Suplemento de hierro:** En todos excepto uno de los estudios en pacientes con anemia y cáncer se ha demostrado que el hierro intravenoso administrado junto a un AEE da una mejor y más rápida respuesta que en los pacientes tratados con AEE únicamente. Se está estudiando la posibilidad de

que el hierro IV solo de una buena respuesta de la hemoglobina. La respuesta de la anemia al hierro intravenoso ha demostrado ser mejor que la de hierro oral en pacientes con cáncer. El uso de hierro IV debe ser considerado cuando se utilicen AEE para corregir anemia secundaria a quimioterapia en pacientes con cáncer.<sup>3,13,14</sup>

Las guías de NCCN recomiendan suplemento de hierro intravenoso en pacientes con deficiencia de hierro absoluta (hierro sérico <30mg/L, % saturación de transferrina <15%) o junto con agentes estimulantes de eritropoyetina en deficiencia de hierro funcional (hierro sérico 800mg/dL, % saturación de transferrina <50%).<sup>12</sup>

**Agentes estimulantes de la eritropoyesis (AEE):** El uso de AEE en pacientes con cáncer es controvertido debido a que, si bien disminuye los requerimientos transfusionales y puede mejorar la calidad de vida, existe información que los ha relacionado con efectos adversos tales como riesgo incrementado de trombosis, aplasia pura de serie roja, disminución en supervivencia y riesgo de progresión tumoral.

En una revisión sistemática de 91 estudios que en total incluyeron 20,102 pacientes acerca de los efectos de eritropoyetina y darbepoyetina en pacientes con cáncer se encontró:

Evidencia fuerte que los AEE aumentan la mortalidad durante el periodo de estudio (razón de riesgo (HR) 1.17; 95% IC 1.06 -1.29, 70 estudios, N = 15,935). Aún no está clara la razón por la cual los AEE tienen un efecto sobre la mortalidad de los pacientes con cáncer.

Los datos en esta revisión fueron insuficientes para relacionar a los AEE con la respuesta tumoral. (fixed-effect RR 1.02; 95% IC 0.98 - 1.06, 15 estudios, N = 5,012).

Con la evidencia actual no se ha logrado determinar que la progresión

de la enfermedad o la tasa de respuesta de la misma sean diferentes en pacientes que reciben o no AEE. La tasa de riesgo de eventos tromboembólicos en pacientes recibiendo AEE fue mayor en comparación con grupos controles (HR 1.52, 95% IC 1.34 - 1.74; 57 estudios, N = 15,498).

El riesgo absoluto de trombosis se ha estudiado en otros metaanálisis, en los cuales se encontró una tasa de eventos tromboembólicos de 7 vs 4% (epoyetina vs control)

Los AEE también pueden aumentar el riesgo de trombocitopenia/hemorragia (HR 1.21; 95% IC 1.04 - 1.42; 21 estudios, N = 4,507).

En cuanto a la aplasia pura de serie roja asociada al uso de AEE, se observó una incidencia entre 1989 y 2004 de 1.6/100,000 cuando se administraba de forma subcutánea. El mayor número de casos se reportó entre 1998 y 2002. Este efecto adverso fue más frecuente en los usuarios de Eprex en comparación con otros AEE. Se determinó que la mayor incidencia con la administración subcutánea estaba en relación al uso de jeringas con tapón de hule sin recubrimiento.

Con base en la información con la que se cuenta en la actualidad, las recomendaciones actuales de grupos de expertos en ASCO/ASH y NCCN son que los AEE no deben ser utilizados en pacientes con cáncer y anemia no relacionada con el uso de quimioterapia. La FDA recomienda que estos agentes no deben utilizarse si existe intención de curación de la neoplasia.<sup>12,15-18</sup>

**Nuevas terapias:** En 2017 se publicó un estudio fase 1 de un anticuerpo monoclonal contra hepcidina (LY2787106) en pacientes con anemia y cáncer. Fue bien tolerado y logró una movilización transitoria del hierro. Habrá que esperar estudios posteriores.<sup>19</sup>

## CONCLUSIONES

La anemia relacionada con el cáncer tiene un impacto sobre la calidad de vida y supervivencia de los pacientes y por lo tanto, debe ser tratada.

Hay que tener presente que el origen de la anemia en pacientes con cáncer es multifactorial, por lo que hay que estudiar las causas.

La forma más rápida de corregir la anemia en pacientes sintomáticos, hemodinámicamente inestables o con hemoglobina < 7 g/dL es mediante transfusión.

Se recomienda uso de hierro intravenoso en pacientes con deficiencia absoluta. En deficiencia funcional debe administrarse junto con AEE.

A pesar de los riesgos asociados con los AEE, estos pueden utilizarse en pacientes en tratamiento con quimioterapia. No se recomienda en pacientes que no estén en tratamiento o en tratamiento con intención de curación.

## REFERENCIAS

1. Barrett-Lee P, Ludwig H, Birgergard G et al. Independent risk factors for anemia in cancer patients receiving chemotherapy: results from the European Cancer Anaemia Survey. *Oncology* 2006; 70: 34-48.
2. Harper P, Littlewood T. Anaemia of Cancer: Impact on patient fatigue and long-term outcome. *Oncology* 2005; 569:2-7.
3. Prabhash K, Nag S, Patil S et al. Optimising management of cancer related anemia. *Indian Journal of Cancer*. 2011; 48: 1-10.
4. Dicato M, Plawny L. et al. Anemia in cancer. *Annals of Oncology*. 2010; 21(S7): vii167-vii172.
5. Maccio A, Madeddu C, Gramingnano G et al. The role of inflammation, iron and nutritional status in cancer-related anemia: results of a large, prospective, observational study. *Haematologica* 2015; 100: 124-132.
6. Ludwig H, Van Belle S, Barret-Lee P et al. The European Cancer Anaemia

Survey (ECAS): A large, multinational, prospective survey defining the prevalence, incidence, and treatment of anaemia in cancer patients. *European Journal of Cancer* 2004; 40: 2293-2306.

7. Khorana A, Francis C, Blumberg N et al. Blood transfusions, thrombosis and mortality in hospitalized patients with cancer. *Arch Intern Med* 2008; 168: 2377-2381.
8. Schrijvers Management of anemia in cancer patients: transfusions. *The Oncologist*. 2011; 16(S3): 12-18.
9. Granfortuna J., Shoffner K. Transfusion practice patterns in patients with anemia receiving myelosuppressive chemotherapy for nonmyeloid cancers: results from a prospective, observational study. *Supportive care in cancer*. 2018; <https://doi.org/10.1007/s00520-017-4035-7>.
10. Carson JL, Guyatt G et al. Clinical practice guidelines from de AABB: Red blood cell transfusions thresholds and storage. *Jama* 2016; 316: 2025-2035.
11. Carson J, Grossman B. et al. Red blood cell transfusion: a clinical practice guideline from the AABB\*. *Ann Intern Med* 2012;157:49-58
12. Cancer and chemotherapy induced anemia. *NCCN guidelines* 2018.
13. Gemici C, Yetmen O et al. Is there any role of intravenous iron for the treatment of anemia in cancer? *BMC Cancer* 2016; 16(661):1-9.
14. Gascón P. Iron therapy in cancer induced anemia. *Transfusion alternatives in transfusion Medicine*. 2011; 2: 130-134.
15. Ludwig H, Crawford J, Osterborg A, et al. Pooled analysis of individual patient-level data from all randomized, double-blind, placebo-controlled trials of darbepoetin alfa in the treatment of patients with chemotherapy-induced anemia. *J Clin Oncol* 2009; 27:2838.
16. Glaspy J, Crawford J, Vansteenkiste J, et al. Erythropoiesis-stimulating agents in oncology: a study-level meta-analysis of survival and other safety outcomes. *Br J Cancer* 2010; 102:301.
17. Bennett CL, Silver SM, Djulbegovic B, Samaras AT, et al. Venous throm-

boembolism and mortality associated with recombinant erythropoietin and darbepoetin administration for the treatment of cancer-associated anemia. *JAMA*. 2008;299(8):914.

18. Boven K., Stryker B., Knight J. et al. The increased incidence of pure red cell aplasia with an Eprex formulation in uncoated rubber stopper syringes. *Kidney International* 2005;67:2346-53.
19. Vadhan-Raj S, Abonour R et al. A first-in-human phase 1 study of a hepcidin monoclonal antibody, LY2787106, in cancer-associated anemia. *Journal of Hematology & Oncology*. 2017; 10:73.

### Manifestaciones hematológicas de las enfermedades sistémicas

*María Paula Hernández*

Hospital General No. 1 Carlos MacGregor Sánchez Navarro, Ciudad de México, México.

#### Introducción

Se refiere a la afectación del sistema hematológico en diversas enfermedades sistémicas en donde los mecanismos involucrados incluyen la supresión o estimulación de la médula ósea, aumento del secuestro y destrucción celular. Muchas de estas alteraciones como en el caso de las enfermedades autoinmunes sistémicas (EAS) pueden estar constituidas como parte de los criterios diagnósticos de dichas entidades. La presencia de tales alteraciones hematológicas es muy frecuente y el origen muy diverso.

En muchos de los casos se observará dentro de las manifestaciones más frecuentes anemia con la característica típica de las anemias que afectan a las enfermedades crónicas, inflamatorias o infecciosas; anemias normocíticas normocrómicas; tales son los casos de enfermedades renales crónicas, reumatológicas, endocrinológicas, oncológicas no hematológicas, infecciosas, entre muchas otras. Así mismo la presentación de otras citopenias, únicas o combinadas

(trombocitopenia, leucopenia, bicitopenias o pancitopenias) también se pueden observar como las manifestaciones más comunes de diversos padecimientos sistémicos o bien propiciados por los tratamientos proporcionados para dichos padecimientos e inclusive asociadas ambas situaciones (a la enfermedad y al tratamiento de forma conjunta).

El incremento de las células hematológicas también puede observarse con cierta frecuencia, ya sea la presencia de poliglobulia, trombocitosis y leucocitosis.

Así mismo se observan de manera frecuente las linfadenopatías ya sea en trastornos inmunes o infecciosos, así como visceromegalias, hepatomegalia, esplenomegalia o ambas.

#### Enfermedades autoinmunes sistémicas (EAS)

Se presentan citopenias frecuentes y potencialmente graves, las causas son variadas y los tratamientos a veces contrapuestos lo cual obliga a realizar el diagnóstico correcto para ofrecer el tratamiento adecuado. La mayoría de los estudios que existen se han llevado a cabo en pacientes con lupus eritematoso sistémico (LES) pero varios conceptos pueden aplicarse a otro tipo de EAS donde los estudios son limitados.

En el LES las citopenias son tan frecuentes que forman parte de los criterios diagnósticos reconocidos por las instancias internacionales reguladoras. La anemia es la manifestación más frecuente en LES así como en otras EAS. **Cuadro 1.**<sup>1</sup> En el LES la etiología puede generarse por:

#### Causas inmunológicas

*Destrucción periférica de células sanguíneas mediada por anticuerpos.* Principal mecanismo patogénico de la linfopenia, neutropenia y trombocitopenia. Los anticuerpos están dirigidos contra la

**Cuadro 1.** Frecuencia de citopenias en LES

Citopenias	Frecuencia (%)
Anemia	50-80
Leucopenia	20-64
Linfopenia	20-70
Neutropenia	20-47
Trombocitopenia	7-30
Bicitopenia/pancitopenia	44

célula, sus precursores, factores de crecimiento o receptores de dichos factores. Se han podido determinar distintos mecanismos patogénicos:

- a) La linfopenia se genera por la presencia de anticuerpos (Ac) linfocitotóxicos presentes hasta en 36-90% de los pacientes, también puede originarse por déficit en la expresión linfocitaria de antígenos (Ag) de superficie reguladores del complemento como el CD55 y CD59 siendo entonces más susceptibles a lisis por complemento o bien por producción endógena de interferón (INF)s tipo 1 e INF alfa.
- b) En casos de neutropenia tiene su origen por la presencia de Ac antineutrófilo, Ac antiprecursores mieloides, anti factores de crecimiento como sería el factor estimulante de colonias de granulocitos (FEC-G) y también se ha descrito resistencia de los granulocitos al FEC-G posiblemente mediado también por Ac. Otra causa está asociada a apoptosis incrementada de neutrófilos mediada por INF 1 y factor de necrosis tumoral (TNF).
- c) En a trombocitopenia el mecanismo más común

se genera por destrucción periférica asociada a Ac antiplaquetas, aunque también pueden inducirla los Ac antifosfolípido (AAF), antitrombopoyetina o incluso anti receptor de la trombopoyetina.

- d) Anemia hemolítica autoinmune. Se han detectado Ac calientes de tipo IgG e IgA o bien por Ac anticardiolipina.
- e) En la anemia inflamatoria hay menor producción endógena de eritropoyetina (EPO) pero también resistencia primaria a su acción, ambas situaciones se atribuyen a citocinas inflamatorias como TNF alfa, interleucina (IL)1 b, IL 6 e INF gamma así como presencia de Ac antiEPO.<sup>1</sup>

*Daño inmunológico primario de la médula ósea.* Tanto Ac, linfocitos T autor reactivos (principal mecanismo involucrado) y la disregulación de citocinas (apoptosis de las células hematopoyéticas por incremento en la expresión del gen Fas al incrementar TNF alfa, INF gamma) ocasionan diversos tipos de falla hematopoyética inmunomediada con alteraciones morfológicas e incluso aplasia medular, hipoplasia granulocitaria, trombocitopenia amegacariocítica y aplasia pura de serie roja (APSR). Estas alteraciones se han podido documentar en biopsias de médula ósea (BMO) de pacientes con LES afectados por diversas citopenias, se ha podido observar además que los cambios pueden ser transitorios y relacionados con la actividad de la EAS y revertir una vez que se controla o recibe tratamiento.<sup>1</sup>

**Causas farmacológicas**

Causa frecuente de citopenias y se confirma cuando una vez suspendido el fármaco sospechoso la citopenia revierte. La afectación

habitual se asocia a mielotoxicidad, puede presentarse en formas leves pero también hay casos graves y depende de la dosis y tiempo de administración. La leucopenia y trombocitopenia son las presentaciones más frecuentes. Los fármacos que más comúnmente se relacionan son la azatioprina, metotrexate y ciclofosfamida y es menos común con micofenolato, ciclosporina e hidroxiclороquina. Respecto a los fármacos biológicos, se ha observado neutropenia con el uso de tocilizumab y rituximab. Los hallazgos en la médula ósea sugieren toxicidad y pocos casos han podido desarrollar mielodisplasia asociada más frecuentemente al uso de ciclofosfamida.<sup>1</sup>

**Causas infecciosas**

Debe sospecharse cuando además de las citopenias el paciente presenta fiebre, en el **Cuadro 2** se muestran los agentes más frecuentes asociados.<sup>1</sup>

**Neoplasias**

Los pacientes con EAS tienen riesgo mayor de desarrollar neoplasias hematológicas, las más frecuentes son trastornos linfoproliferativos y de ellos los linfomas no Hodgkin (LNH). El síndrome de Sjögren primario es en el que se observa la incidencia más alta de LNH y con

menos frecuencia en LES, artritis reumatoide (AR) y polimiositis/dermatomiositis. También la presencia de EAS puede ser expresión de un síndrome paraneoplásico ya se en neoplasias hematológicas u otros tumores sólidos.<sup>1</sup>

**Etiopatogenia en anemia de las EAS**

*Anemia inflamatoria crónica* Es la más común, 37 a 66.7% de los pacientes la presenta, tiene relación con la actividad de la enfermedad, habitualmente es leve a moderada, de tipo normocítico normocrómico. Se caracteriza por ser hipoproliferativa, existir ferropenia, disminución de la capacidad total de fijación, disminución de la saturación de transferrina y adecuados depósitos de hierro. Es importante recordar que también podría observarse de tipo microcítico e hipocrómico y que parte sustancial de diferenciar entre anemia ferropénica y por enfermedad crónica es la determinación de ferritina, que al ser un reactante de fase aguda puede estar disminuida en menor grado en la ferropenia respecto al valor esperado por lo que la sintomatología del paciente es determinante en el diagnóstico.<sup>1,2</sup>

*Anemias carenciales.* La de tipo ferropénico es común asociada a pérdidas digestivas por uso crónico

**Cuadro 2.** Agentes infecciosos asociados a alteraciones hematológicas en EAS

	Anemia aplástica	APSR	Linfopenia	Mielodisplasia	Pancitopenia
VEB	+	+	+		
Virus hepatitis	+	+	+		
Parvovirus B19	+	+		+ SMD LIKE	+
HIV	+	+	+		+
CMV			+		
TB	+		+		+
Sepsis					+



de corticosteroides, antiinflamatorios no esteroideos (AINE's), anticoagulantes, hemorragias, etc. A este respecto la presentación esperada es microcítica e hipocrómica.

**Inmunológicas.** En este grupo se incluyen las mediadas por Ac como la anemia hemolítica autoinmune (AHA), la APSR, anemia aplásica, ciertos casos de mielodisplasia (con participación inmune demostrada) y mielofibrosis.

**Otras.** Asociada a enfermedad renal de manera secundaria a EAS, por mielotoxicidad a los inmunosupresores, hemólisis microangiopática en casos de coagulación intravascular diseminada (CID), púrpura trombocitopénica trombótica (PTT), presencia de hiperesplenismo e infecciones.

### **Etiopatogenia de la leucopenia y trombocitopenia en las EAS**

En LES la causa más frecuente es inmunológica, periférica, como parte de las manifestaciones de la propia enfermedad y comúnmente el diagnóstico debe ser de exclusión tomando en cuenta de manera importante las causas farmacológicas e infecciosas. Se presentan de manera aislada o asociadas como en el caso del síndrome de Evans donde se relacionan trombocitopenia y anemia hemolítica y/o granulocitopenia autoinmune. Comúnmente son citopenias leves y asintomáticas y en la mayoría de los casos están asociadas a la actividad de la enfermedad. En el caso de la trombocitopenia, se considera un factor de riesgo independiente para el incremento de la mortalidad en el LES. En artritis reumatoide (AR) además de la linfopenia, se ha descrito neutropenia y esplenomegalia constituyendo el síndrome de Felty. En el resto de EAS no es frecuente la trombocitopenia.<sup>1</sup>

### **Anemia en otras enfermedades sistémicas**

**Insuficiencia renal crónica.** Siendo el riñón el principal sitio de síntesis

de la eritropoyetina (EPO), la enfermedad renal se asocia con disminución de tal síntesis que aunado a las toxinas urémicas desencadenan anemia. Otros factores asociados son hemorragias potenciales por trombocitopatía urémica, la misma hemodiálisis y el incremento de parathormona entre otras.

**Enfermedades endocrinas.** Aunque la eritropoyetina es el agente principal de la eritropoyesis, ésta se ve afectada por otras glándulas y su afectación también puede influir en la eritropoyesis. Ejemplo de ello son: Presencia de anemia normocítica normocrómica en enfermedades de la glándula pituitaria, la insuficiencia gonadal se asocia a anemia macrocítica; también el hipertiroidismo e hipotiroidismo puede existir anemia, puede ser por disminución del volumen plasmático asociado a macrocitosis. En el hipotiroidismo es frecuente la microcitosis aun sin haber anemia.

**Enfermedades gastrointestinales.** La función intestinal alterada puede generar mala absorción de minerales (cobre y hierro por ejemplo) y vitaminas (ácido fólico y vitamina B<sub>12</sub>) siendo causas frecuentes de ello el uso de ciertos medicamentos, propiamente enfermedades a tal nivel o cirugías. La inanición, la privación de proteínas, intoxicación por metales pesados pueden ocasionar diferentes alteraciones hematológicas. Así mismo le ferropenia por hemorragia gastrointestinal es una causa muy frecuente de anemia.

**Enfermedades hepáticas.** Particularmente en las enfermedades crónicas donde existe cirrosis, las anemias ferropénicas por pérdidas es muy frecuente, lo cual se ve potenciado además por la síntesis defectuosa de los factores de coagulación por el hígado enfermo. También el abuso del alcohol solo puede ocasionar

deficiencia de ácido fólico y macrocitosis.

**Infecciones.** El origen de la anemia en estos casos es multifactorial con disminución de la eritropoyesis, supresión de eritropoyetina por citocinas inflamatorias, por fármacos y muchos otros factores por ejemplo de naturaleza inmune, carenciales, infección de las células eritropoyéticas, hemolíticos, sobreinfecciones agregadas en pacientes inmunocomprometidos, mielotoxicidad de los antimicrobianos, síndromes hemofagocíticos, etc que participan en la génesis de la anemia.

**Neoplasias malignas no hematológicas.** El origen de la anemia es multifactorial, la más común es la supresión de la producción de la eritropoyetina y de la eritropoyesis, otras posibles son las de origen autoinmune, aquellas por infiltración de la médula ósea (mieloptisis), necrosis medular, entre otras.<sup>1,2</sup>

### **Trombocitosis**

En este caso no se hará referencia a la trombocitosis primaria (trombocitemia esencial) sino a la trombocitosis secundaria o reactiva asociada a diversas enfermedades sistémicas. Dentro de las enfermedades más comunes está la anemia por deficiencia de hierro, cáncer, inflamación o infección, cirugía como sería con frecuencia la esplenectomía.<sup>3</sup> Este tipo de trombocitosis no produce habitualmente síntomas, la sintomatología se dará mayormente por la enfermedad sistémica subyacente. Se muestra en el **Cuadro 3** las causas comunes de trombocitosis secundaria.<sup>4</sup>

### **Poliglobulia**

El incremento del volumen total de hematíes en la sangre con niveles sostenidos de hematocrito de 55% o hemoglobina mayor de 18.5 gm/dL en varones y hematocrito de 50% o hemoglobina mayor de 17.5 gm/dL en mujeres se denomina poliglobulia. Puede ser absoluta con un aumento real de la masa eritrocita-

**Cuadro 3.** Causas de trombocitosis secundaria

Hemorragia aguda
Reacciones alérgicas
Ejercicio
Ataque cardíaco
Bypass de la arteria coronaria.
Infecciones diversas, ejemplo tuberculosis
Deficiencia de hierro
Carencia de vitaminas
Esplenectomía
Anemia hemolítica
Inflamación (AR, enfermedad celiaca, trastornos del tejido conectivo, enfermedad intestinal inflamatoria.
Cirugía mayor
Pancreatitis
Traumatismo
Quemaduras
Ejercicio

Medicamentos: epinefrina, tretinoína, sulfato de vincristina, heparina de sodio.

ria total o relativa por incremento de concentración de hematíes debido a la pérdida de volumen plasmático. Dentro de las causas está la primaria: policitemia vera a la que no se hará referencia y poliglobulias secundarias que además de sintomatología por el incremento eritrocitario producirá síntomas del proceso subyacente que la generó. El **Cuadro 4** muestra la clasificación fisiopatológica de las poliglobulias.<sup>5</sup>

**Síndromes paraneoplásicos**

Son manifestaciones clínicas no relacionadas con la invasión local o compresión por una neoplasia maligna (manifestaciones clínicas no relacionadas a efectos clínicos locales derivados de un tumor maligno primario y/o sus metástasis). Pueden ser detectados antes del diagnóstico o durante la evolución de una neoplasia confirmada. Afectan a 8% de los pacientes oncológicos. Generan alteraciones que dependiendo el sistema que afecten se agrupan en: neurológicos, endocrinológicos, hematológicos,

**Cuadro 4.** Clasificación fisiopatológica de la poliglobulia

Tipo de poliglobulia	Características
Poliglobulia por disminución del volumen plasmático	Incremento relativo de la concentración de hematíes. Asociada a procesos que generan deshidratación. Otra causa es la poliglobulia aparente o de estrés (síndrome de Gaisböck)
Poliglobulia secundaria al aumento de la concentración de EPO	Precusores de hematíes en médula son normales. La producción de EPO puede ser: -apropiada (hipoxia crónica por enfermedad cardiovascular, hipoventilación alveolar, permanencia a grandes alturas, hemoglobinopatías. -inapropiada (lesiones renales por isquemia o tumores secretores como carcinoma renal, carcinoma hepatocelular y hemangioblastoma cerebeloso)
Poliglobulia por una alteración intrínseca de la eritropoyesis medular (primaria)	Policitemia vera (síndrome mieloproliferativo crónico adquirido)
Poliglobulia esencial o idiopática	No se conoce causa. 5-10% se convertirá en policitemia vera

cos, dermatológicos y renales. De acuerdo con su fisiopatología están involucrados: a) aumento o reducción de la secreción de hormonas, factores de crecimiento, Ac, péptidos y/o citocinas por el tumor primario o los tejidos sanos e inducción de respuesta inmune cruzada entre el tejido normal y la célula tumoral. Los cánceres más asociados con el desarrollo de síndromes para neoplásicos está el carcinoma pulmonar de células pequeñas, mama, neoplasias ginecológicas y/o hematológicas.<sup>6</sup>

Dentro de los síndromes para neoplásicos hematológicos se detectan habitualmente después del diagnóstico de cáncer, pocas veces generan síntomas y es común que se asocien con enfermedad avanzada. Raramente requieren tratamiento específico y mejoran con el tratamiento de la enfermedad subyacente. Las manifestaciones más frecuentes son:

a) *Anemia asociada a cáncer.* El origen puede ser multifactorial, por su patogenia se distinguen los

**Cuadro 5.** Patogenia de anemia en pacientes oncológicos

1. Anemia de proceso crónico
2. Debida a invasión medular
3. Secundaria a quimioterapia y/o a radioterapia
4. Aplasia pura de serie roja
5. Anemia hemolítica microangiopática
6. Hemolítica autoinmune
7. Ferropénica por pérdidas sanguíneas crónicas
8. Megaloblástica
9. Anemia por hiperesplenismo

siguientes tipos (**Cuadro 5**) siendo los más frecuentes en pacientes oncológicos los 3 primeros.

Siendo la mayoría de los casos relacionados en enfermedad crónica se trata de anemia normocítica normocrómica. En los casos de anemia microangiopática es frecuente observarla con el adenocarcinoma del tracto gastrointestinal, cáncer de pulmón, próstata y mama.<sup>6</sup>

Otras alteraciones que pueden observarse son:<sup>6</sup>

**Eosinofilia.** Se origina por la producción tumoral de factor de crecimiento eosinofílico, interleucina (IL) 3 y 5, factor estimulante de colonias de granulocito-macrófago (FEC-GM). Clínicamente puede ser asintomática y ocasionalmente genera mareo y disnea con mejoría al utilizar esteroides o con el control del tumor primario. Las neoplasias relacionadas con su presentación son linfomas, leucemias, cáncer de pulmón, gastrointestinal y genitourinario.

**Agranulocitosis.** Leucocitosis entre 10,000 y hasta 50,000 células por mm<sup>3</sup> sin evidencia de infección o leucemia. Se debe a la producción de factores de crecimiento granulocitario por el tumor maligno. Se observa hasta en 15% de los casos de cáncer de pulmón, gastrointestinal, cerebro, mama, renal y ginecológico.

**Aplasia pura de serie roja.** Se genera por la respuesta inmune mediada por auto reactivación de células T y es frecuente observarla en timoma, linfomas, leucemias y mielodisplasia.

**Tromboflebitis migrans (síndrome de Trousseau).** Episodios de trombosis venosa profunda (TVP) recurrente y de localización atípica asociados a signos de inflamación; puede presentarse antes de la neoplasia y se asocia con más frecuencia a adenocarcinomas mucinosos principalmente de páncreas, además de carcinomas de mama, ovario, próstata, pulmón y algunos digestivos.

**Coagulación intravascular diseminada (CID).** Los trastornos de la coagulación son frecuentes en el paciente oncológico, los hallazgos más comunes son incremento de niveles de fibrina, productos de degradación del fibrinógeno e hiperfibrinogenemia. Las neoplasias relacionadas son la leucemia promielocítica aguda y adenocarcinomas.

## BIBLIOGRAFÍA Y CIBERGRAFÍA

1. Servioli L, Facal J, Consani S, Maciel G, Fernández A. Citopenias hematológicas en enfermedades autoinmunes sistémicas. *Arch Med Interna* 2014;36(3):101-109.
2. <http://www.bago.com/bago/bagoarg/biblio/clmed126web.htm>
3. <http://www.clevelandclinic.org/health/shic/html/s13350.asp>
4. <http://www.mayoclinic.org/es-es/diseases-conditions/thrombocytosis/symptoms-causes/syc-20378315>.
5. García Parejo Y, García Carballo M.M.; Poliglobulia, *JANO*, 21-27 febrero 2003, vol LXIV no. 7, pp 489-491.
6. López-Riverol O, Camacho-Limas CP, Gerson-Cwilich; *Rev Hosp Jua Mex* 2016;83(1 y 2):31-40.

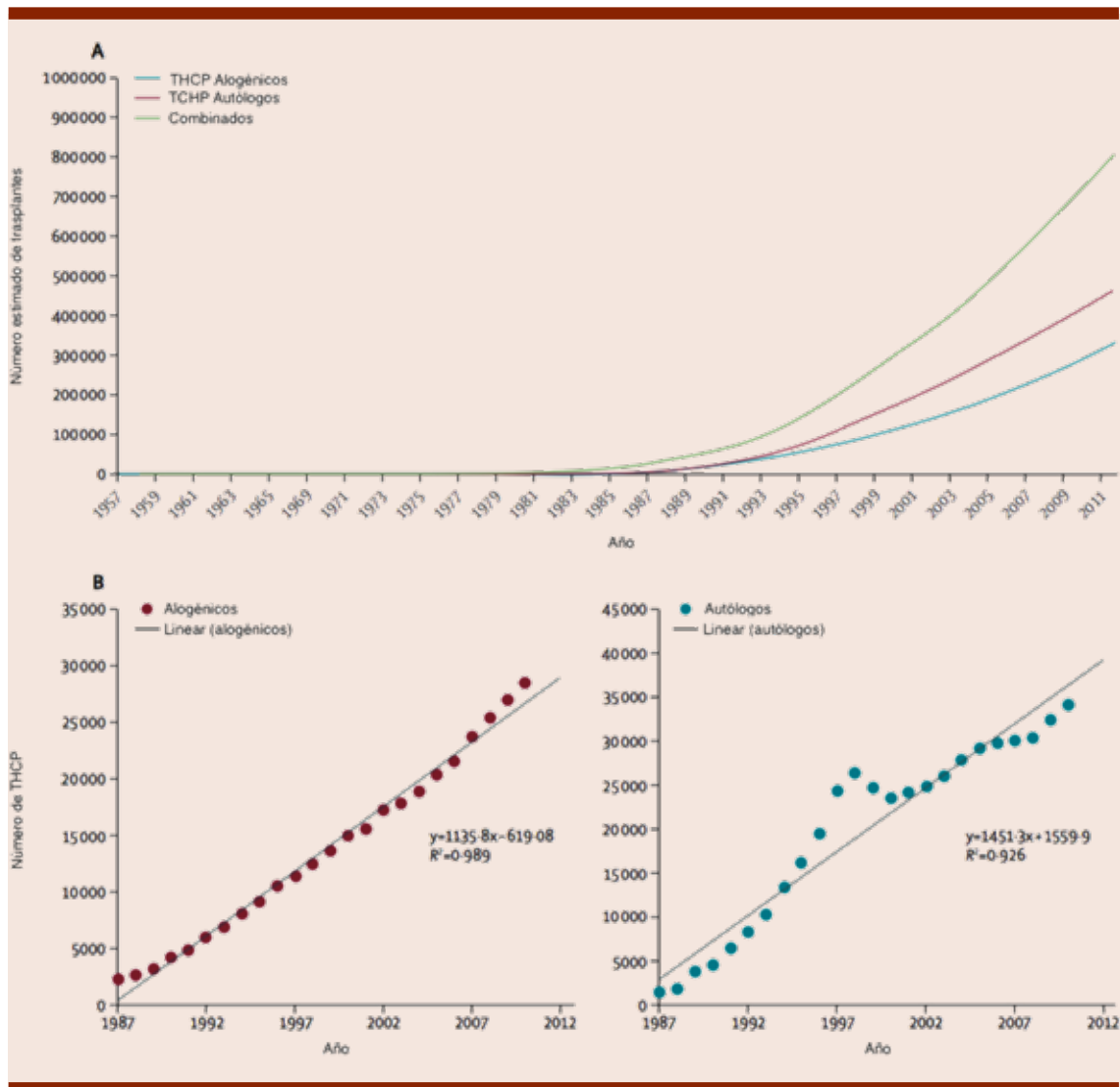
### Trasplantes de células progenitoras hematopoyéticas: Estado del arte en el mundo

Guillermo José Ruiz-Argüelles

Centro de Hematología y Medicina Interna. Clínica Ruiz, Puebla, México.

El trasplante de células, tejidos y órganos ha sido reconocido por la Organización Mundial de la Salud (OMS) como una tarea médica importante para los seres humanos, sin embargo, la información sobre la mejor manera de organizar los programas de trasplante no es muy conocida. El trasplante de células progenitoras hematopoyéticas (TCPH) es actualmente un recurso terapéutico imprescindible en la práctica de la medicina, que se lleva a cabo en todo el mundo. Entre enero 1 de 2006 y diciembre 31 de 2014, la *Worldwide Network for Bone Marrow Transplantation* (WBMT), fue capaz de recolectar datos de la evolución de los TCPH en 194 países miembros de la OMS. En este lapso se registraron aproximadamente un millón de trasplantes hematopoyéticos de los cuales el 58 % fueron trasplantes de

células hematopoyéticas autólogas y el 42% trasplantes de células hematopoyéticas alogénicas; los trasplantes de células autólogas siguen siendo más empleados que aquellos de células alogénicas. Estas cifras fueron obtenidas colectando la información de 1516 centros de trasplante hematopoyético ubicados en 75 diferentes países del mundo. Se encontró una asociación entre el número de trasplantes por país y el producto interno bruto; no se encontraron informes de trasplantes en países que tienen menos de 300,000 habitantes ni con una superficie menor de 700 km cuadrados, como tampoco se encontraron trasplantes en países en donde el ingreso per cápita fue de 1260 dólares americanos o menos. El primer trasplante de células hematopoyéticas se llevó a cabo en 1957 y desde entonces su uso se ha incrementado de manera exponencial; para 1985 se habían registrado ya 10000 TCPH y para diciembre de 2012 el registro ascendió a un millón de trasplantes (**Figura 1**). La curva de ascenso del número de trasplantes autólogos tuvo un punto de inflexión cuando dejaron de hacerse trasplantes autólogos en cáncer de mama (**Figura 1**), pero su incremento exponencial se ha recuperado ya que se están haciendo ahora hacen autotrasplantes en nuevas enfermedades como los padecimientos autoinmunes. Los registros de donadores vivos no relacionados contribuyeron con 22.3 millones de voluntarios tipificados y en este lapso se llevaron a cabo 645 646 trasplantes de células placentarias, también llamadas células de cordón umbilical. El número de trasplantes hematopoyéticos tanto autólogos como alogénicos se incrementó en los últimos 35 años (**Figura 1**) y las tasas de trasplante fueron mayores en países con más recursos, con más centros de trasplante y con una



**Figura 1.** Trasplantes de células hematopoyéticas llevados a cabo en todo el mundo, a lo largo del tiempo. Adaptada de la referencia 1.

mayor infraestructura de registros de donadores no relacionados. En varios países en desarrollo se han hecho adaptaciones en los métodos de trasplante para hacerlos más accesibles a los pacientes quienes viven en economías desfavorables. Las restricciones económicas en algunos países han dado como resultado la simplificación de los métodos para llevar a cabo los

trasplantes, lo que los ha hecho más accesibles a un mayor número de pacientes.

Todos estos datos indican que hay todavía una gran necesidad de llevar a cabo trasplantes de células hematopoyéticas y que no hay suficiente información sobre la mejor manera de tomar decisiones al respecto. Con el objeto de garantizar que los pacientes tengan acceso a

este recurso terapéutico disponible, se requiere organizar una infraestructura de donadores y limitar el uso indiscriminado haciendo las identificaciones de los factores de riesgo y de las verdaderas indicaciones de estos procedimientos de reconstitución hematológica. Es muy importante hacer análisis de relación costo-efectividad específicamente en las enfermedades en

donde hay posibilidades de llevar a cabo la curación completa.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Gratwohl A, Pasquini MC, Aljurf M, Atsuta Y, Baldomero H, Foeken K, et al. One million hematopoietic stem-cell transplants: a retrospective observational study. *Lancet Haematol* 2015;2(3):e91-100. doi: 10.1016/S2352-3026(15)00028-9.
2. Ruiz-Argüelles GJ.: Whither the bone marrow transplant. *Hematology* 2010;15:1-3.
3. Ruiz-Argüelles GJ, León-Peña AA, León-González M, et al. A feasibility study of the full outpatient conduction of hematopoietic transplants in persons with multiple sclerosis employing autologous non-cryopreserved peripheral blood stem cells. *Acta Haematol* 2017;137(4):214-9.
4. Karduss-Urueta A, Gale RP, Gutiérrez-Aguirre CH, Herrera-Rojas MA, Murrrieta Álvarez I, Pérez-Fontalvo R, Ruiz-Delgado GJ, Ruiz-Rojas G, Jimovich G, Feldman L, Labastida-Mercado N, Endara A, Castro M, Galindo-Becerra S, Cardona-Molina MA, Gómez-Almaguer D, Ruiz-Argüelles GJ. Freezing the graft is not necessary for autotransplants for plasma cell myelomas and lymphoma. *Bone Marrow Transplant* 2018 Jan 12; doi: 10.1038/s41409-017-0047-7. [Epub ahead of print].
5. Jaimovich G, Rolón JM, Baldomero H, Rivas M, Hanesman I, Bouzas L, Bonfim C, Palma J, Karduss-Urueta A, Ubidia D, Bujan-Boza W, Gonzalez-Ramella O, Ruiz-Argüelles G, Gomez-Almaguer D, Espino G, Fanilla E, Gonzalez D, Carrasco A, Galeano S, Borelli G, Hernandez-Gimenez M, Pasquini M, Koderá Y, Gratwohl A, Gratwohl M, Nuñez J, Szer J, Gale RP, Niederwieser D, Seber A. Latin America: the next region for haematopoietic transplant progress. *Bone Marrow Transplant* 2017;52(5):671-7.
6. López-Otero A, Ruiz-Delgado GJ, Ruiz-Argüelles GJ. A simplified method for stem cell autografting in multiple myeloma: A single institution experience. *Bone Marrow Transplant* 2009; 44:715-9.
7. Gale RP, Ruiz-Argüelles GJ. The big freeze may be over. *Bone Marrow Transpl* 2018 in the press
8. Ruiz-Argüelles GJ, Steensma DP. Staunching the rising costs of haematological health care. *Lancet Haematol* 2016;3:10.

### Experiencia de grupos mexicanos en el trasplante de células progenitoras hematopoyéticas en adultos: resultados a largo plazo

*Eucario León-Rodríguez*

Responsable del Programa de TCPH en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, Ciudad de México.

#### Etapa inicial

En México, los trasplantes de CPH iniciaron en 1979, llevándose a cabo el primer trasplante en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán (INCMNZ).<sup>1</sup> Se trató de un paciente con anemia aplásica a quien se realizó un trasplante singénico, lográndose injerto para el día +36 y permaneciendo sin recaída hasta su última valoración en consulta externa. A pesar de este primer éxito, no fue sino hasta 1986 cuando se inició el programa de TCPH en el INCMNSZ en las patologías de anemia aplásica, leucemia aguda y leucemia granulocítica crónica. En septiembre de 1988 también en el INCMNSZ se llevó a cabo el primer TCPH exitoso en leucemia aguda mieloblástica en el país,<sup>2</sup> y en 1993 se publicó la primera serie de TCPH en anemia aplásica,<sup>3</sup> con 60% de supervivientes a largo plazo, resultados similares a los informados, en ese momento, por diferentes grupos en el extranjero, lo que convirtió al entonces Instituto Nacional de la Nutrición en pionero en el área de trasplante de CPH.<sup>4</sup>

En el panorama nacional, posterior a la creación del Programa de Trasplante de CPH del INCMNSZ, surgieron progresivamente diferen-

tes centros que iniciaron programas de TCPH. Los primeros trasplantes autólogos y alogénicos con CPH de sangre periférica, en el país, fueron realizados por el grupo del Instituto Nacional de Cancerología, en 1992 y 1996; los primeros trasplantes con sangre de cordón umbilical se llevaron a cabo en el Hospital Gabriel Mancera del IMSS, en 1998. El 5 de mayo de 1993, en la Clínica Ruiz de Puebla se realizó el primer trasplante de células hematopoyéticas autólogas mediante un método simplificado para obtener y almacenar las células hematopoyéticas sin criopreservarlas<sup>5</sup> y el primer trasplante con un esquema de intensidad reducida fue realizado por el grupo del Hospital Universitario de Monterrey, en 1998. En noviembre de 1999 se llevó a cabo la primera y única reunión de los diferentes grupos de TCPH del país, con el objetivo de conocer la experiencia nacional. Para esta fecha se habían realizado en el país 649 trasplantes en 11 centros, de los cuales 61.6% eran alogénicos y 38.4% autólogos. Los centros con mayor número de trasplantes realizados eran el Centro Médico La Raza del IMSS con 37% del total de trasplantes y el INCAN con 20%, seguidos por el Hospital de Pediatría del CMN La Raza (8.6%), CMN Siglo XXI del IMSS (7.8%), Hospital de Especialidades del IMSS Puebla (7.7%), INCMNSZ (5.1%), Centro de Hematología y Medicina Interna de Puebla (5.1%), CMN 20 de Noviembre del ISSSTE (3.4%), Hospital Universitario de Monterrey (2.5%), Instituto Nacional de Pediatría (2.0%) y Hospital Infantil de México (0.8%). En México la práctica de los TCPH fue casi anecdótica hasta antes de 1995.<sup>6</sup>

#### Etapa actual

En 2003 se organizó en la ciudad de Puebla un encuentro de directores de programa de TCPH en México en el que se informaron resultados de



más de 400 pacientes trasplantados en todo el país. No existe información precisa sobre cuántos TCPH se han hecho en México, ya que el estudio más reciente acerca de los TCPH en Latinoamérica, publicado el año pasado, únicamente reportó el número de TCPH realizado en algunas instituciones de México.<sup>7</sup> Sin embargo, en el momento actual y aunque no se tienen datos completos a nivel nacional, la experiencia de varios centros del país ha sido publicada.

Con el objetivo de reactivar programa de TCPH del INCMNZ, a finales de 1998, se decidió reestructurar el programa, lo que incluyó: constitución de un comité de trasplantes; establecimiento de criterios estrictos de selección de pacientes; formación de un grupo de enfermeras especializadas en trasplantes; integración de un grupo multidisciplinario de especialistas (infectólogo, psiquiatra, medicina transfusional, citometría de flujo y crioconservación, etc.); modificaciones propias de los esquemas de acondicionamiento para TCPH alogénico y uso de médula ósea estimulada,<sup>8</sup> cambios en esquema de inmunosupresión,<sup>9</sup> entre otros. En 2002, la Asociación "Unidos...Asociación Pro Trasplante de Medula Ósea Francisco Casares Cortina, A.C."<sup>10</sup> fue creada para apoyar con medicamentos varios, incluyendo fármacos para el acondicionamiento pre-trasplante, a pacientes candidatos a TCPH en el INCMNSZ. Con esta reestructuración se ha logrado que el programa tenga continuidad y que se haya logrado una mejoría en los resultados.<sup>11</sup> De la fecha de reestructuración hasta febrero del 2017, se han realizado 309 trasplantes en 275 pacientes en el INCMNSZ, de los cuales 59% fueron autólogos. Veinticuatro pacientes recibieron doble TCPH y 4 pacientes triple TCPH. Las patologías más frecuen-

tes son: tumores germinales no seminomatosos (n = 39, 14%), linfoma no Hodgkin (LNH) (n = 39, 14%), leucemia aguda mieloblástica (LAM) (n = 35, 13%), mieloma múltiple (n = 32, 12%), leucemia aguda linfoblástica (LAL) (n = 27, 10%), linfoma de Hodgkin (n = 26, 9%), anemia aplásica (n = 24, 8%), síndrome mielodisplásico (n = 18, 7%), leucemia mieloide crónica (n = 16, 6%), y otros (n = 19, 7%). Tomando en cuenta toda la cohorte, al último seguimiento 98 pacientes (n = 183) estaban vivos. La mortalidad relacionada al trasplante (MRT) para auto y alo TCPH es de 1.95 y 6.1%, respectivamente. La supervivencia libre de progresión y global a 10 años fue de 54% y 65% y de 61% y 57%, en auto y alo TCPH, respectivamente.<sup>11</sup>

Por otro lado, los trasplantes alogénicos no mieloablativos (TANM) han encontrado un terreno muy fértil para realizarse en países en desarrollo, entre ellos en México, ya que son considerablemente más baratos, más simples e igualmente eficientes. En el año de 1999 se inició un programa de TANM en Monterrey y Puebla usando un esquema modificado, accesible y barato, que emplea fludarabina, ciclofosfamida y busulfán. Este esquema ha mostrado ser útil para trasplantar a niños, adultos y sujetos añosos y ha producido resultados similares a los de los esquemas "tradicionales" de acondicionamiento pre-trasplante.<sup>12</sup>

El programa de trasplantes de células hematopoyéticas en el Centro de Hematología y Medicina Interna, de la Clínica Ruiz de Puebla, que inició en mayo de 1993, reportó que al mes de julio de 2016 se han realizado 503 trasplantes hematopoyéticos con células autólogas, alogénicas y placentarias.<sup>13</sup> Se han realizado 280 trasplantes autólogos para tratar diversos padecimientos:

148 casos de esclerosis múltiple, 64 mielomas, 52 leucemias agudas, 22 linfomas, 7 neoplasias no hematológicas y 4 leucemias crónicas, con una supervivencia. En 1996 se realizó el primer trasplante alogénico de células hematopoyéticas en la misma institución, con un esquema de acondicionamiento convencional; posteriormente, los trasplantes alogénicos se han realizado con el esquema mexicano de acondicionamiento de intensidad reducida, utilizado previamente en el Hospital Universitario de Nuevo León. En este periodo, realizaron 206 trasplantes alogénicos en pacientes con diversas enfermedades: 144 leucemias agudas, 33 leucemias crónicas, 21 linfomas, 15 hipoplasias medulares, 6 mielomas, 4 neoplasias no hematológicas, 6 mielofibrosis primarias, 3 mielodisplasias, 2 talasemias, una hemoglobinuria paroxística nocturna y un síndrome de Hunter [13]. Entre julio de 2006 y junio de 2016 se han realizado 148 trasplantes de células madre hematopoyéticas autólogas en pacientes con esclerosis múltiple utilizando una variante de la técnica de trasplante extrahospitalario con células madre no criopreservadas y acondicionamiento no mieloablativo, con lo que disminuyeron los costos y las enfermedades nosocomiales.<sup>14</sup> En el 2010, el Hospital de Especialidades del IMSS en Puebla publicó su experiencia de 15 años,<sup>15</sup> reportando 268 procedimientos en 256 pacientes, 145 de ellos autólogos y 123 alogénicos en 131 niños y 137 adultos. Los diagnósticos más frecuentes fueron: LAL (n = 124, 46%), LAM (n = 44, 16%) y LNH (n = 30, 11%). Sus resultados con un seguimiento promedio de 81 meses, mostraron 57% en remisión completa y una mortalidad de 39%. La mortalidad relacionada al trasplante fue de 9% y 26% en auto y alo TCPH, respectivamente.

### Conclusiones

La práctica de los TCPH en México, iniciada en 1980 estuvo estancada durante un tiempo, sin embargo, pese a que no existe información de todos los centros de México que realizan TCPH, se ha observado un notorio incremento del número de procedimientos realizados, con mejores resultados gracias a la implementación de métodos propios, como el uso de diferentes esquemas de acondicionamiento y fuentes de células progenitoras hematopoyéticas, apoyo de asociaciones sin fines de lucro, la implementación del Seguro Popular a partir del 2011, entre otros. Es importante resaltar que en México persiste una falta de información actualizada de los TCPH por lo que es necesario que todos los centros del país reporten su experiencia al menos en revistas nacionales.

### REFERENCIAS

- Sosa SR, Córdova CMS, Labardini MJ, Chávez-Peón F. Trasplante de médula ósea en anemia aplásica: reporte del primer trasplante en México. *Rev Invest Clin* 1980;32:49-55.
- León-Rodríguez E, Sosa-SR, Grupo de trasplante de médula ósea del INNSZ. Trasplante de médula ósea en México. Informe del primer caso exitoso en leucemia aguda mieloblástica. *Rev Invest Clin* 1992;44:383-6.
- León-Rodríguez E, Sosa SR, Gomez E, et al. Trasplante de medula ósea en anemia aplásica. Experiencia en una institución mexicana. *Rev Invest Clin* 1993;45:559-64.
- León-Rodríguez E. El trasplante de células progenitoras hematopoyéticas: un largo camino, desde modelos animales hasta constituir un tratamiento estándar en humanos. *Rev Invest Clín* 2005;57: 2:129-131.
- Ruiz-Argüelles GJ, Ruiz-Argüelles A, Alemán-Hoey DD, et al. Auto-trasplante en leucemia aguda de células totipotenciales movilizadas con filgrastim. *Rev Invest Clin Méx* 1993;45:479-480.
- Ruiz-Argüelles GJ. Historia del trasplante de médula ósea en México. *Rev Biomed.* 2005;16(3): 207-214.
- Jaimovich G, Martínez Rolon J, Baldomero H, Rivas M, Hanesman I, Bouzas L, et al. Latin America: the next region for haematopoietic transplant progress. *Bone Marrow Transplant* 2017;52(5):671-677.
- Leon Rodriguez E, Rivera Franco MM, Perez Alvarez SI. Reduced BUCY 2 and G-CSF-Primed Bone Marrow associates with Low Graft-Versus-Host-Disease and Transplant Related Mortality in Allogeneic HSCT. *Ann Hematol* 2017;96(9):1525-1531.
- Leon Rodriguez E, Rivera Franco MM, Campos Castro A. Is Day +1 Omission of Methotrexate associated with higher incidence of Acute Graft-Versus-Host-Disease in Hematopoietic Stem Transplantation? *Bone Marrow Transplant* 2017;52(5):772-774.
- Rivera Franco MM, Leon Rodriguez E. Importance of non-governmental organizations for the establishment of a successful hematopoietic stem cell transplantation program in a developing country. *J Glob Oncol* 2018;4:1-8.
- Leon Rodriguez E, Rivera Franco MM. Outcomes of hematopoietic stem cell transplantation at a limited-resource center in Mexico are comparable to those in developed countries. *Biol Blood Marrow Transplant* 2017;23(11):1998-2003.
- Gómez-Almaguer D, Ruiz-Argüelles GJ, Ruiz-Argüelles A, et al. Hematopoietic stem cell allografts using a non-myeloablative conditioning regimen can be safely performed on an outpatient basis. *Bone Marrow Transpl* 2000;25:131-133
- León-González M, Núñez-Cortés AK, León-Peña AA, et al. El programa de trasplantes de células hematopoyéticas de la Clínica Ruiz de Puebla (1993-2016). *Rev Hematol Mex* 2016;17(3):205-213.
- Ruiz-Argüelles GJ, León-Peña AA, León-González M, et al. A Feasibility Study of the Full Outpatient Conduction of Hematopoietic Transplants in Persons with Multiple Sclerosis Employing Autologous Non-Cryopreserved Peripheral Blood Stem Cells. *Acta Haematol* 2017;137(4):214-219.
- Limon Flores JA, Perez Lozano U, Solis Poblano JC, et al. El Programa de Trasplante Hematopoyético del Hospital de Especialidades del IMSS de Puebla: Experiencia de 15 años. *Hematología* 2010;11(4):179-184.

### Beyond A cell-based model of hemostasis

*Maureane Hoffman*

Pathology and Laboratory Medicine Service, Durham Veterans Affairs Medical Center and Department of Pathology, Duke University Medical Center, Durham, NC.

Models are very important in the scientific exploration of physiology and pathology. There are two types of models: experimental and conceptual. It can be difficult to study complex biological phenomena in living animals/humans. Therefore, we often study them in simplified experimental models. Experimental models are selected to include the essential elements of a phenomenon in our experiments, but simplify things so that we can control as many important variables as possible.

A conceptual model is a representation of a system used to help people grasp or simulate whatever the model represents. Thus, conceptual models help us understand complicated phenomena. Models can shape how we think about phenomena in ways that we do not always realize. Furthermore, a model that is very good for one purpose may be poor for another purpose. Thus, it is very important to choose models carefully, and understand the limitations of the models we choose.

Cells, particularly platelets, had been thought to primarily provide a suitable lipid surface to support the activity of the coagulation re-

actions.<sup>1</sup> However, the “cascade” model<sup>2,3</sup> based on this premise failed to explain many aspects of the hemostatic process. About 20 years ago our group hypothesized that the key to understanding the hemostasis was the correct incorporation of the roles of cells into a conceptual model.

Hemostasis requires the formation of an impermeable platelet and fibrin clot at a site of injury. That clot needs to persist until the damage caused by that injury is repaired. Effective hemostasis also requires that the powerful procoagulants activated in the process remain localized to the site of injury. This is accomplished, in part, by localizing the coagulation reactions to specific cell surfaces. Different cells play different roles in the coagulation process, since they possess different pro- and anti-coagulant properties. For example, it is clear that blood platelets play a major role in supporting procoagulant reactions and that vascular endothelial cells play a key role in preventing unfettered coagulation within the vasculature. In our cell-based conceptual model, hemostasis occurs in discrete overlapping steps: initiation, amplification and propagation.<sup>4</sup> The process requires the participation of two cell types: TF-bearing cells and platelets. A critical regulatory feature of this model is the separation of the cell types until an injury triggers activation of coagulation.

#### Initiation phase

Initiation is localized to cells that express TF, which are normally outside the vasculature. The FVIIa/TF complex on such cells activates small amounts of factors IX and X. Factor Xa then associates with FVa to form prothrombinase complexes on the TF-bearing cells.<sup>5</sup> The FVa for prothrombinase assembly can be released from platelets that adhere and are activated at the site of

injury.<sup>6</sup> Plasma FV can also be activated by FXa<sup>7</sup> or by non-coagulation proteases.<sup>8</sup>

Factor Xa localized on a cell surface is relatively protected from inactivation by plasma protease inhibitors. However, any FXa in the fluid phase is rapidly inhibited in the fluid phase by tissue factor pathway inhibitor (TFPI) or antithrombin (AT). Thus, the presence of inhibitors effectively localizes FXa activity to the surface on which it was formed. By contrast, FIXa can move from the TF-bearing cell through the fluid phase to a nearby platelet or other cell surface, since it is not inhibited by TFPI and is inhibited much more slowly by AT than is FXa.

The coagulation proteins leave the vasculature, percolate through the tissues and are found in the lymph roughly in proportion to their molecular size.<sup>9,10</sup> FVIIa is bound to extravascular TF even in the absence of an injury and the TF pathway generates small amounts of FXa, FIXa and thrombin at all times in the extravascular space. This is consistent with the finding that low levels of the activation peptides from coagulation factors are present in the blood of normal individuals.<sup>11,12</sup> This has been called “basal” coagulation or “idling”.<sup>13</sup> This process does not lead to clot formation under normal circumstances, because the really large components of the coagulation process, i.e. platelets and FVIII/von-Willebrand Factor (FVIII/vWF), are unable to leave the vascular space. Coagulation only proceeds when damage to the vessel wall allows platelets and FVIII/vWF to spill out into the extravascular tissues.

#### Amplification phase

The small amount of thrombin generated on TF-bearing cells has several functions. One major function is activation of platelets. While platelets that adhere at a site of injury

become partially activated, the presence of thrombin incites greater platelet procoagulant activity than adhesion alone.<sup>14</sup> Another function of the thrombin formed during initiation is the activation of the cofactors V, VIII, and XI on activated platelet surfaces.<sup>15,16</sup> By the end of the amplification phase the stage is set for large-scale platelet surface thrombin generation.

#### Propagation phase

The propagation phase occurs on activated platelets. In this phase FIXa activated on TF-bearing cells binds to FVIIIa activated on the platelet surface. Additional FIXa is supplied by platelet-bound FIXa. Since FXa cannot effectively move from the TF-bearing cell to the platelet, it is provided on the platelet surface by FIXa/VIIIa complexes. FXa then associates with platelet surface FVa to produce a large burst of thrombin generation. The platelet is probably the only cell on which propagation of coagulation occurs efficiently under normal circumstances. The platelet surface is specialized to coordinate assembly of FIXa/VIIIa and FXa/Va complexes.

#### Utility of the cell-based model

A cell-based model revealed the mechanism of the bleeding tendency in hemophilia as being due to a failure of platelet surface thrombin generation during the propagation phase. FXa formed on the TF-bearing cell could not make up for a lack of FXa generation by FIXa/FVIIIa on platelet surfaces because protease inhibitors in the fluid phase limit the ability of FXa to diffuse from TF-bearing cells to platelets.<sup>4</sup> A cell-based model also allowed understanding of the mechanism of action of FVIIa as a bypassing agent in hemophilia. FVIIa enhances platelet surface thrombin generation in hemophilia by activating FX on the platelet surface and partially

restoring the supply of platelet-surface FXa.<sup>17</sup>

### Tissue specific coagulation

While the cell-based model of coagulation has proven to be quite useful, it certainly doesn't explain everything about hemostasis. It is clear that bleeding, hemostasis and thrombosis have different features in different tissues and vascular beds.<sup>18</sup> For example, genetic manipulation of tissue factor expression has demonstrated that it plays different functional roles in different tissues.<sup>19-21</sup> Thus, our next goal is to better understand the roles of specific coagulation factors and the overall process of thrombin generation in different tissues. An area that has been of particular interest to us is the extravascular space. Most of the coagulation proteins are able to leave the vascular space and transit through the extravascular space to be collected in the lymph. While the coagulation proteins generally appear in the lymph in concentrations proportional to their size, there are some surprises.<sup>22,23</sup> Some factors have considerably lower concentrations in lymph than predicted, and this appears to their having extravascular binding sites, such as TF for FVII. FIX has some particularly interesting properties. FIX binds to collagen in basement membranes as well as collagen-like motifs on the luminal surface of endothelial cells.<sup>24</sup> The extravascular binding of FIX appears to play a role in hemostasis.<sup>25</sup> This has led to the hypothesis that the plasma level of FIX might not be the only factor to consider in evaluating the potential effectiveness of modified FIX molecules in the management of hemophilia B.<sup>26</sup> Thus, localization to specific compartments or tissue spaces may contribute to clinical manifestations of bleeding and thrombosis. For example, the tendency to see bleeding at particular location –such

as joints in hemophilia– may one day be explained by the particular characteristics of binding sites for coagulation factors in those tissues.

### REFERENCES

1. Bell WN and Alton HG. A brain extract as a substitute for platelet suspensions in the thromboplastin generation test. *Nature* 1954; 174: 880-1.
2. Davie EW and Ratnoff OD. Waterfall sequence for intrinsic blood clotting. *Science* 1964; 145: 1310-2.
3. Macfarlane RG. An Enzyme Cascade in the Blood Clotting Mechanism, and Its Function as a Biochemical Amplifier. *Nature* 1964; 202: 498-9.
4. Hoffman M and Monroe DM, 3rd. A cell-based model of hemostasis. *Thromb Haemost* 2001; 85: 958-65.
5. Monroe DM, Hoffman M and Roberts HR. Transmission of a procoagulant signal from tissue factor-bearing cell to platelets. *Blood Coagul Fibrinolysis* 1996; 7: 459-64.
6. Briede JJ, Heemsker JW, van't Veer C, Hemker HC and Lindhout T. Contribution of platelet-derived factor Va to thrombin generation on immobilized collagen- and fibrinogen-adherent platelets. *Thromb Haemost* 2001; 85: 509-13.
7. Monkovic DD and Tracy PB. Activation of human factor V by factor Xa and thrombin. *Biochemistry* 1990; 29: 1118-28.
8. Allen DH and Tracy PB. Human coagulation factor V is activated to the functional cofactor by elastase and cathepsin G expressed at the monocyte surface. *J Biol Chem* 1995; 270: 1408-15.
9. Le D, Borgs P, Tonnef T, Witte M and Rapaport S. Hemostatic factors in rabbit limb lymph: relationship to mechanisms regulating extravascular coagulation. *Am J Physiol* 1998; 274: H769-76.
10. Miller GJ, Howarth DJ, Attfield JC, et al. Hemostatic factors in human peripheral afferent lymph. *Thromb Haemost* 2000; 83: 427-32.
11. Bauer KA, Kass BL, ten Cate H, Bednarek MA, Hawiger JJ and Rosenberg RD. Detection of factor X activation in humans. *Blood* 1989; 74: 2007-15.
12. Bauer KA, Kass BL, ten Cate H, Hawiger JJ and Rosenberg RD. Factor IX is activated in vivo by the tissue factor mechanism. *Blood* 1990; 76: 731-6.
13. Jesty J, Beltrami E and Willems G. Mathematical analysis of a proteolytic positive-feedback loop: Dependence of lag time and enzyme yields on the initial conditions and kinetic parameters. *Biochemistry* 1993; 32: 6266-74.
14. Alberio L and Dale GL. Review article: platelet-collagen interactions: membrane receptors and intracellular signalling pathways. *Eur J Clin Invest* 1999; 29: 1066-76.
15. Baglia FA and Walsh PN. Prothrombin is a cofactor for the binding of factor XI to the platelet surface and for platelet-mediated factor XI activation by thrombin. *Biochemistry* 1998; 37: 2271-81.
16. Oliver JA, Monroe DM, Church FC, Roberts HR and Hoffman M. Activated protein C cleaves factor Va more efficiently on endothelium than on platelet surfaces. *Blood* 2002; 100: 539-46.
17. Monroe DM, Hoffman M, Oliver JA and Roberts HR. Platelet activity of high-dose factor VIIa is independent of tissue factor. *Br J Haematol* 1997; 99: 542-7.
18. Mackman N. Tissue-specific hemostasis in mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005; 25: 2273-81.
19. Hayashi M, Matsushita T, Mackman N, et al. Fatal thrombosis of antithrombin-deficient mice is rescued differently in the heart and liver by intercrossing with low tissue factor mice. *J Thromb Haemost* 2006; 4: 177-85.
20. Pawlinski R, Tencati M, Holscher T, et al. Role of cardiac myocyte tissue factor in heart hemostasis. *J Thromb Haemost* 2007; 5: 1693-700.
21. Snyder LA, Rudnick KA, Tawadros R, et al. Expression of human tissue factor under the control of the mouse tissue factor promoter mediates normal hemostasis in knock-in mice. *J Thromb Haemost* 2008; 6: 306-14.

22. Chang P, Aronson D, DG B and Kessler C. Coagulant proteins and thrombin generation in synovial fluid: a model for extravascular coagulation. *Am J Hematol* 1995; 50: 79-83.
23. Le DT, Borgs P, Toneff T, Witte M and Rapaport SI. Hemostatic factors in rabbit limb lymph: relationship to mechanisms regulating extravascular coagulation. *Am J Physiol*. 1998; 274: H769-76.
24. Gui T, Lin HF, Jin DY, et al. Circulating and binding characteristics of wild-type factor IX and certain Gla domain mutants in vivo. *Blood*. 2002; 100: 153-8.
25. Gui T, Reheman A, Ni H, et al. Abnormal hemostasis in a knock-in mouse carrying a variant of factor IX with impaired binding to collagen type IV. *J Thromb Haemost*. 2009; 7: 1843-51.
26. Cooley B, Funkhouser W, Monroe D, et al. Prophylactic efficacy of BeneFIX vs Alprolix in hemophilia B mice. *Blood*. 2016; 128: 286-92.