

Leucemia linfocítica crónica en México

David Gómez-Almaguer

Servicio de Hematología, Hospital Universitario Dr. José E González, UANL, Monterrey, NL, México
dgomezalmaguer@gmail.com

La leucemia linfocítica crónica es una neoplasia de células B, usualmente de curso indolente y predomina en adultos de edad avanzada. Su distribución geográfica es peculiar, ya que en Estados Unidos, Canadá y Europa se considera la leucemia más frecuente, representa 30 a 40% de todas las leucemias, en otras regiones, como los países asiáticos, se considera inusual o rara.¹ En Latinoamérica, la incidencia parece ser intermedia, entre la de Europa Occidental y la de Asia, quizá debido al mestizaje muy habitual de esta región. Existen escasos artículos científicos que analizan la incidencia o frecuencia en centros médicos de concentración de leucemia linfocítica crónica en Latinoamérica, tres de ellos son de México. El primer estudio es del año 1982, cuando se informó la experiencia de un solo centro mexicano durante 35 años, periodo durante el cual se diagnosticaron solamente 49 casos de leucemia linfocítica crónica, la edad media de presentación fue de 63.5 años.² En otro estudio, que incluyó a 1,968 pacientes adultos mexicanos con leucemia, sólo 7% de los casos correspondió a leucemia linfocítica crónica, lo que es significativamente menor a la tasa de incidencia entre caucásicos y otras poblaciones europeas.³ Una tercera publicación de México también informó en 1999 que la leucemia linfocítica crónica es menos frecuente en mestizos mexicanos.⁴ Aún sin contar con estudios adecuados epidemiológicos, queda claro que la leucemia linfocítica crónica es el tipo menos frecuente de leucemia crónica entre la población mexicana, aunque la leucemia de células peludas es aún menos frecuente. En este mismo

tenor, otro estudio latinoamericano de Cabrera y colaboradores también confirma que en la población chilena la incidencia de leucemia linfocítica crónica es menor que en Europa Occidental.⁵ Se desconoce la causa de por qué la leucemia linfocítica crónica es inusual en asiáticos, rara en los nativos de América y poco frecuente en los mestizos americanos. La mediana de edad de presentación de esta enfermedad es variable pero usualmente varía entre 64 y 70 años, siendo de aparición excepcional en menores de 30 años. La leucemia linfocítica crónica en los pacientes menores de 55 años tiene características especiales. Mauro y colaboradores informaron que de 1,011 pacientes italianos, sólo 20% tenía menor de 55 años, y de este subgrupo 40% tenía riesgo alto, y 60% tenía enfermedad indolente. El análisis de esta cohorte de pacientes también mostró que los pacientes jóvenes mueren más a causa de progresión, incluida la transformación a síndrome de Richter. Por otra parte, los pacientes mayores de 55 años mueren frecuentemente por causas no relacionadas con la leucemia.⁶

Experiencia en leucemia linfocítica crónica

Como se ha señalado, existen pocos estudios de la incidencia de esta enfermedad en nuestro país, por ello hemos revisado los casos de leucemia linfocítica crónica en un centro de referencia en el norte de México durante 10 años.

Se incluyeron pacientes que acudieron a la consulta del departamento de Hematología del Hospital Universitario Dr. José Eleuterio González de enero de 2005 a diciembre de 2015 que tuvieron diagnóstico de leucemia linfocítica crónica confirmado por citometría de flujo (CD5 y CD23 positivos) en la mayoría de los casos. Se evaluaron las características clínicas, incluyendo edad, sexo, estaficación inicial, tratamientos recibidos y la respuesta al mismo, exámenes de

laboratorio al diagnóstico, así como su estado actual.

Se incluyeron 64 pacientes. Del total, 33 eran hombres (51%). La mediana de edad fue de 63 años (intervalo: 24-91). El principal motivo de consulta fue linfocitosis incidental. En los pacientes que tenían algún síntoma, la mediana de tiempo para llegar al diagnóstico fue de tres meses (1-48). La mediana de hemoglobina fue de 12.6 g/dL, plaquetas de $158 \times 10^9/L$, leucocitos $58 \times 10^9/L$ y linfocitos $45 \times 10^9/L$. La diabetes mellitus tipo 2 y la hipertensión arterial sistémica fueron las principales comorbilidades. Se realizó citometría de flujo en 48 (75%) de ellos. La mayoría se encontraba en etapa temprana (Rai 1 y Binet A). Del total, 20 pacientes se mantuvieron en "ver y esperar", con mediana de espera de 25 meses (3-72). El principal tratamiento administrado fue clorambucilo, seguido de fludarabina + ciclofosfamida, y fludarabina + ciclofosfamida + rituximab. La mediana de seguimiento fue 36 meses (1-120). La leucemia linfocítica crónica es un padecimiento poco frecuente en México. En muchas ocasiones el diagnóstico se realiza de forma incidental por laboratorio (linfocitosis inexplicable) e idealmente siempre debería confirmarse con citometría de flujo. Desafortunadamente la utilización de factores de pronóstico como citogenética, FISH, ZAP-70, CD38, mutación de cadena pesada de inmunoglobulina (IGHV) son inusuales en el estudio rutinario de estos pacientes en nuestro país. En nuestro medio la relación hombre:mujer resultó ser 1:1, a diferencia de lo informado en la bibliografía. Recibimos un promedio de 6-7 pacientes por año con este padecimiento (Figura 1 y Cuadro 1). Existen diversos tratamientos, el más prescrito en nuestro centro ha sido clorambucilo o la combinación de fludarabina/ciclofosfamida; sin embargo, en los últimos años agregar rituximab se ha vuelto habitual en la primera línea. La reciente escasez de

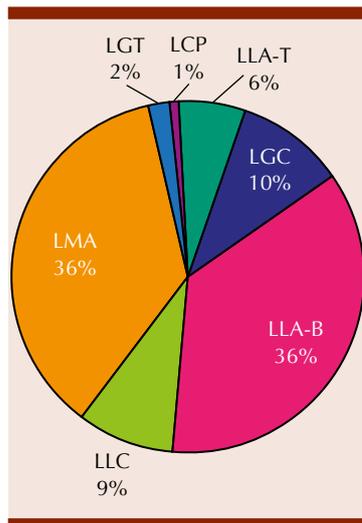


Figura 1. Prevalencia en 2016 de leucemias en nuestro centro (adultos).

Cuadro 1. Leucemias en 2016

Leucemia	Núm. (%)
Leucemia/linfoma linfoblástica T	4 (6)
Leucemia granulocítica crónica	7 (10)
Leucemia linfoblástica aguda tipo B	25 (36)
Leucemia linfocítica crónica	6 (9)
Leucemia mieloblástica aguda	25 (36)
Leucemia granular de células T	1 (1)
Leucemia de células peludas	1 (1)
Total	69

fludarabina en México es preocupante, al no disponer de alternativas igual de eficientes a un costo bajo. Los nuevos medicamentos disponibles en México, más eficaces en pacientes en riesgo alto, resistentes, en progresión o recaída, tienen un costo muy elevado (Cuadro 2). Se requieren estudios multicéntricos para valorar la incidencia real y

Cuadro 2. Nuevos medicamentos⁷ (precios en México)

Fármaco	Presentación	Dosis ⁷	Precio por dosis
Bendamustina	Frasco con un vial de 25 mg	70 mg/m ² días 1 y 2 cada cuatro semanas	\$34,176.44 (dos días) (frasco \$3,390.52)
Obinutuzumab	Frasco con un ampolla de 1,000 mg/100 mL	Ciclo 1: 3,000 mg Ciclo 2 a 6: 1,000 mg	\$74,104 (1 g) (frasco \$74,104)
Venetoclax	120 comp. de 100 mg	400 mg/día	\$4,433.3 (día) (caja \$133,000)
Ibrutinib	Frasco con 90 cápsulas de 140 mg	420 mg/día	\$2,795.26 (día) (caja \$83,858)

características de la leucemia linfocítica crónica en mexicanos y definir cuál es la mejor terapia en relación costo-beneficio en nuestro entorno económico.

phocytic leukemia patients: a single institution study of 204 cases. Blood 1999;94:448-454.

- Cramer P, Eichhorst B, Reinhardt HC, Hallek M. Current strategies to create tailored and risk-adapted therapies for CLL patients. Best Pract Res Clin Haematol 2016;29:111-121.

REFERENCIAS

- Houlston RS, Catovsky D, Yuille MR. Genetic susceptibility to chronic lymphocytic leukemia. Leukemia 2002;16:1008-1014.
- Aleman-Hoey D, Ruiz-Argüelles GJ, Verduzco-Rodríguez L, Lopez-Ariza B, Labardini JR. Leucemia linfocítica crónica. Experiencia de 35 años en el Instituto Nacional de la Nutrición Salvador Zubirán. Rev Invest Clin 1982;34:151-156.
- Ruiz-Argüelles GJ, Cantú-Rodríguez OG, Mercado-Díaz L, Apreza Molina y col. La frecuencia de algunas neoplasias linfoproliferativas crónicas es menor en México que en poblaciones caucásicas. Estudio Multicéntrico. Med Int Mex 1996;12:41.
- Ruiz-Argüelles GJ, Velázquez BM, Apreza-Molina MG, Pérez-Romano B y col. Chronic lymphocytic leukemia is infrequent in Mexican Mestizos. Int J Hematol 1999;69:253-255.
- Cabrera ME, Marinov N, Guerra C, Morilla R, Matutes E. Chronic lymphoproliferative syndromes in Chile. A prospective study in 132 patients. Rev Med Chil 2003;131:291-298.
- Mauro FR, Foa R, Giannarelli D, Cordone I, et al. Clinical characteristics and outcome of young chronic lym-

Tratamiento de la leucemia linfocítica crónica: estado del arte
Adrián Ceballos-López
Clínica de Mérida

El tratamiento de la leucemia linfocítica crónica ha tenido diferentes etapas en la historia con la aparición de diferentes grupos de fármacos. Primero los agentes alquilantes, luego los análogos de las purinas que dieron lugar a la combinación de ambos. Posteriormente la adición de los anticuerpos monoclonales que conllevaron a la quimioinmunoterapia y finalmente en esta década el advenimiento de las moléculas pequeñas. En un periodo muy corto hemos presenciado un avance muy significativo en el tratamiento de la leucemia linfocítica crónica en México debido a que han sido aprobado por COFEPRIS cuatro nuevos fármacos para el tratamiento de esta enfermedad. El nuevo anticuerpo monoclonal anti CD20, obinutuzumab; el inhibidor de la tirosin quinasa de Bruton, ibrutinib; un

agente alquilante, bendamustina; y el anti-BCL2, venetoclax.

Recalquemos que la elección del tratamiento inicial de la leucemia linfocítica crónica tiene consideraciones importantes a recordar. Aún en 2017 no se recomienda iniciar tratamiento para pacientes que están en estadios tempranos de RAI-BINET sin datos de enfermedad activa (síntomas B, citopenias progresivas, esplenomegalia, adenopatías voluminosas, duplicación de linfocitos en 6 meses, daño a órgano blanco).¹ El tratamiento ideal se elegirá de acuerdo con la edad del paciente, el estado funcional del paciente y la presencia de marcadores de mal pronóstico, en especial deleción del 17p, mutación del p53 o ambas. Existen otros factores a considerar, pero estos tres son los más importantes de acuerdo con las últimas guías.

En este momento existen varios laboratorios que realizan la deleción del 17p por FISH o por PCR, pero no existe en este momento laboratorio en México que realice la mutación del p53. Asimismo, aunque no se realiza el estado mutacional de las cadenas pesadas de la inmunoglobulina, la ausencia de CD38 y ZAP70 indirectamente informan que están mutadas y conllevan a mejor pronóstico, aunque la interpretación de estos resultados debe tomarse con precaución ya que en México no existe un consenso del punto de corte para tomarlos como negativos o positivos.

De acuerdo con la guía NCCN 2017 los tratamientos con recomendación categoría 1 para pacientes sin deleción del 17p o mutación del p53 se resumen en el Cuadro 1.

Una opción a considerar en el paciente mayor de 65 años sin comorbilidades significativas es la combinación de bendamustina y rituximab (BR). En el estudio CLL 10, FCR fue superior en tiempo libre de progresión a BR (55.2 vs 41.7

Cuadro 1. Pacientes sin deleción del 17p o mutación del p53

Estado funcional	Tratamiento de primera línea	Tratamiento recaída/resistente
Paciente frágil con comorbilidades significativas	Obinutuzumab + clorambucilo olbrutinib	Ibrutinib o idelalisib + rituximab
Edad >65 y pacientes más jóvenes con comorbilidades significativas	Obinutuzumab + clorambucilo olbrutinib	Ibrutinib o idelalisib + rituximab
Edad <65 y sin comorbilidades significativas	Quimioinmunoterapia con fludarabina, ciclofosfamida y rituximab (FCR)	Ibrutinib o idelalisib + rituximab

meses) aunque con mayor toxicidad que se acentuaba en pacientes mayores de 65 años.²

Para los pacientes con deleción del 17p o mutación del p53 se recomienda en primera línea utilizar ibrutinib y al tener recaída prescribir venetoclax. Ya está aceptado utilizar lenalidomida u ofatumumab como mantenimiento en estos pacientes.^{3,4}

El trasplante alogénico aún sigue siendo una opción terapéutica viable en México para los pacientes jóvenes, con recaídas tempranas o resistencia al tratamiento, con marcadores de mal pronóstico y que no tengan acceso a estas nuevas moléculas.

Una nueva meta terapéutica que está siendo mencionada repetitivamente con los nuevos fármacos es alcanzar una enfermedad mínima residual (EMR) negativa, que en México sería aceptable que sea valorada por citometría de flujo con un valor de detección de 1×10^{-4} células en sangre periférica ya que no contamos con las técnicas moleculares. Aunque ya existen técnicas capaces de detectar 1×10^{-6} células, aún no tenemos los datos para que éste sea el nuevo estándar terapéutico. Alcanzar esta meta terapéutica se traduce en mayor tiempo libre de enfermedad de manera consistente.⁵ En pacientes con la mutación del gen de la

inmunoglobulina que reciben FCR y que alcanzan una EMR negativa el 80% de ellos alcanzan periodos prolongados (10 años o más) libres de progresión, lo que se podría considerar una cura de la enfermedad.⁶ Estudios preliminares de la combinación de estas nuevas moléculas han demostrado tasas de EMR negativa muy significativas, en primera línea y en pacientes con recaída o resistentes. En especial los alcanzados con venetoclax en combinación con anticuerpos monoclonales anti CD20.⁷

Un reto muy importante que tiene el sistema de salud nacional es que la superioridad en eficacia y menos toxicidad de estos nuevos fármacos está ligada a un costo económico muy alto, por lo que análisis fármaco-económicos serios serán de suma importancia para decidir cuáles de ellos deben de ser ofrecidos por el sistema sanitario con las condiciones actuales de la economía mexicana.

REFERENCIAS

1. Eichhorst B, on behalf of the ESMO Guidelines Committee, Robak T, on behalf of the ESMO Guidelines Committee, Montserrat E, on behalf of the ESMO Guidelines Committee, Ghia P, on behalf of the ESMO Guidelines Committee, Hillmen P, on behalf of the ESMO Guidelines Committee, Hallek

- M, on behalf of the ESMO Guidelines Committee, Buske C, on behalf of the ESMO Guidelines Committee; Chronic lymphocytic leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up Ann Oncol 2015;26(suppl. 5):v78-v84.
2. Eichhorst B, et al. First-line chemoimmunotherapy with bendamustine and rituximab *versus* fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab in patients with advanced chronic lymphocytic leukaemia (CLL10): an international, open-label, randomised, phase 3, non-inferiority trial. The Lancet Oncology Volume 17, Issue 7, 928-942.
 3. Fink AM, Bahlo J, Sandra R, et al. Lenalidomide maintenance after front line therapy substantially prolongs progression free survival in high risk CLL: interim results of a phase 3 Study (CLL M1 of the German Study Group) [abstract]. Blood 2016; Abstract 229.
 4. van Oers MH, Kuliczowski K, Smolej L, et al. Ofatumumab maintenance *versus* observation in relapse chronic lymphocytic leukaemia (PROLONG): an open-label, multicenter, randomised phase 3 study. Lancet Oncol 2015;16:1370-1379.
 5. Kovacs G, Robrecht S, Fink AM, et al. Minimal residual disease assessment improves prediction of outcome in patients with chronic lymphocytic leukemia (CLL) who achieve partial response: Comprehensive analysis of two phase III studies of the German CLL Study Group. Journal of Clinical Oncology 2016;34:31:3758-3765.
 6. Thompson PA, Tam CS, O'Brien SM, et al. Fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab treatment achieves long-term disease-free survival in IGHV-mutated chronic lymphocytic leukemia. Blood 2016;127:303-309.
 7. Fischer K, Fink AM, Bishopet H, et al. Results of the safety run-in phase of CLL14 (BO25323): A prospective, open-label, multi-center randomized phase III trial to compare the efficacy and safety of obinutuzumab and venetoclax (GDC-0199/ABT-199) with obinutuzumab and chlorambucil in patients with previously untreated CLL and coexisting medical conditions. Blood 2015;126:496.

Perlas en trasplante de células troncales hematopoyéticas (TCTH) en pediatría

Teresa Marín-Palomares
Hematóloga, Clínica Durango

En el 40° Congreso Anual de Congreso Europeo de la Sociedad de Trasplante de Sangre y Médula Ósea (ESBMT), realizado en Milán en 2014, siendo el Presidente de tal Sociedad el médico mexicano Dr. Alejandro Madrigal, desde 2011 a 2014, asentó que el procedimiento de trasplante hematopoyético había crecido en forma sorprendente desde la fundación en 1974 contando con 57 países, con más de 570 centros y 4,500 miembros. Al paso del tiempo la comunidad ESBMT ha trabajado fuertemente para salvar vidas de pacientes con cáncer hematológico y otras enfermedades graves mediante el avance en el campo del trasplante de sangre, médula ósea y terapia celular en todo el mundo a través de ciencia y la educación. Tal compromiso permitió al ESBMT producir el registro más grande de más de 400,000 pacientes y más de 470,000 trasplantes. En el 40° Congreso de EBMT realizado en Milán Italia en 2014, en edición especial se presentaron en una exposición especial, logros relevantes durante 40 años, desde 1974, cuando se creó el primer dispositivo para criopreservación llamado Cryoson, utilizado en el Hospital Saint-Antoine (París) hasta llegar a 2013 cuando se celebró dentro del congreso de aquel entonces el primer millón de trasplantes realizados en el mundo, lo que pone de manifiesto que la relevancia y beneficio de esta metodología no desaparece ni será substituida –hasta el momento actual– por el advenimiento de las nuevas técnicas terapéuticas biológicas blanco, sino que han entrado a una nueva etapa de combinaciones diversas.

La historia del trasplante de células troncales hematopoyéticas en México no ha sido menos apasionante que en cualquier otra región en el mundo y plena de retos de diversa índole. Se inició, como es bien sabido, en 1979, con el primer trasplante singénico realizado por el Dr. Ricardo Sosa en el Instituto Nacional de la Nutrición y en septiembre del mismo año el primer trasplante alogénico por los doctores Manuel Morales Polanco y Javier Pizzuto Chávez en el Hospital General del Centro Médico Nacional del Instituto Mexicano del Seguro Social. En el decenio de 1980 los grupos empezaron a madurar y sistematizar metodologías diversas y a producir los primeros reportes científicos. A partir de entonces y con la mejora en el aporte técnico de distintas instituciones y sobre todo por la iniciativa de algunos hematólogos que asistieron a capacitación en diversos centros especializados en Estados Unidos, Europa e incluso Sudamérica, cursos y congresos, se establecieron centros de trasplante de células troncales hematopoyéticas en las principales ciudades del país: Ciudad de México, Puebla, Puebla, Monterrey, Nuevo León, y recientemente Guadalajara, Jalisco, y Toluca, Estado de México. En 2003 informamos a la Agrupación Mexicana para el Estudio de la Hematología la existencia de 24 centros hospitalarios, 19 en nivel institucional paraestatal y 6 a nivel privado (Figura 1). Al paso del tiempo, algunas unidades desaparecieron, otras realizaron modificaciones físicas que obligaron a la interrupción de actividades por periodos en ocasiones muy prolongados, con el objetivo de modernizar sus instalaciones en forma cualitativa y en capacitación multidisciplinaria del personal de salud. En la actualidad, no existen más unidades. Se ha logrado mejorar en



Figura 1. Centros de trasplante de células troncales hematopoyéticas en México.

calidad y recursos, modificaciones físicas de áreas o incluso de nuevas unidades hospitalarias, como sucedió en Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, Instituto Nacional de Cancerología y del Centro de Hematología y Medicina Interna. El número de centros no ha aumentado sustancialmente, pero ha habido muchos e importantes avances tecnológicos. La nomenclatura del trasplante de células troncales hematopoyéticas, la metodología, técnicas de preservación y acondicionamiento también han cambiado, todo ha llevado a importantes modificaciones; los centros han optado y adaptado según sus recursos, por los coordinadores o grupos médicos, de acuerdo con su experiencia. Casi todos los nuevos tipos de tecnología se han venido aplicando en México (Cuadro 1). Se han creado tres Bancos de Cordon Umbilical o Sangre Placentaria: Banco de Sangre del Centro Médico La Raza –Dr. A. Guerra–, el del Hospital Universitario de Nuevo León –Dra. Mancías– y la reciente inauguración del Nuevo Hospital

Civil Dr. JN Menchaca –Dra. M Ortiz Sandoval–; los tres de búsqueda gratuita y BACECU-DONODOR-MO –Dra. C Gorodezky– médula ósea en base de datos, no gratuito. La creación de estas cuatro instituciones ha contribuido a tener fuente de células hematopoyéticas basadas en información etnobiológica nacional y regional, para facilitar la búsqueda de unidades compatibles por zona norte y centro, aunque menos cubierto el sureste de México. Lo anterior ha evitado la compra de unidades al extranjero de costo elevadísimo e, incluso, la existencia de tales instituciones ha provisto algunas unidades para pacientes migrantes en el extranjero y ha propiciado donadores a otros países de Latinoamérica. La presentación actual de *Perlas en trasplante de células troncales hematopoyéticas en pediatría* nos conduce a referirnos brevemente a la historia del trasplante pediátrico en México, que inició el 30 de octubre de 1989 en el Hospital General del Centro Médico Nacional La Raza del Instituto Mexicano del

Cuadro 1. Unidades de TCTH 2017

	Institucionales	Tipo
1	H. Especialidades CMN Raza IMSS	Adultos
2	H. General CMN Raza IMSS	Niños
3	H. Especialidades CMN SXXI	Adultos
4	H. Oncología IMSS	Adultos
5	H. Manuel Ávila Camacho IMSS	Mixto
6	H. MacGregor Sánchez Navarro IMSS	Mixto
7	H. Regional 25 Monterrey IMSS	Mixto
8	Instituto Nacional de Cancerología	Adultos
9	Instituto Nacional de Ciencias Medicas SZ	Adultos
10	Instituto Nacional de Pediatría	Niños
11	H. Infantil de México	Niños
12	H. Naval de Alta Especialidad	Adultos
13	H. Regional Cd. Madero Pemex	Mixto
14	CMN 20 de Nov ISSSTE	Mixto
15	H. Universitario de Nuevo León	Mixto
16	Nuevo Hospital Civil N. Menchaca	Niños
17	Hospital Infantil Teleton de Oncología	Niños
	Privados	Tipo
18	Centro Hematología y Medicina Interna	Mixto
19	H. Ángeles Pedregal	Adultos
20	H. Ángeles Interlomas	Mixto
21	Hospital ABC	Mixto
22	Hospital San José Monterrey, NL	Adultos
23	Hospital Español	Mixto

Seguro Social, por los doctores Juan Izquierdo Ramírez y Teresa Marín Palomares (Figura 2).

En el momento actual, destacamos la existencia de 11 centros para pacientes pediátricos, cinco exclusivos para niños y general CMN La Raza, Instituto Nacional de Pediatría en la Ciudad de México y Nuevo Hospital Civil en Guadalajara, Jalisco, y de tipo mixto –niños y adultos– Centro Médico Nacional 20 de Noviembre (ISSSTE), Hospital McGregor Sánchez Navarro en la Ciudad de México (IMSS), CMN Ávila Camacho en Puebla, Puebla (IMSS) y H Regional de Ciudad Madero, Tamaulipas de PEMEX (Figura 3).



Figura 2. Historial de trasplante de células troncales hematopoyéticas en México. Centro Médico La Raza.

Considero necesario destacar a tres centros que muestran progreso y características *sui generis* de gran valía:

1. Unidad de Investigación de Células Troncales Hematopoyéticas fundada en 1994 por el Dr. HJ Mayani Viveros, quien ha realizado numerosas publicaciones, formado 10 maestros y 15 doctores y libros relacionados en este tema de investigación de reconocimiento nacional e internacional.
2. El desarrollo de la Unidad de Trasplante en el Hospital Regional de Ciudad Madero, Tamaulipas, PEMEX, fundada en diciembre de 2012, por una sola Hematóloga, Dra. LI Barrios Hernández, grupo multidisciplinario con lo que inició la cobertura regional, única en PEMEX.
3. Unidad de Trasplante del Instituto Nacional de Pediatría, coordinado por el Dr. A. Olaya Vargas desde 1998 ha tenido los siguientes logros:
 - Realiza trasplante en patología hematológica

y tumor sólido, alogénico y autólogo y a partir de 2006, haploidéntico; estudios de quimerismo, infusión de linfocitos de donador y células mesenquimales, entre otros.

- Forma parte del Grupo Latinoamericano de Inmunodeficiencias y publicó resultados de trasplantes realizados en este tipo de enfermedad pediátrica.
- Curso de Alta Especialidad en Trasplante Pediátrico avalado por la Universidad Nacional Autónoma de México, desde 2009, curso del que han egresado ocho generaciones.
- Designado por la Sociedad Americana de Hematología como Centro de Adiestramiento en Trasplante para América Latina.

Deseo manifestar agradecimiento a todos los hematólogos que se han esforzado por aplicar el trasplante de células troncales hematopoyéticas y a nuestros profesores y mentores que han prodigado sus conocimientos. No ha sido fácil, pero la lucha ha dado frutos valiosos.

El objetivo fundamental de la actual presentación es documentar resultados de otros tres investigadores con las siguientes ponencias: Dra. I Montero Ponce con *Leucemia linfoblástica y TCTH* (Ciudad de México), Dr. O González Llano, *Qué hacer y qué no hacer en TCTH pediátrico* (Monterrey, Nuevo León) y Dra. M Ortiz Sandoval (Guadalajara, Jalisco), *Síndromes de falla medular y TCTH*.

¿Qué hacer y qué no en trasplante pediátrico?

Oscar González-Llano
Hematólogo Pediatra, Hospital Universitario, UANL, Monterrey, Nuevo León



Figura 3. Centros de trasplante de células troncales hematopoyéticas pediátrico, 2017.

Uno de los problemas más importantes en México en el campo de los trasplantes de células hematopoyéticas (TCH) es el número reducido de procedimientos que se llevan a cabo. En México, comparados con España, por ejemplo, realizamos cada año en niños sólo entre 10 y 20% de los trasplantes que deberíamos hacer, sabiendo que la gran mayoría de los pacientes no trasplantados muy probablemente perderán la vida, es claro que no es un problema menor.

Entre otras, seguramente el costo económico que representa el trasplante es una de las razones más frecuentemente invocadas para explicar el número reducido de procedimientos y esto es independiente de que el paciente se encuentre o no inscrito en un régimen de seguridad social.

Por otro lado, en los trasplantes de células hematopoyéticas y prácticamente en cualquier otro campo de la Medicina, se llevan a cabo una serie de decisiones diagnósticas, terapéuticas o ambas que se realizan muchas veces por ser consideradas ortodoxas o convencionales y otras veces se ejecutan simplemente de manera rutinaria como parte de esquemas que se han "transmitido por tradición". Estas medidas siempre significan una erogación que incidirá en mayor o menor grado en el alto costo del trasplante.

Comentaremos brevemente aquí algunas de estas medidas, la periodicidad en la determinación de la carga viral para citomegalovirus (CMV), la administración profiláctica del factor estimulante de granulocitos (FEC-G), la administración de inmunoglobulina intravenosa (IgIV), la práctica ambulatoria de los trasplantes y la necesidad de contar con unidades de trasplante con flujo laminar, sabiendo que en ninguna de ellas está dicha la última palabra por carecer de datos definitivos, en mi opinión

debemos preguntarnos si en nuestro centro o con nuestros pacientes estas prácticas son correctas o si es posible que se genere al menos una duda razonable para que en equipo se conteste si vale la pena (y el dinero) para mantenerlas vigentes, es claro también que estas medidas son sólo algunas entre muchas otras que pueden ser discutidas en cada centro.

En la mayor parte de los hospitales donde se practican trasplantes, se lleva a cabo una vigilancia muy escrupulosa de la infección por citomegalovirus, usualmente se realiza cada semana por periodos que pueden llegar a ser hasta de un año mediante la determinación cuantitativa por la técnica de reacción en cadena de la polimerasa (PCR). Sin embargo, no existe aún evidencia contundente de que la búsqueda rutinaria del citomegalovirus mediante esta prueba deba realizarse con esta periodicidad, pero, por otro lado, las recomendaciones internacionales así lo sugieren. No hay duda de que en la actualidad es el mejor estudio disponible y que su vigilancia especialmente en casos específicos es muy importante. Cada centro podría evaluar la posibilidad de llevarla a cabo con otro tipo de frecuencia de acuerdo con los diferentes grupos de pacientes. Desde el siglo pasado se recomienda la administración periódica de inmunoglobulina intravenosa (IgIV) en pacientes sometidos a trasplantes de células hematopoyéticas, todavía en nuestros días forma parte de los protocolos habituales de manejo de muchos centros de trasplante. Reportes de metanálisis determinan que no hay evidencia de que ocurra una reducción significativa en las tasas de mortalidad asociada con infecciones y sí se ha descrito un incremento en el número de pacientes que desarrollan enfermedad venooclusiva hepática o síndrome de obstrucción sinusoidal. Es evi-

dente que la información es muy diversa, con estudios de épocas diferentes, con pacientes muy heterogéneos y además habiendo prescrito diferentes dosis, presentaciones y frecuencias de aplicación de la IgIV. Actualmente se ha sugerido utilizar esta medida terapéutica sólo en casos seleccionados donde las concentraciones séricas de las inmunoglobulinas, que se recomienda practicar mensualmente, sean inferiores a 400 mg/dL.

Desde que los primeros trasplantes de células hematopoyéticas fueron realizados en el siglo pasado, la mayor parte del procedimiento se realizaba con el paciente permaneciendo internado durante largos periodos, especialmente durante la fase de pancitopenia. El método ambulatorio en los trasplantes de células hematopoyéticas inicialmente se usó en trasplantes autólogos y más recientemente también se desarrolló para los trasplantes alogénicos.

Las ventajas que se han descrito mediante esta opción terapéutica incluyen: menor tasa de enfermedad injerto contra huésped (aguda y crónica), mejor evolución nutricional, menor probabilidad de requerir alimentación parenteral, menor exposición a patógenos hospitalarios, mejor calidad de vida que se traducirá finalmente en menor mortalidad relacionada con el trasplante y mejor tasa de supervivencia. Esta estrategia se ha usado en trasplantes con regímenes de intensidad reducida y con acondicionamientos mieloablativos en niños y en adultos, llevándose a cabo incluso en países con problemas económicos mucho menores que los nuestros. Todos señalan como una ventaja adicional el hecho de que exigen menor costo económico.

Los diferentes centros exigen una serie de requerimientos mínimos para que los pacientes y sus familias

sean considerados para este manejo ambulatorio, es obvio que tales requisitos los definirá cada unidad de trasplantes.

Se acepta que la administración profiláctica del FEC-G en pacientes sometidos a trasplante de células hematopoyéticas alogénico reduce entre dos y cuatro días el periodo de neutropenia, se ha reportado también que esto no conlleva necesariamente que se disminuya la tasa de infecciones, su gravedad o que se acorte el periodo de internamiento. Por otro lado, hay algunos reportes de que la utilización de estos productos podría favorecer la aparición de enfermedad injerto contra huésped aguda y crónica, con las limitaciones en los reportes que ya conocemos, quizá convendría considerar, al menos, que estos agentes no se utilicen en todos los casos.

Finalmente, desde que los trasplantes empezaron a practicarse, se insistió en la necesidad de utilizar medidas de aislamiento muy estrictas que debían ser llevadas a cabo en centros de trasplante con unidades de flujo laminar (UFL). Por mucho tiempo esto se consideró básico si se pensaba establecer una unidad de trasplantes de células hematopoyéticas. En los años recientes ha surgido información que demuestra varios datos importantes, entre otros, que incluso en Europa muchos centros de trasplante no cuentan ya con unidades de flujo laminar, sabiendo que los trasplantes de células hematopoyéticas en la actualidad causan, en general, menor daño multi-orgánico y menor riesgo de infecciones en vista de que los trasplantes se realizan con mayor frecuencia utilizando regímenes de intensidad reducida, sangre periférica como fuente de los precursores hematopoyéticos (con menor tiempo de prendimiento) y diversos agentes profilácticos y, por otro lado, conociendo que el

aislamiento estricto ocasiona, entre otros problemas, mayor costo económico, mayor tiempo invertido por los miembros del equipo médico y obviamente mayor estrés psicológico para el paciente y sus familiares, parecería ser una opción pensar en usar en las unidades de trasplantes de células hematopoyéticas habitaciones con filtros de aire de partículas de alta eficiencia (HEPA) en lugar de las unidades de flujo laminar.

Habría que insistir que todos los temas tratados son apenas ejemplos de muchas otras conductas que se llevan a cabo en los centros de trasplantes. Es claro que desarrollar estudios colaborativos en México para evaluar las diferentes conductas que pueden llevarse a cabo en nuestros pacientes ofrece un área de oportunidad muy atractiva.

BIBLIOGRAFÍA

1. Junghans C, et al. Incidence and outcome of bacterial and fungal infections following nonmyeloablative compared with myeloablative allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: a matched control study. *Biol Blood Marrow Transplant* 2002;8:512.
2. Ringden O, et al. Granulocyte colony-stimulating factor induced acute and chronic graft-versus-host disease. *Transplantation* 2010;90:1022.
3. Howell JE, et al. Retrospective analysis of weekly intravenous immunoglobulin prophylaxis versus intravenous immunoglobulin by IgG level monitoring in hematopoietic stem cell transplant recipients. *Am J Hematol* 2012;87:172.
4. Ringden O, et al. Many days at home during neutropenia after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation correlates with low incidence of acute graft-versus-host disease. *Biol Blood Marrow Transplant* 2013;19:214.
5. Hicheri Y, et al. Environmental prevention of infection in stem cell

transplant recipients: a survey of the infectious diseases working party of the European group for blood and marrow transplantation. *Transpl Infect Dis* 2013;15:251.

6. Ringden O, et al. Home care during neutropenia after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in children and adolescents is safe and may be more advantageous than isolation in hospital. *Pediatr Transplant* 2014;18:404.
7. Cowan J, et al. Protocol for updating a systematic review of randomized controlled trials on the prophylactic use of intravenous immunoglobulin for patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation. *BMJ Open* 5:e008316. 2015.

Transplante de células troncales hematopoyéticas en pacientes con leucemia aguda linfoblástica en pediatría

Inés Montero-Ponce

Pediatría, Centro Médico Nacional La Raza, IMSS, Ciudad de México

Las leucemias agudas constituyen el grupo de neoplasias más frecuentes en la edad pediátrica. La leucemia linfoblástica aguda (LLA) comprende 80% de todas las leucemias agudas en este grupo de edad. Aunque la causa se desconoce, se han descrito algunos factores predisponentes genéticos, virales y ambientales. A escala mundial, la incidencia de leucemias agudas se estima entre 20 y 35 casos por cada millón de habitantes al año. Sin embargo, en México, la incidencia es mayor. Se estima que ocurren 49.5 casos nuevos por millón de habitantes al año. La frecuencia de leucemia aguda linfoblástica en México es más alta que la observada en el mundo, y se ha reportado similar en pacientes de origen hispano en Estados Unidos y Costa Rica.¹

Las manifestaciones clínicas suelen ser la consecuencia de la

ocupación de la médula ósea por las células leucémicas (anemia, trombocitopenia y neutropenia). El diagnóstico se realiza mediante el análisis morfológico, citogenético y molecular del aspirado de médula ósea. El tratamiento dura aproximadamente dos años. El pronóstico de los niños con leucemia linfoblástica aguda ha mejorado espectacularmente en las últimas décadas gracias a los nuevos fármacos y al tratamiento adaptado al riesgo de los pacientes. En la actualidad, la tasa de curación global de las leucemias linfoblásticas agudas se aproxima a 90% de los pacientes en los países desarrollados. A pesar de los avances, la mayoría de los niños con leucemia aguda linfoblástica que recaen no serán curados y permanece como una de las causas más frecuentes de muerte en personas jóvenes.² El trasplante de células troncales hematopoyéticas (TCTH) se ha utilizado como tratamiento en pacientes con leucemia aguda linfoblástica en recaída o en primera remisión en pacientes con alto riesgo de recaída. El Grupo PETHEMA recomienda las siguientes consideraciones para pacientes en primera remisión:³

1. No remisión completa citomorfológica tras la inducción A (día +33), confirmada por citometría de flujo.
2. ERM >1% tras la inducción A (día +33) y ERM >0.1% en el día +78 (previo a la consolidación o al bloque AR-1)
3. En t(4;11) con ERM >0.1% en día +78 (previo a bloque AR-1)
4. En hipodiploidía (<44 cromosomas) con ERM >0.1% en día +78 (previo a bloque AR-1)
5. En LAL-T con mala respuesta a prednisona y con ERM >0.1% en día +78 (previo al bloque AR-1)

6. En pacientes de alto riesgo si la ERM es persistentemente positiva >0.01% (tras tercer bloque AR-3)

Los pacientes que han sufrido una recaída son aptos para someterse a trasplante hematopoyético.

Alrededor de 15-20% de pacientes con leucemia linfoblástica aguda recaen. La supervivencia global a cinco años en la primera recaída es de 30 a 50%. Los principales factores pronósticos en la recaída son: tiempo desde el diagnóstico (mejor si es mayor de 30 meses), inmunofenotipo (peor si es inmunofenotipo T), localización (mejor si es extramedular) y respuesta al tratamiento (alcanzar una segunda remisión y el valor de la EMR tras reinducción). Las recomendaciones para trasplante hematopoyético son:⁴

Donador HLA familiar compatible y donador alternativo

Primera remisión, en pacientes en riesgo alto

1. t(9;22) o reordenamiento BCR/ABL con ERM(+) persistente.
2. Edad <6 meses con t(4;11) o reordenamiento MLL, con cifra de leucocitos >300 x10⁹ /L y mala respuesta a PDN.
3. No RC tras la inducción.
4. ERM ≥1% en +33 y ≥0.1% en +78.
5. Pacientes en riesgo alto con ERM >0.01% tras bloque AR-3.
6. Mala respuesta PDN en hipodiploidía, LLA-T con ERM ≥0.1% +78 o ambas.

Segunda remisión

1. Indicado en todas las recidivas tempranas medulares o extramedulares o en las tardías medulares, aisladas o combinadas, con mala respuesta inicial (ERM) u otros factores de mal pronóstico.
2. En recidivas tardías extramedulares, no está indicado.

La fuente de progenitores ha cambiado en los últimos 25 años. Idealmente se prefiere un donador familiar HLA compatible; sin embargo, la posibilidad de tener un donador es de alrededor de 25%. Ante la falta de un donador familiar compatible, se ha incrementado el uso de donadores alternativos, como sangre de cordón umbilical (SCU), donadores no familiares (MUD, por sus siglas en inglés *Matched unrelated donor*) e inclusive, el uso de donadores familiares parcialmente compatibles. En pacientes con leucemia linfoblástica aguda, los donadores alternativos comprendieron 61% (1999-2002). La fuente de progenitores de sangre de cordón umbilical es ahora la tercera parte de fuente de progenitores en leucemia aguda. La mortalidad relacionada con el trasplante a lo largo de 15 años bajó de 33 hasta 9.3%. La enfermedad injerto contra hospedero y las infecciones son los principales factores relacionados con la mortalidad. A pesar de la introducción de donadores alternativos, se ha observado un leve incremento en la incidencia de infecciones; sin embargo no ha habido efecto en la mortalidad.⁵

Supervivencia libre de enfermedad en pacientes pediátricos con diagnóstico de leucemia aguda linfoblástica y trasplante de células troncales hematopoyéticas. Experiencia del Hospital General Dr. Gaudencio González Garza

Se analizaron 41 pacientes con diagnóstico de leucemia aguda linfoblástica que recibieron trasplante de células troncales hematopoyéticas, durante el periodo comprendido de enero de 1990 a septiembre de 2015. La muestra usó la totalidad de los pacientes registrados en la base de datos del servicio de trasplantes de células troncales hematopoyéticas, con

un total de 44 sujetos, de los que se excluyeron tres con base en los criterios de eliminación y exclusión. De la población analizada, 71% de los sujetos correspondían al sexo masculino (n=29). La causa de muerte más frecuente fue por recaída con 17%, la menos frecuente fue la falla del segundo trasplante con 2%.

Respecto al ítem de complementación diagnóstica o comorbilidades se observó que 82% cursó con segunda remisión. El 19.5% tuvo enfermedad injerto contra hospederero aguda, 7% aguda y crónica, mientras que el 73% restante no presentó ninguna de estas complicaciones. De los 41 pacientes trasplantados 73% recibió progenitores hematopoyéticos de sangre periférica, 15% de sangre de cordón y 12% de médula ósea.

En cuanto al número de trasplantes 92% (38) fueron trasplantados en una ocasión, mientras que 7% en dos ocasiones. La fuente de trasplante más común fue de origen alogénico familiar con 73%, la menos frecuente fue de origen alogénico familiar de cordón umbilical con 2%.

Las características sociodemográficas de los pacientes se muestran en el Cuadro 1.

De los pacientes analizados, fallecieron 16. De ahí que la mortalidad global fue de 39% (16/41), o bien, la supervivencia es de 61%.

De acuerdo con el análisis de Kaplan-Meir, el tiempo de supervivencia global (es decir, de todos los pacientes) tuvo promedio de 13.1 años (IC95% 9.27-16.95).

La enfermedad de injerto contra huésped (EICH) fue la causa de muerte más prevalente en pacientes con segunda remisión (n=6), seguida de recaída con un total de 4 pacientes, falla de injerto en 2 sujetos y falla de segundo trasplante en un caso, por último, la menos frecuente fue recaída en tercera remisión.

Cuadro 1. Variables sociodemográficas (Continúa en la siguiente página)

Variable	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje acumulado	
Sexo				
Femenino	12	29	29	
Masculino	29	71	100	
Total	41	100	100	
Causa de muerte				
Falla de injerto	2	5	5	
Falla del segundo trasplante	1	2	7	
Recaída	7	17	24	
Enfermedad injerto contra hospederero	6	15	39	
Vivo	25	61	100	
Total	41	100	100	
Diagnóstico complementario				
Segunda remisión	34	83	83	
Recaída a testículo	1	2.5	85.5	
Tercera remisión	1	2.5	88	
Primera remisión	1	2.5	90.5	
Recaída dos sitios	4	9.5	100	
Total	41	100	100	
Enfermedad injerto contra hospederero				
Aguda	8	19.5	19.5	
No	30	73	92.5	
Aguda y crónica	3	7.5	100	
Total	41	100	100	
Fuente				
Médula ósea	5	12	12	
Sangre periférica	30	73	85	
Sangre de cordón	6	15	100	
Total	41	100	100	
Número de trasplantes				
1	38	93	93	
2	3	7	100	
Total	41	100	100	
Tipo de trasplante				
Alogénico familiar	30	73	73	
Autólogo	5	12	85	

Cuadro 1. Variables sociodemográficas (Continuación)

Variable	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje acumulado
Alogénico no relacionado	5	12	97
Alogénico familiar de sangre de cordón	1	3	100
Total	41	100	100
Estado actual			
	23	56	56
Muerto	16	39	95
Vivo con recaída	2	5	100
Total	41	100	100

Tomado de la base de datos de la Unidad de Trasplante de Células Troncales Hematopoyéticas, México 2016.

fermedad injerto contra hospedero, 27 obtuvieron resultados exitosos. Se encontró mayor prevalencia estadísticamente significativa de pacientes vivos sanos cuando no ocurrió enfermedad injerto contra hospedero, con χ^2 15.84 2 GL y p de 0.0004.

Para la selección de pacientes se realizó un cálculo de tamaño de muestra; sin embargo, se decidió incluir al total de la población, ya que la diferencia era mínima y esto permitiría mejorar las significación estadística. A pesar de lo cual, nuestros datos no tuvieron el poder suficiente para realizar conclusiones con significación estadística en algunos puntos de interés debido a

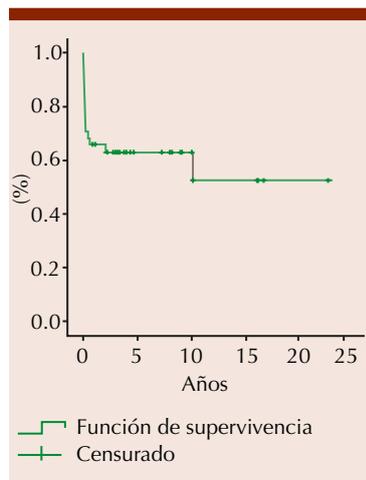
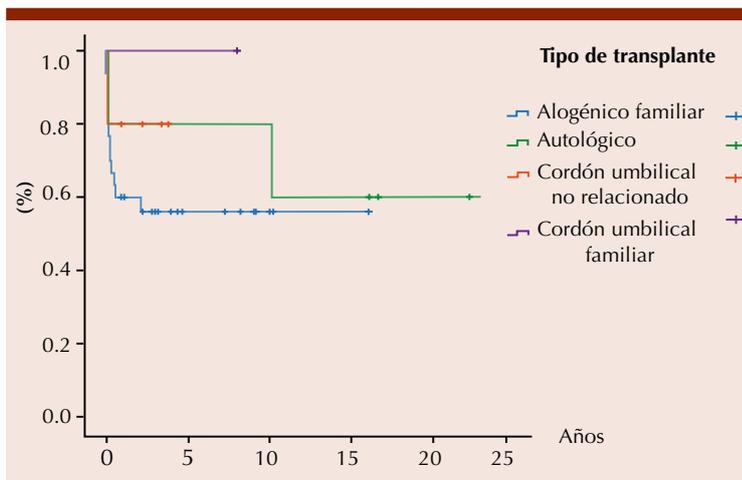


Figura 1. Supervivencia global de pacientes pediátricos sometidos a trasplante de progenitores hematopoyéticos.

La fuente más común de células troncales hematopoyéticas provino de sangre periférica y alogénico familiar, seguida de sangre de cordón de donador no relacionado. De los 11 pacientes que padecieron enfermedad injerto contra hospedero se encontró que 7 de ellos cursaron con evento agudo y el origen del trasplante fue de sangre periférica. Mientras que de los pacientes que no padecieron en-



Análisis por tipo de trasplante

Tipo	Núm de pacientes	Mortalidad n (%)	Años de supervivencia promedio (IC 95%)
Alogénico familiar	30	13 (40)	3.36 (1.88-4.85)
Autólogo	5	2 (40)	13.14 (5.68-20.61)
Cordón umbilical no relacionado	5	1 (20)	2.0 (0.67-3.45)
Cordón umbilical familiar	1	0 (0)	8.0

Comparación estadística (prueba log-rank) del tiempo de trasplantes: p=0.63

Figura 2. Supervivencia por tipo de trasplante.

la heterogeneidad de la muestra y a que el número de pacientes incluidos es pequeño a pesar de haber sido la totalidad de trasplantados. Sin embargo, fue posible obtener algunos datos con relevancia estadística, los cuales comparamos con la bibliografía consultada tal como se describe a continuación.

Mateos y colaboradores reportan cómo ha disminuido la mortalidad relacionada con trasplante a los largo de 15 años de 33 hasta 9%. La enfermedad injerto contra hospedero y las infecciones son los principales factores relacionados con la mortalidad. Estos resultados son similares a los obtenidos en nuestro estudio en el que obtuvimos como principal causa de muerte la enfermedad injerto contra hospedero, siendo estadísticamente significativa con $p < 0.000$ y $\chi^2 = 252.39$.

Respecto a la supervivencia general, de 61% de pacientes trasplantados encontrada en nuestra población, podemos decir que es equivalente a la reportada por la bibliografía consultada, en la que se refiere una supervivencia general a cinco años de 53%.⁹ y supervivencia libre de leucemia de 59%, mientras que nosotros obtuvimos 56% de supervivencia libre de leucemia.⁶ Gratwohl hace referencia a cómo los factores económicos se asocian con mejoría en la supervivencia, pero no con la mortalidad relacionada con recaída.⁷

Las Figuras 1 a 3 y el Cuadro 2 describen el análisis de supervivencia

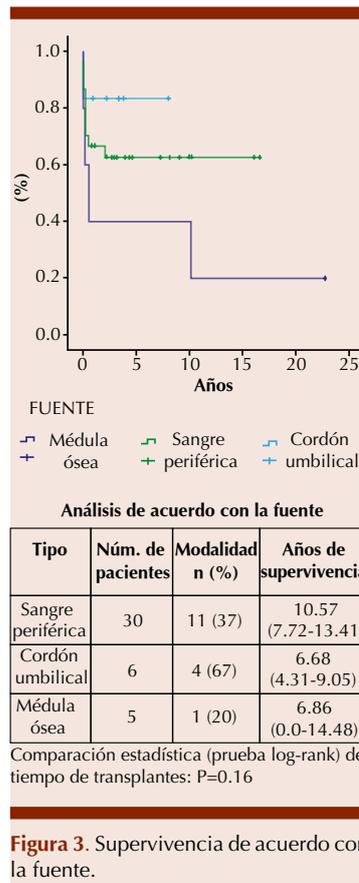


Figura 3. Supervivencia de acuerdo con la fuente.

estratificado de acuerdo con diferentes factores.

REFERENCIAS

1. Pérez-Saldivar ML, Fajardo-Gutiérrez A. Childhood acute leukemias are frequent in Mexico City: descriptive epidemiology. BMC Cancer 2011 Aug 17;11:355.

2. Carroll WL, Hunger SP. Therapies on the horizon for childhood acute lymphoblastic leukemia. Curr Opin Pediatr 2016 Feb;28(1):12-8.

3. SEHOP/PETHEMA. Tratamiento de la Leucemia Aguda Linfoblástica de Nuevo Diagnóstico. Recomendaciones terapéuticas LAL/SEHOP-PETHEMA. 2014.

4. Carreras E. Manual de Trasplante Hematopoyético. 5ª ed. Editorial Antares. 2016.

5. Mateos MK. Transplant-related mortality following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for pediatric acute lymphoblastic leukemia: 25-year retrospective review. Pediatr Blood Cancer 2013;60:1520-1527.

6. Gooley T, Chien J, Pergam E, Hingorani S, et al. Reduced mortality after allogeneic hematopoietic-cell transplantation. N Engl J Med 2010;363:2091-2101.

7. Gratwohl A, Sureda A, Baldomero H, Gratwohl M, et al. Economics and outcome after hemtopoietic stem cell transplantation a retrospective cohort study. E BioMedicine 2015;2101-2109.

Trasplante en pacientes pediátricos con síndrome de falla medular

María Magdalena Ortiz-Sandoval
Servicio de Hemato-Oncología Pediátrica, Nuevo Hospital Civil de Guadalajara Dr. Juan I Menchaca, Guadalajara, Jalisco

Los síndromes de falla medular se caracterizan por pancitopenia en sangre periférica como resultado

Cuadro 2. Análisis de acuerdo con el desarrollo de enfermedad injerto contra hospedero

Tipo	Núm. de pacientes	Mortalidad n (%)	Años supervivencia Promedio (IC 95%)
Sin enfermedad injerto contra huésped	28	5 (18)	17.35 (12.77-21.94)
Enfermedad injerto contra huésped aguda	5	4 (80)	2.23 (0.0-5.71)
Enfermedad injerto contra huésped aguda y crónica	3	2 (67)	1.49 (0.43-2.54)

Comparación estadística (prueba log-rank) del tiempo de trasplantes: p=0.003.

de la inadecuada producción de células sanguíneas en la médula ósea.¹ Es un conjunto de enfermedades hematológicas genéticas o adquiridas. La insuficiencia medular es una entidad potencialmente fatal, tiene incidencia en población latina de 2 a 4 casos por 1,000,000 niños menores de 15 años. Los síntomas principales son infecciones severas, sangrados o datos de anemia. El tratamiento de elección es el trasplante de células progenitoras hematopoyéticas (TCPHP) alógeno donador relacionado, es decir, que cuentan con un hermano con antígeno leucocitario humano (HLA) compatible.

Tiene diversas causas, desde congénitas o constitucionales asociadas con defectos genéticos relacionados con la reparación del ADN (anemia de Fanconi), alteración en los telómeros (disqueratosis congénita), mutaciones que afectan el ensamblaje y función del ribosoma con síndrome de Shwachman-Diamond y anemia de Diamond-Blackfan,^{2,3} exposición a sustancias potencialmente tóxicas o mielosupresoras, infecciones virales, enfermedades inmunológicas, o sin agente causal aparente que se considera anemia aplásica idiopática en la mayoría de los casos (Cuadro 1).³

Anemia aplásica

Epidemiología. La anemia aplásica tiene incidencia de 2 a 4 casos por 1,000,000 niños menores de 15 años, con leve predominio de varones. En México la presentación en menores de 15 años de edad varía de 2.5 a 5.0 casos nuevos por 1,000,000 individuos por año, con media de 4.2.⁴ Parece ser más frecuente en países en "vías de desarrollo", lo que sugiere la participación de elementos sociales (pobreza, ignorancia, acceso a servicios de salud, uso de pesticidas, contacto con agentes químicos, etc.) en su causa.^{4,5} En pacientes

Cuadro 1. Causas de la anemia aplásica

Hereditarias

- Anemia de Fanconi
- Anemia de Diamond-Blackfan
- Disqueratosis congénita
- Síndrome de Shwachman-Diamond

Adquiridas

- Idiopáticas
- Fármacos
 - -Metales pesados
 - Oro
 - Compuesto de arsénico
- Analgésicos
 - Aminopirimidinas, metimizol sódico
 - Indometacina
 - Ibuprofeno
 - Paracetamol (etc.)
- Antipsicóticos
 - Fenotiazinas
 - Tricíclicos
 - Barbitúricos (etc.)
- Anticonvulsivos
 - Fenitoína
 - Carbamacepina (etc.)
- Fármacos antitiroideos
 - Propiltiouracilo
 - Tiamazol
- Fármacos cardiovasculares
 - Procainamida
 - Captopril
 - Nifedipino
 - Propanolol
 - Metildopa
- Antibióticos
 - Sulfonamidas
 - Penicilina
 - Cefalosporina
 - Macrólidos
 - Vancomicina
 - Clindamicina
 - Aminoglucósidos
 - Antituberculosos
 - Mebendazol
- Antimicóticos
 - Fluconazol
- Antivirales
- Misceláneos
- Secundaria a virus de hepatitis
- Exposición a tóxicos
 - Benceno
 - Irradiación
 - Citotóxicos

con anemia aplásica se sabe que el mecanismo fisiopatológico es que hay un daño directo a la célula progenitora ocasionada por una respuesta aberrante de linfocitos T citotóxicos y por citocinas que producen interferón γ (INF- γ) y factor de necrosis tumoral α (TNF- α).¹

La severidad de la anemia aplásica está definida con criterios hematológicos basados en el recuento celular y la densidad de médula ósea. Se requiere la biopsia de médula ósea para establecer el diagnóstico, excluir mielodisplasia o leucemia, así como infiltración tumoral.⁶ La médula ósea con celularidad menor de 25%, menor de 50% o ambas, pero mayor de 30% de hematopoyesis. En cuanto a la severidad de la anemia aplásica, se considera severa si hay al menos dos de los siguientes recuentos: <500 neutrófilos por mm³, <20,000 plaquetas por mm³, y anemia con reticulocitos corregidos para hematocrito (índice reticulocitario) <1%⁷ y muy severa con menos de 200 neutrófilos (Cuadro 2).^{8,9} Es decisivo determinar lo más rápido posible el diagnóstico y el grado de severidad para determinar la terapéutica a prescribirse lo más rápido posible, ya sea trasplante de células progenitoras hematopoyéticas de donador relacionado o inmunosupresión,⁶ pues se ha comprobado que el tiempo transcurrido entre el diagnóstico y el trasplante, al igual que el tiempo entre en diagnóstico y el inicio de terapia inmunosupresora influyen en la respuesta al tratamiento.¹⁰

Trasplante alógeno en pacientes con anemia aplásica

El trasplante alógeno de donador relacionado histocompatible es la primera línea de tratamiento elegida en niños y jóvenes que cuentan con un hermano histocompatible.¹¹ Sólo 30% de los pacientes tienen donador relacionado. La supervivencia

Cuadro 2. Definición de severidad de anemia aplásica

Moderada (no severa)	Disminución de la celularidad en la médula ósea y citopenias en sangra periférica. No cumple criterios de severidad <ul style="list-style-type: none"> • Cuenta de neutrófilos: $<1,500 \times 10^6/L$ • Cuenta de plaquetas: $<100,000 \times 10^6/L$ • Cuenta de Hb: $<8.5 \times 10^6/L$
Severa ¹	Médula ósea con celularidad $<25\%$ Dos de los siguientes criterios: <ul style="list-style-type: none"> • Cuenta de neutrófilos: $<500 \times 10^6/L$ • Cuenta de plaquetas: $<20,000 \times 10^6/L$ • Cuenta de reticulocitos: $<600 \times 10^6/L^3$
Muy severa ²	Cumpliendo los criterios de severidad más: <ul style="list-style-type: none"> • Cuenta de neutrófilos: $<200 \times 10^6/L$

¹ Camitta et al, 19755.

² Bacigalupo et al, 19886.

³ Automated reticulocyte counts¹ (or manual counts of $20,000 \times 10^6/L$).

a largo plazo total es de 80 a 90%. El acondicionamiento actual está basado en ciclofosfamida (Cy 200 mg/kg dividido en 4 días-50 mg/kg/día por 4 días) y globulina antitumócito (Cy + GAT); este esquema presenta ventajas en relación con los protocolos en donde se utiliza la irradiación corporal total (ICT) por menor grado de enfermedad de injerto contra huésped agudo. Con rangos de implante de 96% y supervivencia global de 91%.¹¹ En niños pequeños se han encontrado ventajas con la administración de fludarabina (Flu 180 mg/m²) y dosis reducida de Cy (120 mg/m²).⁸ En cuanto a la fuente de células progenitoras en anemia aplásica se prefiere la médula ósea sobre sangre periférica pues con esta última el tiempo implante más corto también se presenta mayor enfermedad de injerto contra huésped y de alta mortalidad, la sangre periférica disminuye la supervivencia a 5 años a 73%, comparado con trasplante de médula ósea 85%.⁸

La falla de implante posterior a TCPHP ocurre en 30% en pacientes con múltiples transfusiones, por esta razón se recomiendan productos sanguíneos leucorreducidos, disminuyendo el riesgo de enfermedad

de injerto contra huésped crónica. Otra estrategia adecuada ha sido la combinación de metotrexato y ciclosporina A como profilaxis de enfermedad de injerto contra huésped.⁸

Inmunosupresión en anemia aplásica

En los pacientes que no cuentan con donador compatible está indicado tratamiento inmunosupresor con GAT y ciclosporina A.⁸ La principal complicación de inmunosupresión con GAT es la falla a inmunosupresión y la proliferación clonal hasta en 30% de los pacientes.⁶ La respuesta hematológica es mayor a 6 meses con la GAT equina con 85% contra GAT de conejo en 38%.⁹

Trasplante alternativo

El trasplante de donador no relacionado (DNR) histocompatible ha mejorado de forma muy considerable, en el decenio de 1990 la respuesta era de 40 a 78% y en la actualidad es superior a 90%, esto gracias a la mejoría en las técnicas de compatibilidad de HLA A, B, C, DRB1 locus, y la edad del donador menor de 30 años, sexo masculino son los factores predictivos más importantes.¹² Se han imple-

mentado diferentes esquemas de acondicionamiento, el EMBT sugiere ciclofosfamida a dosis reducida de 50 a 100 mg/kg dosis total ICT de 2 a 4 cGy y Flu de 100 a 150 mg/m², reportándose supervivencia en menores de 10 años de hasta 89%, los regímenes de acondicionamiento FLU/CY/GAT (FCA) e ICT a dosis bajas o FLU/CY/CAMPAHT (FCC).⁶ En algunos países el trasplante alógeno de donador no relacionado es una opción considerada incluso antes de la inmunosupresión ante la baja respuesta de la GAT.¹¹

El trasplante de sangre de cordón umbilical de donador no relacionado en pacientes con anemia aplásica ha presentado resultados en la supervivencia global de 38%, por lo que se ha reservado para pacientes con falla a tratamiento de primera línea.⁸

El trasplante haploidéntico está indicado en pacientes que no cuentan con donador compatible y que no respondieron a la primera línea de manejo de inmunosupresión con GAT y ciclosporina A,¹³ los resultados que en principio eran desfavorables han mejorado con la médula ósea movilizada y depleción de células T, además de mejorías en los protocolos de acondicionamiento, como los de la Sociedad Europea con Cy y Flu sin ICT y algunos esquemas con GAT, se logra aumentar la supervivencia a 83%. Estados Unidos ha optado por protocolos con FLU e ICT a dosis bajas con buena respuesta.⁸

En una revisión realizada por el grupo mexicano de trasplantes de células progenitoras hematopoyéticas en pediatría, se analizaron los resultados de 42 TCPHP de 7 centros de trasplante pediátrico de México, realizados a pacientes con diagnóstico de anemia aplásica muy grave entre 2001 y 2013; 22 pacientes tenían donador relacionado y 20 trasplantes fueron de donantes alternativos.

La supervivencia general a 5 años en niños trasplantados de donador relacionado fue de 86.4 ± 7.3 vs $49.5 \pm 11\%$ en los niños con donador no relacionado. La mortalidad relacionada con el tratamiento fue de 3.9% en trasplantes de donador relacionado a 9.1% en trasplantes de donador no relacionado; las complicaciones infecciosas fueron la principal causa de muerte (91%) en la mayoría de los pacientes que recibieron TCPHP de donador no relacionado.¹⁴

Trasplante en anemia aplásica constitucional

La anemia de Fanconi se caracteriza por anomalías congénitas y evolución a insuficiencia medular, fragilidad cromosómica y alta susceptibilidad al cáncer. Es una enfermedad inherente por mutación de uno de los 18 genes FANC. La mayoría de los pacientes muestra anomalías esqueléticas, cardíacas, renales, cutáneas, alteración en la talla, etc. y evolución a insuficiencia medular.^{15,16}

El TCPHP es solo curativo de las alteraciones hematológicas incluida la anemia aplásica, mielodisplasia y leucemia aguda mieloide. Por las características propias de inestabilidad cromosómica, los protocolos de acondicionamiento

son no mieloablativos y sin IRC, con Cy a dosis bajas de 40 mg/kg y FLU, otros esquemas con Cy, Flu y GAT. En pacientes que no cuentan con donador relacionado se opta por Cy 40 mg/kg, FLU 140 mg/kg + GAT o depleción de células T.¹⁵

La disqueratosis congénita es una raro síndrome de falla medular, se caracteriza por la tríada de pigmentación mucocutánea anómala, distrofia ungueal y leucoplasia en mucosa. Todos los pacientes presentan alteración en los telómeros. Se han identificado seis genes: TERT y TERC DKC1, TINF2, NPH2. La insuficiencia en la médula ósea es la principal causa de muerte. Los resultados a largo plazo con TCPHP son adversos, se opta por régimen de intensidad reducida.¹⁷

La anemia de Diamond-Blackfan es la segunda causa de síndrome de falla medular constitucional, se caracteriza por anemia arregenerativa con ausencia de progenitor eritroide en médula ósea. Se han descrito alteraciones autosómicas dominantes y autosómicas recesivas. Se asocia con nueve genes que acodan en proteínas ribosomales. La mayoría de los pacientes manifiesta anemia en el periodo neonatal, 30% presenta anomalías en las extremidades y craneofaciales. Los

pacientes son tratados habitualmente con esteroides y transfusiones con respuesta en 50%. Para los pacientes no respondedores se considera en TCPHP con acondicionamiento mieloablativo con Cy, busulfán y GAT con supervivencia de 77%. Se ha considerado protocolo no mieloablativo para niños pequeños con buena respuesta.¹⁸

CONCLUSIÓN

El trasplante de células progenitoras hematopoyéticas alógenico de donador relacionado debe considerarse la primera línea de tratamiento en pacientes pediátricos con síndromes de falla medular. En pacientes que no responden a inmunosupresión y no cuentan con donador relacionado compatible deben considerarse los trasplantes alternos.

En México existe un subregistro en cuanto a la incidencia de pacientes con diagnóstico de anemia aplásica, así como de los pacientes que han sido trasplantados con falla medular. Todavía hay mucho margen de mejora, en cuanto a diagnóstico y estudio genético adecuado para todos los síndromes de falla medular constitucionales. Una constante en nuestro país es el tiempo entre el diagnóstico y el trasplante de casi un año, además de ser pacientes politrasfundidos, lo que se ha relacionado con pérdida del injerto y enfermedad injerto contra huésped.

Otro de los grandes retos en el país es encontrar fuentes alternas para trasplante para los pacientes que fallan a inmunosupresión; en México se cuenta con dos bancos de sangre de cordón umbilical (BSCU) públicos en la Ciudad de México; Monterrey cuenta con un banco mixto y recientemente Guadalajara abrirá un BSCU público; incrementar el registro de donadores no relacionados es aún un gran reto por enfrentar.

Primera línea	<ul style="list-style-type: none"> • Si cuenta con donador HLA idéntico Trasplante alogénico células progenitoras • Terapia Inmunosupresora con ATG + CPA
Segunda línea	<ul style="list-style-type: none"> • Terapia Inmunosupresora • ATG + CPA • Trasplante DNR
Segunda línea	<ul style="list-style-type: none"> • Otros inmunosupresores • Trasplante de donador alternativo • Manejo de sosten

Figura 1. Tratamiento en pacientes con anemia aplásica adquirida.

REFERENCIAS

1. Young NS, Calado RT, Scheinberg P. Current concepts in the pathophysiology and treatment of aplastic anemia. *Blood* 2006;108:2509.
 2. Leguit RJ, van den Tweel JG. The pathology of bone marrow failure. *Histopathology* 2010;57:655-670.
 3. Wegman-Ostrosky T, Savage SA. The genomics of inherited bone marrow failure: from mechanism to the clinic. *Br J Haematol* 2017 Feb 17(19).
 4. Benítez-Aranda H, Vélez-Ruelas MA, Díaz-Cárdenas S, et al. Incidence of aplastic anemia in a defined subpopulation from Mexico City. *Hematology* 2002;7:229-232.
 5. Sánchez-Valle E, Vélez-Ruelas MA, Benítez-Aranda H, Díaz-Cárdenas S y col. Estudio y tratamiento de la anemia aplásica en México: estado actual. *Revista de Hematología* 2014;5(1).
 6. Bacigalupo A. How I treat acquired aplastic anemia. *Blood* 2016-08-69.
 7. Camitta BM, Thomas ED, Nathan DG, et al. A prospective study of androgens and bone marrow transplantation for treatment of severe aplastic anemia. *Blood* 1979;53:504-514.
 8. Hartung HD, Olson TS, Bessler M. Acquired aplastic anemia in children. *Pediatr Clin North Am* 2013;60:1311-1336.
 9. Scheinberg P, Nunez O, Weinstein B, Scheinberg P, et al. Horse versus rabbit antithymocyte globulin in acquired aplastic anemia. *N Engl J Med* 2011;365:430-438.
 10. Gupta V, Eapen M, Brazauskas R, Carreras J, et al. Impact of age on outcomes after bone marrow transplantation for acquired aplastic anemia using HLA-matched sibling donors. *Haematologica* 2010;95:2119-2125.
 11. Peinemann F, Bartel C, Grouven U. First-line allogeneic hematopoietic stem cell transplantation of HLA-matched sibling donors compared with first-line ciclosporin and/or antithymocyte or antilymphocyte globulin for acquired severe aplastic anemia. *Cochrane Haematological Malignancies Group* 2013 Jul 23;(7).
 12. Maury S, Balère-Appert ML, Chir Z, Boiron JM, et al. Unrelated stem cell transplantation for severe acquired aplastic anemia: improved outcome in the era of high-resolution HLA matching between donor and recipient. *Haematologica* 2007;92:589-596.
 13. Xu LP, Jin S, Wang SQ, et al. Upfront haploidentical transplant for acquired severe aplastic anemia: registry-based comparison with matched related transplant. *J Hematol Oncol* 2017;10:25.
 14. Laura R, Óscar GL, Laure V, David GA, et al. Matched sibling donors versus alternative donors in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for pediatric severe aplastic anemia in Mexico. *Hematology* 2014 Dec 23.
 15. Mehta PA, Tolar J. Anemia de Fanconi. *GeneReviews* 2002 Feb 14.
 16. Triemstra J, Pham A, Rhodes L, Waggoner DJ, et al. A review of Fanconi anemia for the practicing pediatrician. *Pediatr Ann* 2015;44:444-452.
 17. Dokal I. Dyskeratosis congenita. *Hematology* 2011:480-486.
 18. Crazzolara R, Kropshofer G, Haas OA, Matthes-Martin S, Kager L. Reduced-intensity conditioning and stem cell transplantation in infants with Diamond-Blackfan anemia. *Haematologica* March 2017;102:e73-e75.
- Leucemia de células plasmáticas**
Jorge Vela-Ojeda, Miriam A García-Ruiz Esparza
 Unidad Médica de Alta Especialidad, Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional La Raza, Instituto Mexicano del Seguro Social, Ciudad de México
- La leucemia de células plasmáticas es una gammapatía monoclonal maligna de curso clínico agresivo y de mal pronóstico que se caracteriza por la presencia de más de $2 \times 10^9/L$, o más de 20% de células plasmáticas en la sangre periférica. Estos criterios de la enfermedad fueron elaborados desde 1974; sin embargo, recientemente se ha pro-
- puesto que una cifra o porcentaje menor de células plasmáticas en sangre periférica sería suficiente para definir esta entidad ($>0.5 \times 10^9/L$ o $>5\%$), pero este concepto aún no se ha aceptado universalmente.¹ Hay dos formas de la enfermedad: la leucemia de células plasmáticas primaria, que ocurre en pacientes sin antecedente de cuadro clínico o diagnóstico de mieloma múltiple, y leucemia de células plasmáticas secundaria, que consiste en la transformación leucémica en las fases terminales del mieloma múltiple. Sin duda alguna, ésta es la más agresiva de todas las enfermedades linfoproliferativas malignas, pues la supervivencia de estos enfermos es muy corta.
- Epidemiología**
 La incidencia de la enfermedad es de 0.04-0.05/100,000 habitantes por año, pero puede variar de acuerdo con el origen étnico y las condiciones socioeconómicas (desde 1-2% en países desarrollados hasta 5.7% en países en vías de desarrollo). Recientemente se describió la epidemiología y supervivencia de los casos de leucemia de células plasmáticas en Estados Unidos mediante el Programa SEER que recopila la información nacional de cáncer en ese país. De 1973 a 2009 se registraron 6,576,644 casos de cáncer, y de ellos 479 tuvieron leucemia de células plasmáticas primaria ($<0.01\%$).²
- Biología molecular y genética**
Oncogén c-myc. El rearrreglo de *c-myc* se ha observado en 33% de los pacientes con leucemia de células plasmáticas y traduce supervivencia global corta (8.6 vs 27.8 meses). *Oncogén ras:* las mutaciones del oncogén p21-ras ocurren en 31-70% de los pacientes con leucemia de células plasmáticas. *Oncogén Rb.* El marcador molecular-citogenético más relevante en

la leucemia de células plasmáticas es la delección del oncogén del retinoblastoma (Rb), localizado en el cromosoma 13, pues se encuentra en la mayoría de los pacientes con leucemia de células plasmáticas (86%) y traduce mal pronóstico de la enfermedad.

Alteraciones citogenéticas

La mayoría de los pacientes con leucemia de células plasmáticas tienen pseudodiploidía o hipodiploidía, así como múltiples cambios numéricos y estructurales en los cromosomas. Las alteraciones más frecuentes incluyen ganancia o pérdida de material genético del cromosoma 1, traslocación en 14q32 (82-87%) y delecciones del cromosoma 13 (84%). Las traslocaciones en la región IgH involucran exclusivamente 11q13, región en donde se codifica la ciclina D1 (CCND1). Las traslocaciones t(11;14) y t(14;16) se observan en 33 y 13%, respectivamente. Otros autores han informado cambios en el cromosoma 1 (57%), que en el caso de delección de 1p21, se asocia con supervivencia corta (6.2 vs 33.5 meses).

La delección 17p13.1 que causa pérdida alélica de TP53, se ha observado en 50% de los pacientes con leucemia de células plasmáticas.³

También se ha informado la asociación y coexistencia de del(13q) y del(17p), asimismo, en pacientes con leucemia de células plasmáticas la existencia de t(4;14) confiere mal pronóstico (supervivencia global de 1.5 meses en pacientes con esta traslocación vs 21.6 sin ella).⁴

Alteraciones epigenéticas

Se sabe que los pacientes con leucemia de células plasmáticas tienen hipermetilación de p16 y el tratamiento con 5-deoxiazacitidina, que es un medicamento desmetilante, puede restaurar la expresión de p16, lo que induce la suspensión del

crecimiento de las células malignas en la fase G1 del ciclo celular. Estos conocimientos sugieren que los pacientes con leucemia de células plasmáticas cursan con un estado de hipermetilación, y como consecuencia inactivación del gen p16. Así mismo, existe hipermetilación de dinucleótidos CpG en los genes promotores de las células de estos pacientes.

Citocinas

Al igual que en los pacientes con mieloma múltiple, en leucemia de células plasmáticas la IL-6 es un factor importante en la biología de la enfermedad, asimismo, se han observado concentraciones altas del receptor soluble de IL-6 (IL-6r). Otra citocina importante en la fisiopatología de leucemia de células plasmáticas es el factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF). Además de estimular la angiogénesis y la producción de IL-6, este factor favorece la proliferación de las células malignas de la leucemia de células plasmáticas, que a su vez lo sintetizan y secretan. También se ha sugerido que éste es un factor importante para la transición de mieloma múltiple a leucemia de células plasmáticas en los casos de leucemia de células plasmáticas secundaria.⁵

Moléculas de adhesión celular

Las membranas de las células malignas circulantes de los pacientes con leucemia de células plasmáticas pierden la expresión de algunas de las moléculas de adhesión –como CD56, VLA-5, beta integrinas, MPC-1 y syndecan-1– y, por el contrario, expresan LFA-1, CD28 y CD11b. Sin duda alguna, la molécula de adhesión más estudiada en esta enfermedad es CD56, que es la molécula de adhesión de células neuronales (NCAM). CD56 no se expresa o lo hace débilmente en las células de médula ósea y de sangre

periférica de los pacientes con leucemia de células plasmáticas primaria o secundaria; se cree que esta proteína es esencial para que las células de mieloma se adhieran al estroma de la médula ósea, de tal manera que cuando se pierde su expresión, como en el caso de leucemia de células plasmáticas, se favorece su diseminación a la sangre periférica. Más aún, se ha demostrado que las células CD56- secretan mayor cantidad de metaloproteínasa 9 (MMP-9), que es capaz de degradar las membranas basales, circular a distancia con facilidad y favorecer la metástasis.⁶ También se ha descrito pérdida de expresión de moléculas de superficie involucradas en la adhesión, motilidad e invasión celular, como LFA-3, CD9 y CD82. Asimismo, como sucede con las células progenitoras hematopoyéticas movilizadas a sangre periférica, las células de la leucemia de células plasmáticas pierden la expresión de los receptores de quimiocina CXCR4, CCR1, y CCR2, lo que explica su paso hacia la sangre periférica.

Citometría de flujo

Al igual que en mieloma múltiple, las células malignas de leucemia de células plasmáticas son positivas a CD38 y CD138; sin embargo, tienen frecuencia más alta en positividad a CD20 (50% en leucemia de células plasmáticas vs 20% en mieloma múltiple), CD11b (que facilita la unión celular a las vénulas endoteliales y la migración celular), y CD28 (antígeno asociado con la función de linfocitos). Otros antígenos positivos en la membrana de las células de leucemia de células plasmáticas son CD45, CD19, CD27 y CD23 [(este último se ha asociado con la existencia de t(11;14)].

Inmunología

Los mecanismos de evasión de la respuesta inmunitaria antitumoral

se explican por la disminuida expresión de moléculas de HLA clase I en las células de leucemia de células plasmáticas y por la pérdida de moléculas de adhesión como LFA-1. Ambos fenómenos resultan en alteración de funciones antitumorales de linfocitos T y células NK.

Manifestación clínica

El promedio de edad en los pacientes con leucemia de células plasmáticas es de 53 a 57 años, es decir, alrededor de 10 años menos que en mieloma múltiple (65 años). A diferencia de éste, en la leucemia de células plasmáticas se observa mayor frecuencia de infiltración extramedular: hígado (30-50%, bazo (20-50%), ganglios linfáticos (12%), plasmocitomas extraóseos (22%). Es importante señalar que la frecuencia de infiltración extramedular podría ser mayor si se busca de manera intencionada.

En general, el cuadro clínico es de comportamiento más agresivo que en mieloma múltiple: existe anemia (80-100%), trombocitopenia (50-70%), hipercalcemia (40-50%) e insuficiencia renal (48%). En contraste, la frecuencia de lesiones líticas es menor que en mieloma múltiple. Asimismo, una proporción alta de enfermos con leucemia de células plasmáticas tiene concentraciones séricas elevadas de DHL (50%), β 2-microglobulina (50%) y una tasa alta de actividad proliferativa en sus células malignas (células en fase S). De igual forma, es muy frecuente que los pacientes ingresen al hospital con signos y síntomas de infecciones y hemorragia grave. En nuestra serie de 20 casos publicada en 1999,⁷ la edad promedio fue de 57.8 años y el tipo de inmunoglobulina afectada no difirió respecto a los pacientes con mieloma múltiple; sin embargo, encontramos una frecuencia muy alta de algunos signos y síntomas al diagnóstico de la enfermedad,

por ejemplo: pérdida de peso (70%), hemorragia (50%), síndrome confusional (50%), leucocitosis (65%), trombocitopenia (65%), hipercalcemia (50%), insuficiencia renal (50%) y DHL elevada (58%). Las principales causas de hemorragia en nuestros pacientes fueron: trombocitopenia, disfibrirogenemia y coagulación intravascular diseminada. También encontramos que de siete pacientes con leucemia de células plasmáticas a los que se les realizó biopsia de hueso, 5 (71%) tenían mielofibrosis difusa.⁸

Como sucede en las leucemias agudas, en la leucemia de células plasmáticas es frecuente encontrar datos de síndrome de lisis tumoral, sobre todo después de iniciar el tratamiento.

Datos de laboratorio

Son parecidos a los casos de mieloma múltiple; sin embargo, es mayor la frecuencia de anemia, trombocitopenia, leucocitosis, hipercalcemia, elevación de creatinina sérica, β 2-microglobulina y DHL.

En leucemia de células plasmáticas con frecuencia se observa leucocitosis y una característica importante es un cuadro leucoeritroblástico en la mayoría de los casos.

Factores de pronóstico

Sin duda alguna, la leucemia de células plasmáticas secundaria es de peor pronóstico que la primaria. Uno de los factores de mal pronóstico más importantes es la falta de respuesta al tratamiento, definida como la no reducción de >50% de las células plasmáticas en sangre periférica dentro de los primeros 10 días de tratamiento o después de cuatro semanas del mismo. Otro factor de mal pronóstico es el tipo de tratamiento que se planea aplicar. Los pacientes tratados con terapias viejas (poliquimioterapia, VAD, melfalán-prednisona, etc.)

tienen peor pronóstico que los que reciben terapias nuevas: IMiDs, bortezomib y alguna variedad de trasplante de células hematopoyéticas (TCH).

El trasplante de células hematopoyéticas es una herramienta muy importante en el tratamiento de esta enfermedad. En un estudio retrospectivo del Grupo Italiano en donde se evaluaron 128 casos de leucemia de células plasmáticas, siendo 78 leucemia de células plasmáticas primaria, se observó que los pacientes tratados con trasplante de células hematopoyéticas tuvieron mejor supervivencia global y duración de la respuesta que los no trasplantados (mediana de 38.1 y 25.8 meses vs 9.1 y 7.3 meses, respectivamente). Otros factores de mal pronóstico fueron la falla en la respuesta al tratamiento y la hipoalbuminemia.⁹

Criterios de respuesta al tratamiento

A diferencia de mieloma múltiple, en la leucemia de células plasmáticas se requiere el uso de herramientas adicionales para medir, además del porcentaje de células plasmáticas en médula ósea, la desaparición de células plasmáticas de sangre periférica, no solamente con microscopio óptico sino también con citometría de flujo. Además, es necesario estudiar la existencia de enfermedad extramedular con RNM, PET-SCAN o ambos, así como analizar el líquido cefalorraquídeo para detectar células plasmáticas. La remisión completa estricta se define como: <5% de células plasmáticas en médula ósea, ausencia de las mismas en sangre periférica por citometría de flujo, índice de cadenas ligeras libres en suero normal y ausencia de enfermedad extramedular. El resto de los criterios de respuesta es similar a los de mieloma múltiple.¹

Tratamiento con fármacos viejos

Actualmente se acepta que los esquemas de tratamiento viejos son de utilidad limitada. Melfalán y prednisona no es un esquema de utilidad y debe, en lo posible, evitarse. La poliquimioterapia es más efectiva; algunos de los esquemas que se han prescrito con cierta eficacia son: VAD, ciclofosfamida + etopósido, DTPACE (dexametasona, talidomida, cisplatino, doxorubicina, ciclofosfamida y etopósido), e hiperCVAD.

Nuestro grupo informó que uno de los mejores esquemas de quimioterapia en esta enfermedad consiste en aplicar dosis intermedias de melfalán (80 mg/m²) + dexametasona 40 mg por 4 días (esquema M-80). En caso de neutropenia intensa, se puede agregar GM-CSF o G-CSF. Al comparar los resultados del tratamiento en 24 pacientes con leucemia de células plasmáticas primaria, encontramos que 0 de 12 pacientes tratados con VAD, uno de cuatro pacientes tratados con VMCPA (vincristina, melfalán, ciclofosfamida, prednisona y daunorrubicina) y seis de ocho tratados con M-80 respondieron al tratamiento.⁸ Con los mejores esquemas de tratamiento, la frecuencia de remisión objetiva de la enfermedad varía entre 37 y 59% y el promedio de supervivencia global es de 2.0 a 12 meses.

Trasplante de células hematopoyéticas autólogo

Sin duda alguna, el estudio con mayor número de pacientes tratados con TCH lo publicó el Registro Europeo de Trasplante de Médula Ósea (EBMTR), que analizó 272 pacientes con leucemia de células plasmáticas primaria sometidos a trasplante autólogo y a 20,844 pacientes con mieloma múltiple, también trasplantados en forma autóloga. A pesar de que los pacientes del primer grupo eran más jóvenes y

se sometieron al trasplante en forma más temprana, la supervivencia libre de progresión (PFS) promedio en el grupo de leucemia de células plasmáticas fue de 14.3 meses y de 27.4 meses en mieloma múltiple, y la supervivencia global (OS) de 25.7 vs 62.3 meses, respectivamente. Es de llamar la atención que en los pacientes con leucemia de células plasmáticas, se logró mejor porcentaje de remisiones completas en comparación con los pacientes de mieloma múltiple (41.2 vs 28.2%, respectivamente); sin embargo, la remisión fue de corta duración. La proporción de pacientes vivos a cinco años fue de 27.2 y 51.6%, respectivamente.¹⁰

Otro de los estudios importantes referente a TCH en leucemia de células plasmáticas es el reportado por el Registro Internacional de Trasplante de Médula Ósea (IBMTR), que analizó los resultados de 97 pacientes sometidos a TCH autólogo. La supervivencia libre de progresión y la supervivencia global a 3 años fue de 34 y 64%, respectivamente. La mortalidad no debida a recaída fue de 5%.¹¹

Trasplante de células hematopoyéticas alogénico

En el mismo reporte del IBMTR, se analizan 50 pacientes con leucemia de células plasmáticas tratados de 1995 a 2006 con este tipo de TCH. Se realizó TCH mieloblástico en 68% de los casos y el resto fueron no mieloblásticos. La recaída a 3 años fue de 38% y la mortalidad relacionada con el trasplante a 3 años fue de 41%. La supervivencia global a 3 años fue de 39%. No existen estudios con suficiente evidencia para conocer la importancia del trasplante en tándem (trasplante autólogo seguido de trasplante alogénico) en esta enfermedad.

El Grupo Europeo EBMTR reportó también los resultados de 85 pacientes trasplantados entre 1984

y 2009. En 45 pacientes se usaron esquemas mieloblásticos y en 17 de intensidad reducida. No se observaron diferencias en los días de injerto ni de enfermedad injerto contra huésped en ambos grupos. La supervivencia libre de progresión a 12 y 60 meses fue de 39 y 19% en el grupo mieloblástico y de 43 y 11% en el grupo de intensidad reducida. La supervivencia global a 12 y 60 meses fue de 46 y 27% y de 59 y 19%, respectivamente. En 20% de los pacientes se observó curva de supervivencia plana (plateau), reflejando control de la enfermedad a largo plazo.

Nuevos esquemas de tratamiento

Rituximab. Debido a que las células malignas de los pacientes con leucemia de células plasmáticas son positivas a CD20, este anticuerpo monoclonal se ha prescrito en el tratamiento de la enfermedad, aunque los resultados no han sido satisfactorios.

Talidomida. Si bien la talidomida puede ser de alguna utilidad en combinación con dexametasona, debido a que esta enfermedad se acompaña de diseminación extramedular (en donde este medicamento no es de mucha utilidad), no se recomienda su prescripción a menos que se acompañe de bortezomib.

Lenalidomida. Es más efectiva y potente y menos tóxica que talidomida. En un estudio prospectivo fase 2 en 23 pacientes con leucemia de células plasmáticas primaria, se administró en dosis convencionales en combinación con dexametasona; Se planearon cuatro ciclos de inducción; en quienes eran aptos para TCH se procedió a ello y los que no recibieron 4 ciclos adicionales del mismo esquema y posteriormente lenalidomida 10 mg/día como mantenimiento. Ocurrió toxicidad hematológica y no hematológica

grado 3/4 (principalmente infecciones e insuficiencia renal) en 11 y 12 pacientes, respectivamente. En siete pacientes se suspendió el tratamiento debido a toxicidad grave (en 4) o a progresión de la enfermedad (en 3); 15 pacientes completaron cuatro ciclos de tratamiento y se obtuvo respuesta parcial en 61% y muy buena respuesta parcial o mejor en 39% (respuestas globales 74%). Doce pacientes recibieron TCH autólogo y en dos se realizó TCH en tándem (auto/alo). A 34 meses de seguimiento la supervivencia libre de progresión y la supervivencia global fue de 14 y 28%, respectivamente;¹² sin embargo, la supervivencia libre de progresión fue de 27 meses y la supervivencia global no se ha alcanzado en pacientes trasplantados. En el análisis multivariado, solamente la respuesta al tratamiento y el TCH fueron las dos únicas variables que mostraron influencia positiva significativa para supervivencia libre de progresión. Para la supervivencia global sólo el TCH tuvo significación estadística.¹²

Bortezomib. La administración del bortezomib en esta enfermedad tiene algunas ventajas: el medicamento es muy activo en pacientes con insuficiencia renal (40-50% de pacientes con leucemia de células plasmáticas tienen insuficiencia renal), es de acción rápida (en algunos casos después del primer ciclo de tratamiento las células plasmáticas de sangre periférica disminuyen notablemente), es activo cuando existe infiltración extramedular (30-50%) y su principal toxicidad (neuropatía periférica) puede controlarse al administrarlo vía subcutánea, o semanalmente, o reduciendo la dosis. Las combinaciones más efectivas con bortezomib han sido agregando talidomida y dexametasona (VTD), con doxorubicina liposomal y dexametasona (VDD o PAD), y

con ciclofosfamida y dexametasona (VCD).

En un estudio retrospectivo de 25 pacientes (13 casos de leucemia de células plasmáticas primaria y 12 con la variante secundaria), 18 pacientes recibieron esquemas basados en bortezomib como inducción; posteriormente en 19 se realizó TCH autólogo y en 6 TCH alogénico. La supervivencia global para todos los pacientes fue de 23.6 meses, pero en los pacientes tratados con bortezomib la supervivencia global fue de 28.4 meses en comparación con 4 meses en los que no recibieron este medicamento. Otro estudio retrospectivo importante realizado en 42 pacientes con leucemia de células plasmáticas (25 primaria y 17 secundaria) mostró que en 29 pacientes tratados con bortezomib, la respuesta global fue de 68% en comparación con 30.8% en los que no lo recibieron. Al analizar solamente a los pacientes con leucemia de células plasmáticas primaria, la respuesta global fue de 88.9%. La supervivencia global en pacientes tratados con bortezomib fue de 18 meses para leucemia de células plasmáticas primaria y 7 meses para la secundaria.

En 26 centros italianos se trataron 73 pacientes con leucemia de células plasmáticas primaria. En 30 pacientes que recibieron bortezomib o talidomida + TCH autólogo, 22 (30%) y 18 (25%) pacientes lograron remisión completa o parcial, respectivamente (respuesta global: 55%). La duración promedio de la respuesta fue de 16.4 meses y la supervivencia global fue de 36.4 meses en los pacientes en los que se logró respuesta al tratamiento vs 4.2 meses en los no respondedores. Los nuevos agentes prescritos con éxito en mieloma múltiple (pomalidomida, carfilzomib, daratumumab, elotuzumab, e ixazomib) están estudiándose en esta enfer-

medad en distintos proyectos de investigación.¹³

Combinación de fármacos nuevos, terapia de consolidación y mantenimiento

Sin duda alguna, una de las combinaciones más efectivas en mieloma múltiple es bortezomib+lenalidomida+dexametasona (VRD). En leucemia de células plasmáticas ya existen reportes de casos exitosos tratados con este esquema. El Grupo Francés de Mieloma (IFM) concluyó un estudio prospectivo fase II con 40 pacientes con leucemia de células plasmáticas primaria, quienes recibieron tratamiento de inducción con 4 ciclos de PAD y VCD alternados. En los pacientes que lograron respuesta al tratamiento (al menos respuesta parcial), se colectaron células progenitoras de sangre periférica para TCH autólogo en tándem y consolidación y mantenimiento con tres ciclos de VRD y lenalidomida durante un año. Los pacientes menores de 66 años y con donador HLA compatible recibieron el mismo tratamiento, pero con trasplante en tándem auto/alo (de intensidad reducida). Después de una media de seguimiento de 12.6 meses, se evaluaron 35 pacientes; 25 (72%) tuvieron respuesta global. La supervivencia libre de progresión fue de 17.8 meses y la supervivencia global no se ha alcanzado. Aunque este estudio está en seguimiento, parece ser que esta estrategia de tratamiento pudiera ser el patrón de referencia para los hospitales que cuenten con estos recursos.¹⁴ En conclusión, la leucemia de células plasmáticas es una de las enfermedades más agresivas con las que se puede enfrentar un hematólogo, por lo que es necesario hacer el diagnóstico lo más temprano posible e iniciar un esquema de quimioterapia basado en bortezomib. El objetivo es controlar la enfermedad y, si es posible, realizar

trasplante autólogo o alogénico no mieloablativo y mantenimiento después del trasplante con lenalidomida o bortezomib.

Para evaluar la respuesta al tratamiento, es necesario tomar en cuenta la médula ósea, la sangre periférica y los sitios de afección extramedular.

REFERENCIAS

1. Fernandez de Larrea C, Kyle RA, Durie BGM et al. Plasma cell leukemia: consensus on diagnostic requirements, response criteria and treatment recommendations by the International Myeloma Working Group. *Leukemia* 2013;27:780-791.
2. Gonsalves W, Rajkumar SV, Go RS, Dispenzieri A et al. Trends in survival of patients with primary plasma cell leukemia: a population-based analysis. *Blood* 2014;124:907-912.
3. Albarracín F, Fonseca R. Plasma cell leukemia. *Blood Rev* 2011;25:107-112.
4. Chang H, Qi X, Yeung J. Genetic aberrations including chromosome 1 abnormalities and clinical features of plasma cell leukemia. *Leuk Res* 2009;33:259-262.
5. Podar K, Tai YT, Davies FE, Lentzsch S, et al. Vascular endothelial growth factor triggers signaling cascades mediating multiple myeloma cell growth and migration. *Blood* 2001;98:428-435.
6. Pellat-Deceunynck C, Barille S, Jego G, Puthier D, et al. The absence of CD56 (NCAM) on malignant plasma cells is a hallmark of plasma cell leukemia and of a special subset of multiple myeloma. *Leukemia* 1998;12:1977-1982.
7. Vela-Ojeda J, García-Ruiz Esparza MA, Padilla-González Y, Tripp-Villanueva F, et al. Primary plasma cell leukemia. Clinical results using different chemotherapy regimens. *Cancer Res Ther Control* 1999;10:45-49.
8. Vela-Ojeda J, García-Ruiz Esparza MA, Rosas-Cabral A, et al. Intermediate doses of melphalan and dexamethasone are better than vincristine, Adriamycin, and dexamethasone (VAD) and polychemotherapy for the treatment of primary plasma cell leukemia. *Ann Hematol* 2002;81:362-367.
9. Pagano L, Valentini CG, De Stefano V, et al. Primary plasma cell leukemia: a retrospective multicenter study of 73 patients. *Ann Oncol* 2011;22:1628-1635.
10. Drake MB, Iacobelli S, van Biezen A, Morris C, et al. Primary plasma cell leukemia and autologous stem cell transplantation. *Haematologica* 2010;95:804-809.
11. Mahindra A, Kalaycio ME, Vela-Ojeda J, Vesole DH, et al. Hematopoietic cell transplantation for primary plasma cell leukemia: results from the Center for International Blood and Marrow Transplant Research. *Leukemia* 2012;26:1091-1097.
12. Musto P, Simeon V, Martorelli MC, Petrucci MT, et al. Lenalidomide and low-dose dexamethasone for newly diagnosed primary plasma cell leukemia. *Leukemia* 2014;28:222-225.
13. Musto P, Simeon V, Todoerti K, Neri A. Primary plasma cell leukemia: identity card 2016. *Curr Treat Options Oncol* 2016;17(4):19.
14. Jelinek T, Kryukov F, Rihova L, Hajek R. Plasma cell leukemia; from biology to treatment. *Eur J Haematol* 2015;95(1):16-26.

Viejos y nuevos paradigmas en medicina transfusional: desde la titulación del coombs directo hasta la parabirosis

Sergio Arturo Sánchez-Guerrero

Jefe del Banco de Sangre, Instituto Nacional de Cancerología, Ciudad de México

Introducción

No existe duda de que la Medicina es una ciencia en constante cambio: lo que anteriormente era un dogma ahora puede resultar cuestionado e, incluso, obsoleto.

En este simposio abordaremos, a manera de ejemplo, dos de esos paradigmas: uno de ellos, desde

la medicina transfusional clásica (la utilidad de la titulación del Coombs directo) y el otro, mucho más reciente (el fenómeno de la parabirosis).

La titulación de la prueba de Coombs directo

Es bien sabido que la prueba de Coombs vino a revolucionar la Medicina transfusional y que no hay ningún banco de sangre en el mundo que no se apoye en ella. De esta manera, podemos considerar a la prueba de Coombs una de las clásicas de la inmunohematología, fue descrita hace más de 70 años.¹ Consta de dos variantes: el Coombs indirecto y el directo. En este simposio abordaré la variedad directa de la prueba de Coombs.

En la llamada prueba directa de Coombs, los anticuerpos, las fracciones del complemento o ambos son detectados adheridos a la membrana del eritrocito y, típicamente, se realiza dicha prueba en dos fases: la primera, utilizando el suero de Coombs poliespecífico (IgG+C3d) y la segunda, empleando un suero monoespecífico (únicamente IgG o bien, solamente C3d).² Esta prueba directa de Coombs nos sirve como herramienta importante en el abordaje de los pacientes en quienes sospechamos que sufran una anemia hemolítica autoinmunitaria o que presenten una reacción hemolítica postransfusional mediada por anticuerpos.

Lo que está en duda es la necesidad de realizar, de manera rutinaria, la titulación de la prueba de Coombs cuando ésta resulta positiva. Si bien se ha descrito en diversos textos su uso y la técnica,^{3,4} hace un año fui cuestionado por un colega argentino sobre por qué en México seguimos empleando su titulación de manera rutinaria y, desde entonces, he venido investigando si acaso él (o yo) tenemos la razón.

En la primera edición del libro del

Dr. Peter D. Issitt ya se hablaba de la utilidad de la titulación de la prueba de Coombs directo como una forma objetiva de valorar la eficacia del tratamiento inmunosupresor en los pacientes que padecían anemia hemolítica autoinmunitaria Coombs directo positivo.⁵

Sin embargo, hoy en día existen bancos de sangre en la misma ciudad de Nueva York que llevan 25 años de no realizarlo (Dra. Kala Mohandas, comunicación personal). Más aún, en algunas de las revisiones más recientes sobre el tema de la anemia hemolítica autoinmunitaria ya no se menciona la necesidad de realizar dicha titulación.^{2,6}

Con base en lo anteriormente mencionado, me temo que tendré que aceptar que mi colega argentino tenía la razón al comentar que deberíamos abandonar su uso rutinario dentro de nuestro *armamentarium* en los bancos de sangre del país sin demeritar la calidad de nuestro servicio ni poner en riesgo a nuestros pacientes.

En conclusión, y a diferencia de la enfermedad por crioaglutininas, en el caso de los pacientes con anemias hemolíticas autoinmunitarias por anticuerpos calientes, podremos prescindir de la titulación de la prueba de Coombs directo pues su utilidad clínica parece ser muy limitada y su uso se enfoca más a los controles de calidad de los reactivos utilizados en la misma.

La parabiosis

En 2014 comenzaron a publicarse artículos referentes a la utilidad de transfundir ratones viejos con sangre de ratones jóvenes como una forma de mejorar la actividad sináptica cerebral y, por ende, la capacidad cognitiva.⁷ A este fenómeno se le denominó: parabiosis. Este mismo fenómeno, pero ahora con un efecto favorable en la función muscular de ratones viejos,

fue confirmado por otros autores.⁸ El hecho de que la parabiosis haya sido publicada por revistas de alto prestigio internacional⁷⁻⁹ llamó la atención a médicos y al público en general (y hasta la prensa), particularmente entre la población geriátrica como una potencial fuente de la “eterna juventud”.

Si bien no se ha demostrado (aún) su aplicación en el ser humano, inquieta pensar que en países industrializados ya hay personas de la “tercera edad” que conocen sus potenciales beneficios. Por tanto, debería ser una llamada de atención a nuestras autoridades sanitarias para prevenir que la parabiosis se convierta en un atractivo del llamado “turismo de la salud” y evitar que se vaya a dar el caso de sangrar a menores de edad para transfundir clandestinamente a ancianos con alto poder adquisitivo provenientes de otros países e incluso del propio México.

REFERENCIAS

1. Coombs RR, Mourant AE, Race RR. A new test for detection of weak and incomplete Rh agglutinins. *Br J Exp Pathol* 1945;26:255-266.
2. Kalfa TA. Warm antibody autoimmune hemolytic anemia. *Hematology* 2016:690-697.
3. Barcellini W, Clerici G, Montesano R et al. *In vitro* quantification of anti-red cell antibody production in idiopathic autoimmune haemolytic anaemia: effect of mitogen and cytokine stimulation. *Br J Haematol* 2000;111:452-460.
4. Walker RH. Technical manual. American Association of Blood Banks. Arlington. 1996.
5. Issitt PD. Applied blood group serology. Montgomery Scientific. 1st ed. 1986.
6. Petz LD, Garratty G. Serologic investigation en: Immune hemolytic anemias. Churchill Livingstone. 2nd edition.
7. Villeda SA, Plambeck KE, Middeldorp J, et al. Young blood reverses age-related impairments in cognitive function and synaptic plasticity in mice. *Nat Med* 2014;20:659-663.
8. Sinha M, Jang YC, Oh J, et al. Restoring systemic GDF 11 levels reverses age-related dysfunction in mouse skeletal muscle. *Science* 2014;344:649-652.
9. Laviano A. Young blood. *N Engl J Med* 2014;371:573-575.

Marcadores moleculares en neoplasias mieloproliferativas crónicas con Ph1 negativo en México

Guillermo J Ruiz-Argüelles, Guillermo J Ruiz-Delgado
Centro de Hematología y Medicina Interna de Puebla. Clínica Ruiz, Puebla, Puebla, México
gruiz1@clinaruiz.com, gruiz2@clinaruiz.com

En 1951, William Dameshek clasificó a la policitemia vera, a la trombocitosis primaria y a la mielofibrosis primaria con metaplasia mieloide agnogénica como síndromes mieloproliferativos crónicos,¹ para distinguirlos de aquéllos de presentación y curso agudos; reconoció también que la leucemia granulocítica crónica (LGC), con muchas similitudes con estos padecimientos, tenía un comportamiento distinto. En 1960 se describió la ocurrencia del cromosoma Philadelphia (Ph1) en leucemia granulocítica crónica y en 1973 se demostró que el Ph1 resulta de la translocación balanceada de material genético entre los cromosomas 9 y 22. Diez años después se identificó el primer marcador molecular de un padecimiento hematológico maligno, el BCR/ABL. A partir de entonces se han identificado otros marcadores moleculares de los antaño llamados síndromes mieloproliferativos, que ahora deben llamarse neoplasias mieloproliferativas.²⁻⁴

BCR/ABL

El marcador molecular de la leucemia granulocítica crónica es el Ph1, un cromosoma acortado que resulta de la translocación recíproca t(9;22)(q34;q11) entre los brazos largos de los cromosomas 9 y 22, lo que crea un gen híbrido o quimérico denominado BCR/ABL, que se transcribe en un ARN mensajero quimérico. Se ha demostrado que el sitio de fractura en el cromosoma 22 se encuentra en una región limitada de 5.8 kilobases, que se denomina región principal de los puntos de fractura (*major breakpoint cluster region, M-BCR*).⁵ Los sitios de fractura en el gen BCR se localizan entre los exones b2 y b3 o entre los exones b3 y b4. De acuerdo con la localización del sitio de fractura, pueden originarse dos tipos de ARN mensajero: el b2a2 o el b3a2. La mayoría de los pacientes con leucemia granulocítica crónica tienen uno u otro transcrito (b2a2 o b3a2), pero una proporción pequeña tiene ambos productos de la fusión; el transcrito b3a2 es más largo que el b2a2, por 75 pares de bases. El ARN mensajero de fusión (b2a2 o b3a2) se traduce en una proteína quimérica de 210 kDa llamada p210^{BCR/ABL}.⁵ Por razones probablemente genéticas, las neoplasias mieloproliferativas, exceptuando la leucemia granulocítica crónica, son menos frecuentes en la población mestiza mexicana que en poblaciones caucásicas, aun cuando el curso clínico de estos padecimientos es similar;⁶ sin embargo, la distribución de las variedades de los transcritos b2a2 o b3a2 del BCR/ABL en mestizos mexicanos con leucemia granulocítica crónica es similar a la descrita en caucásicos.⁵ Del conocimiento detallado de estos marcadores moleculares se han derivado los tratamientos modernos y altamente eficientes de la leucemia granulocítica crónica con moléculas inhibitoras especí-

ficas de estos transcritos, como los inhibidores de cinasa de tirosina.

JAK2

Las cinasas de proteínas (PK) son enzimas que catalizan la fosforilación de las proteínas, en tanto que las fosfatasa de proteínas hacen lo contrario: regulan la actividad de las cinasas de proteínas mediante defosforilación de las proteínas. Las cinasas de tirosinas de proteínas (PTK) son PK que catalizan la transferencia de los grupos g-fosfato del trifosfato de adenosina (ATP) a los grupos hidroxilo de residuos específicos de tirosina en las moléculas de traducción de señales. En los humanos, la familia *Janus* de PTK (JAK) tiene dos módulos similares orientados en direcciones opuestas. El nombre *Janus* deriva del dios con ese nombre, también llamado *Bifrons*, que tiene dos caras mirando en direcciones opuestas. La familia JAK en humanos tiene cuatro miembros: JAK1, JAK2, JAK3 y TYK2. Los JAKs fosforilan traductores de señales y activadores de la transcripción (STATs), simultáneamente con otras fosforilaciones requeridas para la activación.⁷ Se ha descrito una mutación (V617F) que afecta al gen de la cinasa *JAK2* en pacientes con padecimientos mieloproliferativos y otras neoplasias mieloides: ocurre en aproximadamente 90% de pacientes con policitemia vera, 50% de pacientes con trombocitosis primaria y 50% de pacientes con mielofibrosis primaria con metaplasia mioide agnógena.⁷ También es claro que la identificación de este marcador molecular ha permitido desarrollar fármacos específicos para hacer la inhibición molecular de las neoplasias,⁸ como los fármacos TG101209, TG101348, KL019, INCB018424, CEP-701 (lestaurinib) y otros.⁸

MPLW515

Se han descrito también mutaciones en el gen del receptor de

la trombopoyetina, una proteína de unión de la transmembrana-yuxtamembrana denominada MPL.⁹ En este gen se han encontrado por lo menos dos mutaciones, la *MPLW515L* y la *MPLW515K*; ambas ocurren en aproximadamente 10% de los pacientes con mielofibrosis primaria con metaplasia mioide agnógena *JAK2V617F* (-) y en una proporción similar de casos con trombocitosis primaria *JAK2V617F* (-), pero aparentemente no se observan en policitemia vera ni en otras neoplasias hematológicas.

Mutaciones en el exón 12 del gen de JAK2

Se describieron recientemente por lo menos tres mutaciones en el exón 12 del gen de *JAK2* en pacientes con neoplasias mieloproliferativas *JAK2V617F* (-), con cuadros clínicos de eritrocitosis, sin leucocitosis ni trombocitosis, con concentraciones muy bajas de eritropoyetina e imagen en la médula ósea de hiperplasia eritroide grave con cambios dismielopoyéticos fundamentalmente en serie roja.¹⁰ En cultivos *in vitro* de células de esos pacientes, crecen colonias eritroides sin necesidad de agregar eritropoyetina; estas colonias son heterocigotas para la mutación del exón 12, en tanto que las colonias con mutaciones homocigotas ocurren en la mayoría de los pacientes con policitemia vera y *JAK2V617F* (+). Estas mutaciones, en ausencia de la *JAK2V617F* aparentemente definen a una nueva neoplasia mieloproliferativa hasta ahora no identificada: la eritrocitosis primaria,¹⁰ padecimiento que habrá de confirmarse y de definirse en el futuro con más detalle, pero cuya existencia era predecible desde las épocas en que el Dr. Dameshek¹ propuso la teoría de la génesis de las neoplasias mieloproliferativas.

Mutaciones en el gen CALR

Las mutaciones somáticas del gen CALR, que codifica la calreticulina, se han encontrado en la mayoría de los pacientes con trombocitosis primaria o mielofibrosis primaria con metaplasia mieloide agnógena, quienes no tienen mutaciones de JAK2 ni de MPL. Las mutaciones del gen de CALR pueden deberse a deleciones (tipo 1, del52) o inserciones (tipo 2, ins5) del exón 9.¹¹

Clasificación molecular de las neoplasias mieloproliferativas en México

No hay mucha información de las NPM en México.^{7,11-12} En relación con la distribución de los marcadores moleculares, la serie más grande supone el análisis de 27 pacientes mexicanos con NPM, en la que se encontró:

- a) En policitemia vera en México, la mutación V617F del gen de JAK2 ocurre en 60% de los pacientes, en tanto que en el 5% restante ocurren las mutaciones del exón 12 del gen de JAK2.
- b) En trombocitosis primaria, la mutación V617F del gen de JAK2 ocurre en 36% de los casos, las mutaciones del exón 9 del gen CALR en 30% y las mutaciones del exón 10 de MPL en 5%.
- c) En mielofibrosis primaria con metaplasia mieloide agnógena la mutación V617F del gen de JAK2 ocurre en 25% de los casos y las mutaciones del exón 9 del gen CALR en 25%.

Estos datos indican que la prevalencia de la mutación V617F del gen de JAK2 en neoplasias mieloproliferativas es considerablemente menor en nuestro país en comparación con poblaciones caucásicas, hallazgo interesante para el que aún no tenemos explicación,¹¹ pero que

podría tener relación con la estructura genética de los mexicanos. En algunos raros casos de mielofibrosis primaria con metaplasia mieloide agnógena pueden ocurrir de manera simultánea las mutaciones MPL515 y JAK2V617F.¹²

Tratamiento de las neoplasias mieloproliferativas en México

Como consecuencia de la prevalencia disminuida de las neoplasias mieloproliferativas en México y de la proporción de pacientes con mutaciones del gen de JAK2, no hay mucha experiencia con el tratamiento molecular de las neoplasias mieloproliferativas. En policitemia vera y trombocitosis primaria la administración de hidroxiurea ha resistido el paso del tiempo y en algunos casos puede asociarse con el uso de medicamentos antiplaquetarios. El anagrelide ha caído en desuso y no tiene ventajas sobre la hidroxiurea. El ruxolitinib se ha administrado en mielofibrosis y su principal efecto es la reducción de la esplenomegalia; tiene como efectos adversos citopenias que pueden ser graves y limitantes de su prescripción.⁸ Curiosamente, el ruxolitinib, inhibidor de JAK-2, es capaz de reducir la esplenomegalia en casos con y sin mutaciones de este gen, lo que resulta paradójico como tratamiento supuestamente "molecular" de estas neoplasias. El ruxolitinib, que es muy costoso, incluso puede abatir la esplenomegalia de otras enfermedades.¹³ En algunos casos de neoplasias mieloproliferativas la esplenectomía sigue siendo un recurso terapéutico válido. El único tratamiento verdaderamente curativo de los neoplasias mieloproliferativas es el trasplante de médula ósea alogénica, con el que hay poca experiencia en México^{14,15} y que debe reservarse para casos muy bien escogidos.

REFERENCIAS

1. Dameshek W. Some speculations on the myeloproliferative syndromes. *Blood* 1951;6:372-375.
2. Tefferi A, Thiele J, Orazi A, et al. Proposals and rationale for revision of the World Health Organization diagnostic criteria for polycythemia vera, essential thrombocytemia and primary myelofibrosis: Recommendations from an *ad hoc* international expert panel. *Blood* 2007;110:1092-1097.
3. Ruiz-Argüelles GJ, Ruiz-Delgado GJ. Clasificación molecular de las neoplasias mieloproliferativas en México. *Gac Med Méx* 2009;145(Suppl 1):141-144.
4. Ruiz-Argüelles GJ, Ruiz-Delgado GJ. Clasificación molecular de las neoplasias mieloproliferativas en México. *Rev Hematol Méx* 2009;10(Suppl 2):71-74.
5. Ruiz-Argüelles GJ, Garcés-Eisele J, Reyes-Núñez V, Ruiz-Delgado GJ. Frequencies of the breakpoint cluster region types of the BCR/ABL fusion gene in Mexican mestizo patients with chronic myelogenous leukemia. *Rev Invest Clín Méx* 2004;26:609-614.
6. Ruiz-Argüelles GJ, López-Martínez B, Lobato-Mendizábal E, Ruiz-Delgado GJ. An addition to geographic hematology: Chronic myeloproliferative diseases are infrequent in Mexican Mestizos. *Int J Hematol* 2002;75:499-502.
7. Ruiz-Argüelles GJ, Garcés-Eisele J, Reyes-Núñez V, Ruiz-Delgado GJ, Navarro-Vázquez M, González-Carrillo M. The Janus kinase 2 (JAK2) V617F mutation in hematological malignancies in México. *Rev Invest Clin Méx* 2006;58:458-461.
8. Geyer HL, Tibes R, Mesa RA. JAK2 inhibition: Current roles in myelofibrosis and initial lessons learned from México. *Rev Hematol Méx* 2013;14:26-36.
9. Pikman Y, Lee BH, Mercher T. MPL515L is a novel somatic activating mutation in myelofibrosis with myeloid metaplasia. *PLoS Med* 2006;3:e270.

10. Scott LM, Tong W, Levine RL. JAK2 exon mutations in polycythemia vera and idiopathic erythrocytosis. *N Engl J Med* 2007;356:459-468.
11. Labastida-Mercado N, Galindo-Becerra S, Garcés-Eisele J, Colunga-Pedraza P, et al. The mutation profile of JAK2, MPL and CALR in Mexican patients with Philadelphia chromosome-negative myeloproliferative neoplasms. *Hematol Oncol Stem Cell Ther* 2015;8:16-21.
12. Ruiz-Delgado GJ, Lutz-Presno J, Macías-Gallardo J, Ruiz-Argüelles GJ. Concurrent MPLS15 and JAK2V617F mutations in a patient with chronic idiopathic myelofibrosis. Case report and review of the literature. *Rev Hematol Méx* 2011;12:138-139.
13. Ruiz-Argüelles GJ, Ruiz-Delgado GJ, Galo-Hooker E, Sánchez-Sosa S. Ruxolitinib in chronic myelomonocytic leukemia associated myelofibrosis: A case report. *J Bone Marrow Res* 2013;1:109-110.
14. Ruiz-Argüelles GJ, Garcés-Eisele J, Reyes-Núñez V, Ruiz-Delgado GJ, Rosillo C, Camoriano JK. Clearance of the Janus kinase 2 (JAK2) V617F mutation after allogeneic stem cell transplantation in a patient with myelofibrosis with myeloid metaplasia. *Am J Hematol* 2007;82:400-402.
15. León-González M, Núñez-Cortés AK, León-Peña AA, Torres-Priego MS y col. El programa de trasplantes de células hematopoyéticas de la Clínica Ruiz de Puebla (1993-2016). *Rev Hematol Méx* 2016;17:205-213.

Tratamiento combinado con inhibidores de tirosin cinasa en leucemia mieloide crónica en pacientes de nuevo diagnóstico

Martha Alvarado

Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, ISSSTE, Ciudad de México

La leucemia mieloide crónica progresa inevitablemente desde una fase crónica hasta una fase aguda o blástica cuando ésta no recibe tratamiento en tiempo y forma; antes del año 2000, la supervivencia era menor a 65%; sin embargo, con la

administración de interferón alfa y trasplante alogénico de células progenitoras hematopoyéticas ésta se incrementó y sólo 40% (entre los 20 y 44 años de edad) permanecía vivo cinco años después del diagnóstico con resultados significativamente menores en mayores de 65 años.¹⁻³ Los inhibidores de la tirosin cinasa (TKI, por sus siglas en inglés, *tyrosine kinase inhibitor*), cuyo blanco terapéutico es el gen de fusión BCR/ABL fueron aprobados por la *Food & Drug Administration* (FDA) para el tratamiento de la leucemia mieloide crónica desde 2001, demostrando ser altamente efectivos y cambiando drásticamente el curso de la enfermedad, con supervivencia actual a más de 8 años de casi 90%.^{4,5} La recomendación de los inhibidores de la tirosin cinasa deben basarse en la eficacia antileucémica en cualquiera de las fases de la enfermedad. En la actualidad están disponibles: imatinib, nilotinib, dasatinib, bosutinib y ponatinib, en México sólo se prescriben con más frecuencia los tres primeros. La elección de cada uno de ellos depende de variables importantes, como accesibilidad, toxicidad, riesgo calculado de evolución (estratificación de riesgo de Sokal o Hasford), comorbilidades y tolerancia.^{5,6}

Tratamiento de la leucemia mieloide en fase crónica

Existen múltiples inhibidores de tirosin cinasa para pacientes de reciente diagnóstico; sin embargo, cada uno tiene un distinto perfil de toxicidad, lo que debe considerarse cuando se elige a alguno de ellos, así como el riesgo de evolución, por ejemplo, es preferible considerar nilotinib o dasatinib en pacientes de riesgo de Sokal o Hasford intermedio y alto.^{7,8}

Imatinib ha representado una revolución en el tratamiento de la leucemia mieloide crónica,

observándose tasas de respuesta citogenética completa, adecuada supervivencia global a largo plazo y buena tolerabilidad, lo que lo ha convertido en el estándar de tratamiento y el más prescrito como primera línea para pacientes con leucemia mieloide crónica en fase crónica a dosis de 400 mg/día. Con la terapia de imatinib, la ocurrencia de la progresión cae de una tasa esperada de aproximadamente 15% por año a una tasa de 2 a 3% por año, sólo para los primeros dos a tres años de tratamiento así como durante los siguientes años; la progresión es ocasional, debido a la reducción de la masa leucémica, resultado de una aparente desaparición del clon leucémico y también al hecho de que imatinib inhibe la actividad de la tirosin cinasa de BCR-ABL.^{9,10}

En el estudio internacional aleatorizado con interferón y STI571 (*IRIS: International Randomized Study Interferon and STI571*) se demostró una importante efectividad del imatinib en pacientes recientemente diagnosticados con leucemia mieloide crónica en fase crónica. A los 18 meses la tasa de respuesta citogenética completa en pacientes tratados con imatinib fue de 76 contra 15% ($p < 0.001$) en pacientes tratados con interferón más citarabina. A los siete años de seguimiento, los pacientes asignados al brazo de imatinib que continuaron la terapia mostraron una respuesta hematológica y citogenética duradera con tasas bajas de progresión a una fase acelerada o crisis blástica y excelentes resultados de supervivencia, con tasa de supervivencia global de 86%. Las tasas de recaída o progresión fueron bajas en los pacientes tratados con imatinib, con supervivencia global libre de enfermedad de 81%. El estudio IRIS fue el primer estudio aleatorizado en demostrar la importancia pronóstica de vigilancia de

transcripciones BCR-ABL mediante reacción en cadena de la polimerasa cuantitativa en tiempo real. Los pacientes en el grupo de imatinib tuvieron una reducción en la concentración de BCR-ABL menor de 3 log en comparación con el basal estandarizado de riesgo de progresión en los siguientes 12 meses. La reducción de 3 log en BCR-ABL se definió como una respuesta molecular mayor. Con un seguimiento de más de siete años, las concentraciones de BCR-ABL continuaron disminuyendo en los pacientes que respondieron y que permanecieron en el grupo de imatinib. Los niveles de transcripción de BCR-ABL a 6, 12 y 18 meses fueron predictores a largo plazo de supervivencia libre de evento y libre de progresión de fase acelerada o crisis blástica a los 12 meses y predictivo por las altas tasas de supervivencia libre de evento a los 84 meses. A los 18 meses la respuesta molecular mayor se asoció con mejoría en la supervivencia libre de evento, incluso con reducción de 2 a 3 log de BCR-ABL (BCR-ABL¹⁵ menor a 0.1% a menor o igual a 1%). Este estudio muestra una fuerte asociación entre el grado en que la transcripción de BCR-ABL se reduce por la terapia y los resultados clínicos a largo plazo, apoyando el uso de las mediciones moleculares como seguimiento para determinar la respuesta óptima a la terapia.¹⁰⁻¹²

Nilotinib (300 mg, dos veces al día) y dasatinib (100 mg, una vez al día) son dos inhibidores de tirosina cinasa de segunda generación aprobados y registrados como tratamiento de primera línea y están incluidos en las guías ELN y NCCN. Estos inhibidores de la tirosin cinasa fueron primeramente aprobados como de segunda línea para pacientes intolerantes o resistentes al imatinib.¹³

La eficacia y toxicidad de nilotinib a dosis de 400 mg dos veces al día se

evaluaron en el estudio GIMEMA. Los resultados obtenidos en 73 nuevos casos diagnosticados con leucemia mieloide crónica en fase crónica en este estudio mostraron que se lograron respuestas citogenéticas completas (CCyR: *complete cytogenetic response*) a los tres meses en 78% de los pacientes y en 96% a los seis meses, mientras que la tasa de respuesta molecular mayor (MMR: *major molecular response*) observada fue de 52 y 66% a los 3 y 6 meses, respectivamente y de 85% a los 12 meses.^{13,14}

En el estudio ENESTnd (fase 3, aleatorizado, abierto, multicéntrico) se comparó la eficacia y seguridad de nilotinib con imatinib en pacientes recién diagnosticados con leucemia mieloide crónica, a los que se les siguió durante cinco años. Se incluyeron 846 pacientes aleatorizados en tres grupos: nilotinib 300 mg, dos veces al día (n=282); nilotinib 400 mg, dos veces al día (n=281); imatinib 400 mg, una vez al día (n=283). La respuesta molecular mayor a los 12 meses fue significativamente más alta para el grupo de nilotinib (44%, p<0.0001), para nilotinib (43%, p<0.0001) que para imatinib (22%). Nilotinib, a dosis de 300 mg dos veces al día, fue aprobado por la FDA y EMA como tratamiento de primera línea. Al comparar nilotinib a dosis de 300 mg dos veces al día contra imatinib a dosis de 400 mg una vez al día por tres meses, 91% de los pacientes en el grupo de nilotinib lograron niveles de transcripción de BCR-ABL menor o igual a 10 y 56% contra sólo 16% de los pacientes que lograron niveles de transcripción BCR-ABL menores o iguales a 1%. A lo largo de los seis años de seguimiento en el ensayo pivotal de primera línea de nilotinib contra imatinib en pacientes con leucemia mieloide crónica en fase crónica (ENESTnd), nilotinib mostró una eficacia superior sobre imatinib,

respuestas moleculares más tempranas y profundas. ENESTnd logró su objetivo primario, con tasas estadísticamente significativamente más altas de respuesta molecular mayor (BCR-ABL1 menor o igual a 0.1% en la Escala Internacional) a los 12 meses con nilotinib a dosis de 300 mg dos veces al día. La progresión a fase acelerada o blástica tendió a ser menos común con nilotinib contra imatinib. El perfil de seguridad de nilotinib es distinto al de imatinib. En el estudio ENESTnd, la náusea, la diarrea y los espasmos musculares fueron los efectos adversos más comunes reportados con imatinib, mientras que la erupción cutánea y la cefalea fueron los efectos adversos más comunes con nilotinib. Los eventos cardiovasculares fueron también más frecuentes con nilotinib, aunque no destacaron entre los eventos adversos más comunes.^{14,15} DASISION fue un estudio fase 3, aleatorizado, abierto, multicéntrico que comparó la eficacia y seguridad de dasatinib a dosis de 100 mg una vez al día contra imatinib a dosis de 400 mg una vez al día, como primera línea de tratamiento para pacientes recientemente diagnosticados con leucemia mieloide crónica, con seguimiento a cinco años. El criterio de evaluación primaria era la respuesta citogenética completa a los 12 meses, que fue significativamente mayor para dasatinib (83%, p<0.0001) y para imatinib (72%), lo que permitió que dasatinib fuera aprobado como tratamiento de primera línea por la FDA y EMA.^{10,16}

La dosis de imatinib de 400 mg diarios está considerada la primera línea de tratamiento para pacientes con leucemia mieloide crónica en fase crónica. Se llevó a cabo una revisión sistemática y un metanálisis de estudios aleatorizados controlados comparando 400 mg diarios con dosis más altas (mayores o iguales a 600 mg diarios) de imatinib.

Se incluyeron cuatro estudios con 1,673 pacientes. Aunque los resultados con dosis altas de imatinib fueron mejores, se necesitan estudios con seguimiento a largo plazo para seguir evaluando la eficacia de imatinib a dosis altas.¹⁷

Por otro lado la sobreexpresión de transportadores de eflujo, especialmente P-glicoproteína (Pgp, MDR1, ABCB1) y la proteína de resistencia al cáncer de mama (BCRP, ABCG2), representa un mecanismo importante de resistencia a múltiples fármacos.

Recientemente se encontró que los inhibidores de la tirosin cinasa interactúan con Pgp y BCRP y sirven como ambos sustratos e inhibidores; teniendo en cuenta su doble función, la terapia de combinación de inhibidores de la tirosin cinasa (TKI) puede representar una estrategia prometedora para revertir la resistencia a los TKI mediada por el transportador de eflujo. Actualmente, las investigaciones de estas interacciones son muy limitadas.

En un estudio se utilizó dasatinib como el modelo de fármaco y se evaluaron los efectos de varios inhibidores de la tirosin cinasa (TKI) en Pgp y BCRP mediada dasatinib eflujo. Los estudios de captación de células se realizaron utilizando células LLC-PK1 y MDCK-II junto con sus subclones que se transfecaron con Pgp y BCRP humanos, respectivamente. Entre los 14 TKI, nueve inhibieron en gran medida Pgp mediada por dasatinib a 50 μ M, adicionalmente se encontró que imatinib, nilotinib y pazopanib fueron potentes inhibidores de la Pgp con IC₅₀ de 2.42, 6.11 y 8.06 μ M, respectivamente; además, 50 μ M de cinco TKI aumentaron considerablemente la acción de dasatinib a través de la inhibición de BCRP. Los estudios dependientes de la concentración revelaron que imatinib, erlotinib, nilotinib, axitinib y pazopanib fueron potentes

inhibidores de BCRP con valores de IC₅₀ de 0.94, 2.23, 2.50, 6.89 y 10.4 μ M, respectivamente. Estos hallazgos apuntan a posibles combinaciones de TKI que podrían mejorar las concentraciones intracelulares de los TKI, superar la resistencia a múltiples fármacos y mejorar la eficacia de éstos. Otros estudios *in vivo* están en desarrollo para confirmar el TKI-TKI mediado por el transportador de eflujo.¹⁸ Los estudios preclínicos sugieren que la administración de más de un inhibidor de la tirosin cinasa se asocia con un efecto sinérgico. La combinación de imatinib y nilotinib no muestra ningún efecto antagónico y ha demostrado evidencia positiva contra muchos pacientes sensibles. El beneficio de la terapia combinada parece estar mediado por el aumento en la concentración intracelular de nilotinib.

En un estudio mexicano se incluyeron 10 enfermos con falla a imatinib para recibir tratamiento combinado con imatinib a dosis de 200 y 300 mg diarios por 6 meses. En nuestro estudio, utilizando un método menos sensible como el PCR, 40% de los pacientes alcanzaron respuesta molecular mayor a los 6 meses. Con esta combinación de inhibidores de la tirosin cinasa, 9 (90%) pacientes mejoraron su respuesta, se obtuvieron MCyR, respuestas citogenéticas completas y respuesta molecular mayor en siete, cuatro y cuatro pacientes, respectivamente.¹⁹

REFERENCIAS

- Baccarani M, Pileri S, Steegmann JL. Chronic myeloid leukemia: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow up. *Annals of Oncology* 2012;23:72-77.
- NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Chronic Myelogenous Leukemia, versión 1.2016. [Actualizado 2015; citado diciembre 2015]. Disponible en: www.nccn.org
- López-Hernández MA, Banda-García L, Alvarado-Ibarra M. The treatment of chronic myeloid leukemia: A single-center, 20-year experience. *Rev Hematol Mex* 2014;15:164-173.
- Suttorp M, Millot F. Treatment of pediatric chronic myeloid leukemia in the year 2010: Use of tyrosine kinase inhibitors and stem-cell transplantation. *Am Soc Hematol* 2010;368-376.
- Jabbour E, Kantarjian H. Chronic myeloid leukemia: 2014 update on diagnosis, monitoring and management. *Am J Hematol* 2014;89:547-556.
- Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. Lyon: IARC, 2008.
- López-Garrido P, Puerta-Puerta JM, Portero-Frías MA. Guía andaluz de leucemia mielóide crónica. Disponible en: <http://www.sehh.es/images/stories/recursos/2013/documentos/guias/GUIA-ANDALUZA-LMC.pdf>
- Hughes T, White D. Which TKI? An embarrassment of riches for chronic myeloid leukemia patients. *American Society of Hematology (ASH)*. 2013. Disponible en: <http://asheducationbook.hematologylibrary.org/>
- Áviles-Vázquez S, Chávez-González A, Mayani H. Inhibidores de cinasa tirosina (ICT): la nueva revolución en el tratamiento de la leucemia mielóide crónica (LMC). *Gac Méd Méx* 2013;149:646-654.
- Baccarani M, Deininger MW, Rosti G, et al. European Leukemia Net recommendations for the management of chronic myeloid leukemia: 2013. *Blood* 2013;122:872-884.
- Fava C, Rege-Cambria G. The choice of first-line chronic myelogenous leukemia treatment. *Ann Hematol* 2015;94:S123-S131.
- Hughes TP, Hochhaus A, Brandorf S, et al. Long-term prognostic significance of early molecular response to imatinib in newly diagnosed chronic myeloid leukemia: an analysis from the International Randomized Study of Interferon and STI571 (IRIS). *Blood* 2010;116:3758-3765.
- Gugliotta G, Castagnetti F, Breccia M. Long-term outcome of a phase 2 trial with nilotinib 400 mg twice

- daily in first-line treatment of chronic myeloid leukemia. *Haematologica* 2015;100:1146-1150.
14. Hochhaus A, Rosti G, Cross NCP, et al. Frontline nilotinib in patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase: results from the European ENEST1st study. *Leukemia* 2015:1-8.
 15. Gugliotta G, Castagnetti F, Palandri F, et al. Imatinib in chronic myeloid leukemia elderly patients. *Aging* 2011;3(12):1125-1126.
 16. Gafter-Gvili A, Leader A, Gurion R. High-dose imatinib for newly diagnosed chronic phase chronic myeloid leukemia patients- Systematic review and meta-analysis. *Am J Hematology* 2011;86:657-662.
 17. Cortes J, Kantarjian H. How I treat newly diagnosed chronic phase CML. *Blood* 2012;120:1390-1397.
 18. Gómez-Almaguer D, Saldaña-Vázquez R, Tarín-Arzaga L, Herrera-Rojas MA, et al. Combination of low-dose imatinib plus nilotinib for the treatment of chronic-phase chronic myeloid leukaemia after imatinib failure. *Hematology* 2016;7:411-414.
 19. Gomez-Almaguer D, Tarin-Arzaga L, Cantu-Rodriguez O, Ceballos-Lopez A. More about imatinib and nilotinib combination therapy in chronic myeloid leukemia. *Acta Haematol* 2013;129:18-19.

Tratamiento de linfoma de Hodgkin avanzado

Ana Florencia Ramírez-Ibargüen
Instituto Nacional de Cancelorogía,
Ciudad de México

Introducción

El linfoma de Hodgkin representó 6% de todos los linfomas diagnosticados en Estados Unidos durante 2016 con 8,500 nuevos casos. Es el linfoma más común en jóvenes, no obstante, se observa aumento de la incidencia en mayores de 70 años.¹ En México la incidencia estimada durante 2015 por el *GLOBOCAN 2012 Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide* fue de 1,677 casos nuevos, con mortalidad de 655 casos.²

El pronóstico a largo plazo es bueno, los pacientes en etapas clínicas tempranas logran tasas de curación mayores a 90%; sin embargo, en los pacientes con estadios clínicos avanzados éstas varían entre 65 y 75%.³ De acuerdo con las guías actuales de tratamiento, enfermedad avanzada se define como la existencia de enfermedad voluminosa >10 cm, síntomas B o estadios clínicos III y IV.⁴ Desde principios del decenio de 1990 el esquema ABVD (adriamicina, bleomicina, vinblastina y dacarbacina) se colocó como el estándar de tratamiento al demostrar eficacia y un adecuado perfil de seguridad; posteriormente el Grupo Alemán para el Estudio del Linfoma de Hodgkin (GHSG, por sus siglas en inglés) introdujo el esquema BEACOPP con el objetivo de mejorar los resultados en pacientes con enfermedad avanzada; desde entonces, diversos estudios han tratado de demostrar cuál es la mejor opción terapéutica en este grupo de pacientes.

Tratamiento estándar. ¿BEACOPP o ABVD?

Durante las últimas dos décadas son diversos los reportes que han demostrado la superioridad de BEACOPP^{escalado} para el control de la enfermedad a largo plazo en términos de supervivencia libre de progresión (SLP) y ausencia de falla al tratamiento; sin embargo, los resultados con respecto a la supervivencia global (SG) han sido controvertidos y no todos los estudios han favorecido al régimen alemán. Aunado a ello la toxicidad hematológica aguda, el aumento de mortalidad relacionada con el tratamiento en mayores de 60 años, la mayor incidencia de segundas neoplasias, así como el aumento en el riesgo de infertilidad han sido las principales críticas a este esquema.⁵

El primer estudio en demostrar la mayor eficacia de BEACOPP^{escalado} fue el HD9 del grupo alemán, la supervivencia global fue de 86% comparada con 75% del grupo COPP/ABVD. Si bien, BEACOPP^{escalado} mostró ser más eficaz a corto y largo plazo, también se asoció con aumento en la incidencia acumulada de LAM/SMD, 0.4% para el grupo de COPP/ABVD *versus* 3.2% para el BEACOPP^{escalado}.⁶ Con el objetivo de disminuir la toxicidad, otro estudio más reciente del mismo grupo, el HD15, comparó BEACOPP^{escalado} por 6 ciclos con 8 ciclos, la supervivencia libre de progresión a cinco años fue de 93 y 90%, respectivamente. Sin embargo, la supervivencia global fue mayor en el grupo de BEACOPP por 6 ciclos que en el de 8 [HR 0.60 (97.5% CI* 0.36-0.98); p=0.019]. Lo que demostró que seis ciclos de BEACOPP son suficientes para un adecuado control de la enfermedad, con menor toxicidad a corto y largo plazos.⁷

Existen otros estudios que han comparado AVBD *vs* BEACOPP. El estudio italiano HD200 evaluó AVBD_{x6}, BEACOPP^{escalado}x4 más BEACOPP^{estándar}x2 (4+2) y COPP-EBV-CAD_{x6}. El seguimiento a 10 años reportó una supervivencia libre de enfermedad de 69% en el grupo de AVBD_{x6} y de 75% en el de BEACOPP (4+2) favoreciendo a este último; sin embargo, falló en demostrar su superioridad en términos de supervivencia global, reportada de 85% *versus* 84%, respectivamente. Cabe resaltar, además, que la incidencia acumulada de segundas neoplasias a 10 años fue de 7% en el grupo de BEACOPP^{escalado} *vs* 0.9% en el de AVBD. Resultados similares fueron obtenidos por el grupo francés LYSA donde el brazo experimental con BEACOPP^{escalado} fue superior en supervivencia libre de progresión a cinco años *versus* AVBD,

75 vs 93% [HR=0.3 (0.12;0.77); p=0.007], no así en supervivencia global, 92 vs 99% [HR=0.18 (0.02; 1.63), p=0.06].^{3,4} Por último, el año pasado el grupo EORTC publicó los resultados del estudio fase III EORTC-20012 donde comparó AVBDx8 vs BEACOPP^{escaladox4} seguido de BEACOPP^{estándarx4} en pacientes con IPS de alto riesgo (≥ 3). La supervivencia libre de enfermedad a cuatro años fue de 64% en el grupo de AVBD y de 69% en el grupo de BEACOPP 4+4 (HR, 0.86; 95% CI, 0.64 a 1.1; p=.313) sin diferencia significativa al igual que la supervivencia global a cuatro años de 87 vs 90%.⁸

Con base en los resultados de los diversos estudios, es evidente que un grupo de 10-15% de pacientes con linfoma de Hodgkin avanzado se benefician de esquemas intensivos; sin embargo, también es cierto que la mayoría de los pacientes (más de 70%) logrará la curación con un esquema menos tóxico. Es por ello que el reto actual es la identificación del grupo con peor pronóstico y la limitación de la toxicidad en el resto de los pacientes.

El papel del estudio de imagen TC-PET en la estrategia terapéutica

La introducción de la tomografía por emisión de positrones (TC-PET) ha sido un parteaguas en el tratamiento del linfoma de Hodgkin durante la última década. En 2007, un estudio retrospectivo propuso la utilidad de la TC-PET realizada de manera temprana (posterior a dos ciclos de AVBD) como factor pronóstico. La supervivencia libre de progresión en el grupo con PET2 positivo fue de 13 vs 95% con PET2 negativo, siendo un factor pronóstico independiente.^{3,4} Posteriormente otro estudio retrospectivo corroboró su valor pronóstico basados en la escala de Deauville en 260 pacientes. La supervivencia libre de

progresión a tres años fue de 28% en el grupo de PET2 positivo vs 95% en el grupo PET2 negativo.³

Estos resultados han dado lugar a la introducción de la PET en la toma de decisiones terapéuticas. Una de las primeras estrategias ha sido la intensificación de la quimioterapia con BEACOPP^{escalado} posterior a dos ciclos de AVBD en pacientes con PET2 positivo. Los resultados parecen ser favorables mostrando un aumento de la supervivencia libre de progresión de 50-70% en los pacientes que intensificaron la quimioterapia.³⁻⁵ Asimismo, también se ha propuesto la estrategia en dirección contraria, es decir, desescalar la intensidad de la quimioterapia posterior al inicio con BEACOPP^{escalado}. El informe preliminar del estudio AHL2011 Lysa reporta una supervivencia libre de progresión a dos años de 94% para el grupo con BEACOPP^{escaladox6} vs 92% en el grupo de BEACOPP^{escaladox2} seguido de AVBDx4 posterior a un PET2 negativo.³

Otras estrategias propuestas a partir de la evaluación temprana de un PET son: la adición de rituximab a BEACOPP^{escalado}, el estudio HD18 donde no se demostró ninguna ventaja en el brazo con rituximab; el rescate temprano con una segunda línea de tratamiento seguido de dosis altas de quimioterapia y trasplante autólogo de células madre en pacientes con PET2 positivo, donde Zinzani y colaboradores reportaron una supervivencia libre de progresión de 76% en el grupo experimental vs 81% en el grupo con PET2 negativo.⁹ El estudio RATHL, por otra parte, demostró que la omisión de bleomicina dentro del esquema AVBD posterior a un PET2 negativo es segura en pacientes con enfermedad avanzada, disminuyendo la toxicidad pulmonar sin efecto en su eficacia.¹⁰

No obstante estas propuestas, continúa habiendo detractores de la

aplicación de la TC-PET de intervalo como guía de tratamiento en la práctica clínica diaria. A pesar de las nuevas escalas de evaluación, la interpretación requiere médicos nucleares con experiencia, ya que la variabilidad de resultados se ha reportado incluso entre expertos durante los ensayos clínicos.

Nuevas perspectivas

Con el advenimiento de la inmunoterapia en el linfoma de Hodgkin, las nuevas estrategias terapéuticas están encaminadas a integrar estos fármacos en primera línea. Actualmente, son dos los estudios fase III que esperan probar la ventaja de añadir brentuximab a la primera línea de tratamiento; el estudio NCT01712490 compara AVBD vs A+ABD en pacientes con enfermedad avanzada y el estudio HD21 NCT02661503 busca comparar BrECADD vs BEACOPP. La introducción de nuevos agentes como los inhibidores de *checkpoint* están aún en estudio en pacientes con enfermedad resistente o en recaída, no obstante, es cuestión de tiempo para que veamos estudios encaminados a mostrar su beneficio en primera línea.

Finalmente, identificar a los pacientes con riesgo alto de falla del tratamiento continúa siendo un reto. El fracaso de los índices pronósticos clínicos ha obligado a buscar nuevas estrategias. El mayor conocimiento de la biología de la célula tumoral y del microambiente tumoral ha permitido avances en este campo. Entre los marcadores de pronósticos actualmente identificados están la existencia de macrófagos CD68 en microambiente, la amplificación de 9q24.1, alta expresión de PD1 en las células de RS, las concentraciones plasmáticas de ADN-VEB, así como la expresión de diversas citocinas.⁵ No obstante, hasta el momento no existe un modelo pronóstico que valide estos marcadores de manera

conjunta y homogénea con base en el tratamiento actual, por lo que su aplicación a la práctica clínica diaria aún no es posible.

REFERENCIAS

1. Teras L, DeSantis C, Cerhan J. 2016 US Lymphoid Malignancy Statistics by World Health Organization Subtypes. *Ca Cancer J Clin* 2016;66:443-459.
2. World Health Organization. The GLOBOCAN 2012: Estimated Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2012. GLOBOCAN 2012.globocan.iarc.fr/Default.aspx. Published 2017.
3. Vassilakopoulos TP, Johnson PW. Treatment of advanced-stage Hodgkin lymphoma. *Semin Hematol* 2016;53:171-179.
4. Uhm J, Kuruvilla J. Treatment of newly diagnosed advanced stage Hodgkin Lymphoma. *Blood Reviews* 2012;26:167-174.
5. Diefenbach C, Connors J, Friedberg J, Leonard J, et al. Hodgkin lymphoma: Current status and clinical trial recommendations. *J Natl Cancer Inst* 2017;109:djw249.
6. Engert A, Diehl V, Franklin J. Escalated-dose BEACOPP in the treatment of patients with advanced-stage Hodgkin's lymphoma: 10 years of follow-up of the GHSG HD9 study. *J Clin Oncol*. 2009;27:4548-4554.
7. Engert A, Haverkamp H, Kobe C. German Hodgkin Study Group; Swiss Group for Clinical Cancer Research; Arbeitsgemeinschaft Medikamentöse Tumortherapie. Reduced-intensity chemotherapy and PET-guided radiotherapy in patients with advanced stage Hodgkin's lymphoma (HD15 trial): a randomised, open-label, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet* 2012;379(9828):1791-1799.
8. Carde P, Karrasch M, Fortpied C. Eight cycles of ABVD versus four cycles of BEACOPPescalated plus four cycles of BEACOPPbaseline in stage III to IV, International Prognostic Score ≥ 3, High-risk Hodgkin lymphoma: First Results of the Phase III EORTC

- 20012 Intergroup Trial. *J Clin Oncol* 2016;34:2028-2036.
9. Zinzani PL, Broccoli A, Gioia DM. Interim positron emission tomography response-adapted therapy in advanced-stage Hodgkin lymphoma: Final results of the phase II part of the HD0801 Study. *J Clin Oncol* 2016;34:1376-1385.
10. Johnson P, Federico M, Kirkwood A. Adapted treatment guided by interim PET-CT scan in advanced Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 2016;374:2419-2429.

Trasplante haploidéntico

David Gómez-Almaguer
 Servicio de Hematología, Hospital Universitario Dr José E. González, UANL, Monterrey, NL, México
 dgomezalmaguer@gmail.com

El sistema de antígenos de leucocitos humanos (HLA) es un complejo génico que codifica las proteínas del complejo de histocompatibilidad mayor. Los genes HLA son altamente polimórficos, lo que significa que tienen muchos alelos diferentes, lo que les permite afinar el sistema inmunitario adaptativo. Cualquier célula que muestre algún otro tipo de HLA "ajeno" es vista como un invasor por el sistema inmunológico, resultando en el rechazo del tejido que lleva esas células. Los genes del sistema HLA, localizados en el cromosoma 6, se transmiten casi siempre en bloque. Cada bloque se denomina haplotipo. El padre aporta un haplotipo ("mitad del genotipo") y la madre otro, dando origen al genotipo HLA del paciente. Un donador haploidéntico es el que comparte con el receptor un haplotipo HLA, y que lógicamente no es compatible en el otro haplotipo. Dos hermanos tienen 25% de probabilidad de ser genotípicamente HLA idénticos, 50% de probabilidad de ser HLA haploidénticos (compartiendo un haplotipo), y 25% de probabilidad

de no compartir haplotipos HLA.¹ El trasplante alogénico de células hematopoyéticas es un tratamiento que puede ser curativo en algunas enfermedades hematológicas malignas y benignas. Las células madre hematopoyéticas que se requieren para llevar a cabo este procedimiento pueden ser obtenidas de la médula ósea o de la sangre periférica de un donador relacionado o no relacionado. Los mejores resultados se han obtenido al usar las células madre hematopoyéticas de un hermano HLA compatible; sin embargo, sólo 30% de los pacientes contarán con este tipo de donador.² Para los pacientes que no cuenten con este tipo de donador, pueden usarse donadores no relacionados HLA compatibles, donadores de cordón umbilical no relacionados, donadores no relacionados HLA parcialmente incompatibles o donadores relacionados HLA haploidénticos. La ventaja del trasplante usando como donador a un familiar haploidéntico radica en que la mayoría de los pacientes podría tener un donador de este tipo, además de la posibilidad de escoger al mejor candidato dentro de la familia y rápida disponibilidad de células madre hematopoyéticas. La mayor desventaja en este tipo de trasplantes, cuando no se disminuye la cantidad de células T, es que casi invariablemente aparece intensa alo-reactividad que se traduce en rechazo al injerto, enfermedad injerto contra huésped, y mortalidad no relacionada con recaída.³

Cómo evitar el rechazo y la enfermedad injerto vs huésped

A partir de que se describió que las células T eran las responsables de la enfermedad injerto contra huésped y rechazo, se iniciaron los esfuerzos para tratar de contrarrestar los efectos de estas células y así mejorar los resultados del trasplante haploidéntico. La primera

estrategia lógica fue remover las células T del injerto del donador, esto puede lograrse mediante métodos *in vivo* o *in vitro*. La depleción de las células T *in vivo* es la preferida por nuestro grupo (Cuadro 1), y la opción que es eficaz y de bajo costo es la utilización de altas dosis de ciclofosfamida postrasplante.⁴ La depleción de células T *in vitro* puede lograrse también mediante la selección negativa o positiva de las mismas utilizando métodos *in vitro* con técnica apoyada en anticuerpos; sin embargo, esto conlleva al aumento en el riesgo de falla en el injerto.⁵ Idealmente, la meta que se busca alcanzar es disminuir el rechazo del injerto y la enfermedad injerto contra huésped, mientras se preserva la respuesta del sistema inmunitario frente a las infecciones y neoplasias. Se han desarrollado anticuerpos para llevar a cabo la depleción de linfocitos T en haplo-trasplantes y así evitar la enfermedad injerto contra huésped o el rechazo al injerto, algunos ejemplos son el anticuerpo monoclonal alemtuzumab contra CD52 y la globulina anti-timocito (ATG) obtenida de conejo o caballo; actualmente se considera que la globulina anti-timocito de conejo es más eficaz que la de caballo para la prevención de enfermedad injerto contra huésped.⁶ Asimismo,

el basiliximab es un anticuerpo contra CD25 que se ha usado en combinación con globulina anti-timocito en algunos estudios con haplotrasplantes con resultados prometedores.⁷

La disparidad HLA tiene un papel muy importante en la enfermedad injerto contra huésped; sin embargo, otros factores, como la fuente de las células madre, la intensidad del régimen de acondicionamiento y la profilaxis contra enfermedad injerto contra huésped también deben tomarse en cuenta. A pesar de que existe mayor incidencia de enfermedad injerto contra huésped en los pacientes en los que se usa sangre periférica como fuente de células madre, esto puede ser cuestionable, como se demostró en un estudio en el que la incidencia de enfermedad injerto contra huésped aguda fue similar y la crónica fue menos severa en pacientes que recibieron un trasplante haploideéntico que en los que lo recibieron de un hermano compatible.⁸

La administración postrasplante de ciclofosfamida, medicamento que no afecta a las células madre hematopoyéticas, ha ayudado a reducir la incidencia de enfermedad injerto contra huésped, como lo demuestra un estudio realizado en Europa en donde se analiza-

ron pacientes que recibieron un trasplante haploideéntico repleto de células T después de un régimen de acondicionamiento no mieloablativo con ciclofosfamida postrasplante, lo cuales se dividieron en dos grupos, en el primero la fuente de las células madre fue la médula ósea, y en el segundo fue sangre periférica. La incidencia de enfermedad injerto contra huésped aguda fue de 33% vs 25%, respectivamente, y la incidencia de enfermedad injerto contra huésped crónica fue de 13% en ambos grupos. La incidencia del injerto fue similar en ambos grupos. La mortalidad no relacionada con recaída a un año fue de 12 vs 22%, respectivamente. Finalmente, no se observaron diferencias significativas en la supervivencia.⁹

Aunque en un inicio se utilizó la médula ósea como fuente de células madre hematopoyéticas, esto con la idea de que la enfermedad injerto contra huésped ocurriría con menos gravedad y frecuencia, actualmente todo indica que la sangre es tan buena opción, e incluso potencialmente mejor que la médula ósea para estos fines.

Problemas especiales

En el trasplante alogénico de células hematopoyéticas haploideéntico, es necesario considerar que el paciente permanece mayor tiempo con citopenias e inmunosupresión. El riesgo de infecciones es mayor, en particular la cistitis hemorrágica por virus BK, los requerimientos transfusionales aumentan y existe un fenómeno clínico relacionado con la infusión de las células madre hematopoyéticas que se manifiesta como fiebre intensa, disnea, en ocasiones diarrea y que se considera secundaria a citocinas (“tormenta”). Estos factores deben tomarse en cuenta antes de iniciar este tipo de trasplante alogénico de células hematopoyéticas.

Cuadro 1. Metodología utilizada en los trasplantes haploideénticos realizados en el Hospital Universitario de la UANL

Indicaciones	Igual a cualquier trasplante alogénico
Régimen de acondicionamiento	Ciclofosfamida, fludarabina, busulfán o melfalán
Fuente de células	Sangre periférica
Cantidad de células	8-15 millones/kg (CD34)
Control de rechazo y enfermedad injerto contra huésped	Ciclofosfamida 50 mg/kg/d día +3 y +4 y ciclosporina/micofenolato
Donador	Madre del paciente o varón joven (hijo o hermano)
KIR	Incompatible

Resultados y conclusiones

Siguiendo la idea de reducir los costos y la mortalidad relacionadas con el trasplante, se han llevado a cabo estudios utilizando esquemas no mieloablativos, en los que se han reportado resultados favorables.⁹ Los resultados del trasplante haploidéntico son comparables actualmente a los del trasplante que utiliza células de un hermano idéntico, alrededor de 30-60% de los casos tienen supervivencia prolongada libre de enfermedad. El resultado final depende más del tipo y estado de la enfermedad basal del receptor que de la fuente de las células madre hematopoyéticas alogénicas. Si tomamos en cuenta que más de 70% de la población mundial vive en condiciones poco favorables y que en nuestro país sólo 10% del número ideal de trasplantes se lleva a cabo, principalmente debido al alto costo del procedimiento,¹⁰ es evidente que deben buscarse otras alternativas. En México, el uso de sangre de cordón conlleva grandes dificultades, desde la calidad variable, escasez de unidades, hasta el alto costo de las obtenidas del extranjero. Lo mismo puede argumentarse en relación con donadores no relacionados. No es de extrañar que el trasplante haploidéntico ha surgido como una alternativa viable en países en los que los trasplantes, usando donadores compatibles no relacionados o sangre de cordón, no son accesibles debido a dificultades económicas. El trasplante haploidéntico tiene un gran futuro si se utiliza inteligentemente buscando que los costos disminuyan. La administración postrasplante de ciclofosfamida es, hasta ahora, una forma útil y de bajo costo con resultados favorables.

REFERENCIAS

1. Choo SY. The HLA System: Genetics, Immunology, Clinical Testing, and Clinical Implications. *Yonsei Med J* 2007;48:11-23.
2. Nietfeld JJ, Pasquini MC, Logan BR, et al. Lifetime probabilities of hematopoietic stem cell transplantation in the U.S. *Biol Blood Marrow Transplant* 2008;14:316-322.
3. Ruiz-Argüelles GJ, Ruiz-Delgado G, González-Llano O, Gómez-Almaguer D. Haploidentical bone marrow transplantation in 2015 and beyond. *Curr Oncol Rep* 2015;17:57-61.
4. González-Llano O, González-López EE, Ramírez-Cázares AC, Marcos-Ramírez ER, et al. Haploidentical peripheral blood stem cell transplantation with posttransplant cyclophosphamide in children and adolescents with hematological malignancies. *Pediatr Blood Cancer* 2016;63:2033-2037.
5. González-Llano O, Rodríguez-Romero LN, Mancías-Guerra C, Tarín-Arzaga L, et al. Feasibility of an outpatient HLA haploidentical stem cell transplantation program in children using a reduced-intensity conditioning regimen and CD3 – CD19 depletion. *Hematology* 2014;19:10-17.
6. Storek J, Mothy M, Boelens JJ. Rabbit anti-T cell globulin in allogeneic hematopoietic transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2015;21:959-970.
7. Chang YJ, Huang XJ. Improving the clinical outcome of unmanipulated haploidentical blood and marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2015;50(S2):S21-S23.
8. Li HH, Li F, Gao CJ, et al. Similar incidence of severe acute GVHD and less severe chronic GVHD in PB SCT from unmanipulated, haploidentical donors compared with that from matched sibling donors for patients with hematological malignancies. *Br J Haematol* 2017;176:92-100.
9. Castagna L, Crocchiolo R, Furst S, Bramanti S, et al. Bone marrow compared with peripheral blood stem cells for haploidentical transplantation with a nonmyeloablative conditioning regimen and posttransplantation cyclophosphamide. *Biol Blood Marrow Transplant* 2014;20:724-729.
10. Jaime-Pérez JC, Heredia-Salazar AC, Cantú-Rodríguez OG, Gutiérrez-Aguirre H, et al. Cost structure and clinical outcome of a stem cell transplantation program in a developing country: The experience in Northeast Mexico. *Oncologist* 2015;20:386-392.

Ciclofosfamida para la prevención de enfermedad de injerto contra recipiente

Javier Bolaños-Meade

División de Hematología Maligna, Departamento de Oncología, Johns Hopkins University School of Medicine, y Sidney Kimmel Comprehensive Cancer Center at Johns Hopkins, Baltimore, Maryland, Estados Unidos
fbolano2@jhmi.edu

Resumen

La prevención efectiva de la enfermedad de injerto contra recipiente es uno de los retos más importantes para el médico especializado en trasplante de células troncales hematopoyéticas. Aunque existen esquemas que producen resultados similares (y presuntamente “adecuados”), generalmente éstos se asocian con el uso prolongado de inmunosupresión y relativamente elevadas tasas de enfermedad de injerto contra recipiente del tipo crónica. La ciclofosfamida en altas dosis (50 mg/kg/día los días +3 y +4) se asocian con tasas bajas de enfermedad de injerto contra recipiente aguda (particularmente grados III y IV) y crónica (cerca de 10% únicamente) y permiten el trasplante entre parejas que son discordantes en el perfil HLA (haploidénticos o de plano incompatibles). En este resumen se revisan los beneficios utilizando esta estrategia y se resaltan los beneficios potenciales para los pacientes en México.

Abstract

The effective prevention of graft-versus-host disease is one of the

biggest challenges for the stem cell transplant physician. While there are schemas that are quite similar in their results (and these are deemed “acceptable”), these are associated with prolonged immunosuppression and relatively high rates of chronic graft-versus-host disease. The use of high dose cyclophosphamide (50/kg/day on days +3 and +4) are associated with low rates of acute graft-versus-host disease (particularly grades III and IV) as well as low rates of chronic graft-versus-host disease (around 10%) allowing transplants even between mismatched and haploidentical or mismatched, donor-recipient pairs. In this review the benefits using this approach are reviewed with particular attention to the potential benefits for patients transplanted in Mexico.

Introducción

El trasplante de células troncales hematopoyéticas (TMO) es una intervención frecuentemente utilizada para el tratamiento de una variedad de enfermedades benignas y malignas. Habitualmente se emplean donadores HLA compatibles. Sin embargo, existe gran cantidad de pacientes que carecen de dichos donantes. El asunto no es menor. En un estudio publicado por Hsieh y colaboradores, de 112 pacientes referidos para TMO, únicamente 24 tenían un familiar compatible, y 4 de ellos fueron excluidos por incompatibilidad ABO.¹ Esto demuestra que existe una gran necesidad de donadores alternativos, como los haploidenticos y los no compatibles no emparentados. Al considerar donadores no compatibles, una de las barreras que históricamente se ha considerado es una elevada frecuencia de la enfermedad de injerto contra recipiente (EICR). Por tanto, para poder desarrollar un programa de TMO haploidenticos, es necesario contar

con un esquema de prevención de enfermedad de injerto contra recipiente que sea efectivo para poder trasplantar pacientes a través de la barrera de compatibilidad.

Ciclofosfamida y la enfermedad de injerto contra recipiente

La enfermedad de injerto contra recipiente se produce cuando existen diferencias entre los antígenos de histocompatibilidad del donador y el recipiente. Esto produce una reacción de los linfocitos T y una tormenta de citocinas que se traduce en daño tisular característico de la enfermedad de injerto contra recipiente.² De las estrategias actuales para la prevención de la enfermedad de injerto contra recipiente, únicamente el metotrexato y la ciclofosfamida pueden matar las células T reactivas.³ Sin embargo, para eliminar estas células reactivas, las dosis de metotrexato son tan elevadas que no se pueden tolerar.³ Por otro lado, la ciclofosfamida se puede administrar en dosis suficientemente elevadas para poder eliminar estas células. Sin embargo, también tiene el efecto de preservar las células CD4⁺CD45RA⁻Foxp3⁺.⁴ Preservar células T reguladoras disminuye alorreactividad. La ciclofosfamida es una pro-droga que se convierte en el hígado a 4-hidroxiciclofosfamida y aldofosfamida. Estos compuestos entran a las células y son detoxificados por la enzima aldehído deshidrogenasa para formar el compuesto inerte carboxifosfamida.⁵ Células con alta tasa de proliferación, como aquellas de la médula ósea son resistentes a la ciclofosfamida pues poseen altas concentraciones de aldehído deshidrogenasa.⁶ Esto convierte a este fármaco en un poderoso inmunosupresor pero no mieloablativo,⁷ lo que permite su uso tras la administración de células troncales hematopoyéticas. De hecho, la ciclofosfamida

fue una de los primeros fármacos prescritos para la prevención de la enfermedad de injerto contra recipiente.^{8,9} Sin embargo, el fármaco se administraba a dosis bajas de manera intermitente, lo que se tradujo en resultados inferiores, quizá debido a las bajas dosis o al esquema utilizado.¹⁰ En ratones, la administración de una dosis de ciclofosfamida post-TMO a una dosis de 200 mg/kg permite el trasplante de progenitores hematopoyéticos tras quimioterapia y radiación aún tras diferencias inmunológicas entre donador y recipiente.¹¹ En humanos se ha utilizado exitosamente como único agente profiláctico de la enfermedad de injerto contra recipiente en trasplantes mieloablativos compatibles en estudios en la Universidad de Johns Hopkins como en estudios multiinstitucionales.¹²⁻¹⁴

Estudios clínicos

En el Hospital de la Universidad de Johns Hopkins se realizó el primer estudio utilizando pacientes con enfermedades hematológicas avanzadas con el objeto de encontrar si los pacientes podían tolerar un día de ciclofosfamida en altas dosis post-TMO.¹⁵ En el primer reporte se incluyeron 13 pacientes, con edad media de 53 años, que recibieron un TMO haploidenticos. Los pacientes recibieron preparación con fludarabina a dosis de 30 mg/m²/ día del -6 al -2, radiación corporal total a dosis de 2 Gy y 10 pacientes recibieron ciclofosfamida a 14.5 mg/kg los días -6 y -5 debido a falla de injerto en 2 de los 3 pacientes que no recibieron este fármaco. El día 0 se recibió el TMO sin remover las células T y el día +3 recibieron ciclofosfamida a 50 mg/kg. El día +4 comenzaron a recibir micofenolato mofetil hasta el día 35, y tacrolimo hasta cuando menos el día 50. Ocho pacientes injertaron y 6 desarrollaron enfermedad de injerto contra recipiente aguda.

Tras un seguimiento de 191 días, 6 pacientes estaban vivos y de éstos, 5 en remisión completa.¹⁵

Con base en estos resultados un segundo estudio se realizó para saber si la dosis de ciclofosfamida debía ser de 50 o 100 mg/kg tras el TMO.¹⁶ Sesenta y siete pacientes con cánceres hematológicos avanzados y uno con hemoglobinuria paroxística nocturna fueron reclutados para el estudio recibiendo un TMO haploidéntico con el esquema del estudio anterior (ciclofosfamida, fludarabina y radiación pre-TMO y micofenolato mofetil [días 5-35] y tacrolimo [días 5-180]). Dos grupos se establecieron, uno recibió ciclofosfamida a 50 mg/kg/día el día +3 tras el TMO (28 pacientes) y el otro, 50 mg/kg/día los días +3 y +4 tras el TMO. La falla de injerto fue de 13%, pero 12 recobraron hematopoyesis propia. La EICR aguda de grados II a IV fue de 34%, pero de grados III y IV únicamente 6%. La enfermedad de injerto contra recipiente crónica se vio menos frecuentemente en los pacientes que recibieron dos días de ciclofosfamida en lugar de un día. Esa fue la única diferencia entre ambos grupos. Además, la administración de ciclofosfamida a altas dosis tras el TMO no impidió que algunas de las pacientes a la larga pudieran quedar embarazadas.¹⁷ Es claro que los estudios que se realizan en un centro (o dos) cuando se exportan a otros hospitales pueden producir resultados diferentes. Por esto, el Blood and Marrow Transplant Clinical Trials Network auspició un estudio de fase 2 en Estados Unidos probando este esquema (BMT CTN 0603).¹⁸ El BMT CTN 0603 trasplantó 52 pacientes en 17 centros. La edad media fue 51 años y esencialmente se utilizó el mismo esquema: fludarabina, ciclofosfamida, radiación, y en los días +3 y +4 tras el TMO ciclofosfamida a 50 mg/kg/día con micofenolato mofetil y tacrolimo

como en el estudio de Luznik y su grupo.¹⁶ El número medio de días para la recuperación de neutrófilos fue de 16, y de plaquetas, 21. Un paciente sufrió falla primaria de injerto. El 31% de los pacientes padeció enfermedad de injerto contra recipiente aguda, pero no hubo de grado III o IV. La enfermedad de injerto contra recipiente crónica se vio en 11% de los pacientes. Una actualización de los resultados de este estudio demuestra que la supervivencia y las remisiones son mantenidas en el largo plazo.¹⁹ Este estudio multicéntrico obtuvo resultados idénticos a los vistos en el reporte por Luznik y su grupo y confirma que los trasplantes no mieloablativos haploidénticos son una alternativa válida dada su toxicidad manejable y que a pesar de la no compatibilidad completa entre donador y recipiente, la ciclofosfamida es capaz de evitar la enfermedad de injerto contra recipiente. A este respecto, parece que las diferencias del perfil HLA entre donador y recipiente son irrelevantes cuando se administra ciclofosfamida.²⁰ De hecho, los resultados utilizando ciclofosfamida son similares entre parejas compatibles emparentadas, no emparentadas, y haploidénticas.²¹ Un esquema similar se ha utilizado para el tratamiento de enfermedades benignas. Investigadores del Hospital de la Universidad de Johns Hopkins presentaron resultados en 17 pacientes con anemia falciforme que recibieron el mismo esquema antes mencionado con la diferencia de que se añadió ATG de conejo 0.5 mg/kg el día -9 y 2 mg/kg los días -8 y -7, fludarabina 30 mg/m² los días -6 a -2, ciclofosfamida 14.5 mg/kg los días -6 y -5, radiación corporal 2 Gy el día -1. De nuevo, médula ósea no manipulada se administró el día 0 y la profilaxis contra enfermedad de injerto contra recipiente consistió de ciclofosfa-

mida a 50 mg/kg/día los días 3 y 4, micofenolato mofetil los días 5 al 35 y tacrolimo o sirolimo hasta cuando menos el día +365. Aunque se reportaron elevadas tasas de fallas de injerto, que es un problema mucho más común en pacientes trasplantados por hemoglobinopatías, 10 pacientes se encuentran asintomáticos y 6 están sin necesidad de inmunosupresión.²²

Los estudios clínicos con ciclofosfamida en TMO haploidénticos también se han realizado usando esquemas mieloablativos. Utilizando una combinación de busulfán y ciclofosfamida, con profilaxis contra enfermedad de injerto contra recipiente con ciclofosfamida los días 3 y 4, micofenolato mofetil (días 5-35) y tacrolimo (días 5-180), Symons y colaboradores reportaron 30 pacientes con enfermedades hematológicas. Los resultados son casi idénticos a los obtenidos con esquemas no mieloablativos (enfermedad de injerto contra recipiente aguda grados II-IV 15%, III-IV 7.3%; crónica 13%).

Ahora bien, como se mencionó, la ciclofosfamida se ha prescrito exitosamente como único agente profiláctico de la enfermedad de injerto contra recipiente en trasplantes mieloablativos compatibles en estudios en la Universidad de Johns Hopkins como en estudios multiinstitucionales.^{12-14,21} Administrar ciclofosfamida a dosis de 50 mg/kg/día los días +3 y +4 como único fármaco inmunosupresor ha producido resultados muy alentadores y similares a los vistos en trasplantes no mieloablativos.^{12-14,21}

En cuanto a donadores no compatibles no emparentados, el grupo de Johns Hopkins recientemente publicó acerca de 20 trasplantes no compatibles y no relacionados.²³ El 45% tenía 2 o más locus incompatibles, y 25% tenía más de 3. La mitad era incompatible en HLA-C. Para el día 60, 95% eran

quimeras completas. A los 6 meses las probabilidad de enfermedad de injerto contra recipiente aguda de grados 2-4 (todos fueron grado 2) fue de 25% y al año la probabilidad de enfermedad crónica fue de 16% (sin enfermedad severa).

La administración de ciclofosfamida ha demostrado perfiles de seguridad muy adecuados. No incrementa el riesgo de enfermedad linfoproliferativa postrasplante,²⁴ neoplasias relacionadas con quimioterapia,²⁵ preserva la fertilidad,²⁶ puede administrarse a pacientes de edad avanzada,²⁷ se asocia con un uso menor de inmunosupresión postrasplante²⁸ y permite que los resultados de prevención de enfermedad de injerto contra recipiente sean comparables entre pares de donadores haploidénticos, compatibles relacionados, y compatibles no relacionados.²⁹⁻³¹ De hecho, ha permitido la realización de trasplantes no compatibles no relacionados con tasas de enfermedad de injerto contra recipiente muy bajas.²³

Conclusión

La administración de ciclofosfamida como profilaxis contra la enfermedad de injerto contra recipiente ha mostrado gran eficacia en esquemas mieloablativos y no mieloablativos y permite la realización de trasplantes haploidénticos y no compatibles. Las tasas de enfermedad de injerto contra recipiente aguda son bajas y con muy pocos casos de enfermedad de grado III y IV. Las tasas de enfermedad crónica, cercanas a 10% son de las más bajas reportadas con cualquier agente. Interesantemente, los resultados se han reproducido en estudios multicéntricos. Esto establece que los TMO haploidénticos son una alternativa para los pacientes que carecen de un donador compatible. La administración de ciclofosfamida es por demás atractiva debido a que el fármaco es barato, y en tras-

plantes mieloablativos compatibles puede administrarse como fármaco único con excelentes resultados. Esto hace que en economías en desarrollo como Latinoamérica, sea una opción al alcance de los servicios de salud públicos.

REFERENCIAS

1. Hsieh MM, Kang EM, Fitzhugh CD, Link MB, et al. Allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation for sickle cell disease. *N Engl J Med* 2009 Dec 10;361(24):2309-17.
2. Ferrara JL, Levine JE, Reddy P, Holler E. Graft-versus-host disease. *Lancet* 2009 May 2;373(9674):1550-61.
3. Strauss G, Osen W, Debatin KM. Induction of apoptosis and modulation of activation and effector function in T cells by immunosuppressive drugs. *Clin Exp Immunol* 2002 May;128(2):255-66.
4. Kanakry CG, Ganguly S, Zahurak M, Bolaños-Meade J, et al. Aldehyde dehydrogenase expression drives human regulatory T cell resistance to posttransplantation cyclophosphamide. *Sci Transl Med* 2013 Nov 13;5(211):211ra157.
5. Sladek NE, Kollander R, Sreerama L, Kiang DT. Cellular levels of aldehyde dehydrogenases (ALDH1A1 and ALDH3A1) as predictors of therapeutic responses to cyclophosphamide-based chemotherapy of breast cancer: a retrospective study. *Rational individualization of oxazaphosphorine-based cancer chemotherapeutic regimens. Cancer Chemother Pharmacol* 2002 Apr;49(4):309-321.
6. Jones RJ, Barber JP, Vala MS, Collector MI, et al. Assessment of aldehyde dehydrogenase in viable cells. *Blood* 1995 May 15;85(10):2742-6.
7. Brodsky RA, Sensenbrenner LL, Smith BD, Dorr D, et al. Durable treatment-free remission after high-dose cyclophosphamide therapy for previously untreated severe aplastic anemia. *Ann Intern Med* 2001 Oct 2;135(7):477-83.
8. Owens AH Jr., Santos GW. The effect of cytotoxic drugs on graft-versus-host disease in mice. *Transplantation* 1971 Apr;11(4):378-82.
9. Glucksberg H, Fefer A. Chemotherapy of established graft-versus-host disease in mice. *Transplantation* 1972 Mar;13(3):300-5.
10. Santos GW, Tutschka PJ, Brookmeyer R. Cyclosporine plus methylprednisolone versus cyclophosphamide plus methylprednisolone as prophylaxis for graft-versus-host disease: a randomized, double-blind study in patients undergoing allogeneic marrow transplantation. *Clin Transplant* 1987;1:21-8.
11. Luznik L, Jalla S, Engstrom LW, Iannone R, Fuchs EJ. Durable engraftment of major histocompatibility complex-incompatible cells after nonmyeloablative conditioning with fludarabine, low-dose total body irradiation, and posttransplantation cyclophosphamide. *Blood* 2001 Dec 1;98(12):3456-64.
12. Luznik L, Bolaños-Meade J, Zahurak M, Chen AR, Smith BD, Brodsky R, et al. High-dose cyclophosphamide as single-agent, short-course prophylaxis of graft-versus-host disease. *Blood* 2010 Apr 22;115(16):3224-30.
13. Kanakry CG, O'Donnell PV, Furlong T, de Lima MJ, Wei W, Medeor M, et al. Multi-institutional study of posttransplantation cyclophosphamide as single-agent graft-versus-host disease prophylaxis after allogeneic bone marrow transplantation using myeloablative busulfan and fludarabine conditioning. *J Clin Oncol* 2014 Nov 1;32(31):3497-505.
14. Kanakry CG, Tsai HL, Bolaños-Meade J, Smith BD, Gojo I, Kanakry JA, et al. Single-agent GVHD prophylaxis with posttransplantation cyclophosphamide after myeloablative, HLA-matched BMT for AML, ALL, and MDS. *Blood* 2014 Dec 11;124(25):3817-27.
15. O'Donnell PV, Luznik L, Jones RJ, Vogelsang GB, Leffell MS, Phelps M, et al. Nonmyeloablative bone marrow transplantation from partially HLA-mismatched related donors using posttransplantation cyclophosphamide. *Biol Blood Marrow Transplant* 2002;8(7):377-86.
16. Luznik L, O'Donnell PV, Symons HJ, Chen AR, Leffell MS, Zahurak M, et

- al. HLA-haploidentical bone marrow transplantation for hematologic malignancies using nonmyeloablative conditioning and high-dose, post-transplantation cyclophosphamide. *Biol Blood Marrow Transplant* 2008 Jun;14(6):641-50.
17. Fuchs EJ, Luznik L, Bolaños-Meade J, Miller CB, Brodsky RA, Ambinder RF, et al. Successful pregnancy and childbirth after reduced-intensity conditioning and partially HLA-mismatched BMT. *Bone Marrow Transplant* 2009 Jun;43(12):969-70.
 18. Fuchs EJ, Wu J, Carter S, Brunstein CG, Costa LJ, Wingard JR, et al. Phase II Trial of Non-Myeloablative Conditioning and Partially HLA-Mismatched (HLA-Haploidentical) Bone Marrow Transplantation (BMT) for Patients With Hematologic Malignancies: Results of Blood and Marrow Transplant Clinical Trials Network (BMT CTN) Protocol 0603. *Biology of Blood and Marrow Transplantation* 2011 Feb;17(2, Supplement 1):S151.
 19. Eapen M, O'Donnell P, Brunstein CG, Wu J, Barowski K, Mendizabal A, et al. Mismatched related and unrelated donors for allogeneic hematopoietic cell transplantation for adults with hematologic malignancies. *Biol Blood Marrow Transplant* 2014 Oct;20(10):1485-92.
 20. Kasamon YL, Luznik L, Leffell MS, Kowalski J, Tsai HL, Bolaños-Meade J, et al. Nonmyeloablative HLA-haploidentical bone marrow transplantation with high-dose post-transplantation cyclophosphamide: effect of HLA disparity on outcome. *Biol Blood Marrow Transplant* 2010 Apr;16(4):482-9.
 21. McCurdy SR, Kasamon YL, Kanakry CG, Bolaños-Meade J, Tsai HL, Showel MM, et al. Comparable composite endpoints after HLA-matched and HLA-haploidentical transplantation with post-transplantation cyclophosphamide. *Haematologica* 2017 Feb;102(2):391-400.
 22. Bolaños-Meade J, Fuchs EJ, Luznik L, Lanzkron SM, Gamper CJ, Jones RJ, et al. HLA-haploidentical bone marrow transplantation with posttransplant cyclophosphamide expands the donor pool for patients with sickle cell disease. *Blood* 2012 Nov 22;120(22):4285-91.
 23. Kasamon YL, Ambinder RF, Fuchs EJ, Zahurak M, Rosner GL, Bolaños-Meade J, et al. Prospective study of nonmyeloablative, HLA-mismatched unrelated BMT with high-dose post-transplantation cyclophosphamide. *Blood Adv* 2017 Jan 6;1(4):288.
 24. Kanakry JA, Kasamon YL, Bolaños-Meade J, Borrello IM, Brodsky RA, Fuchs EJ, et al. Absence of post-transplantation lymphoproliferative disorder after allogeneic blood or marrow transplantation using post-transplantation cyclophosphamide as graft-versus-host disease prophylaxis. *Biol Blood Marrow Transplant* 2013 Oct;19(10):1514-7.
 25. Majzner RG, Mogri H, Varadhan R, Brown P, Cooke KR, Bolaños-Meade J, et al. Post-Transplantation Cyclophosphamide after Bone Marrow Transplantation Is Not Associated with an Increased Risk of Donor-Derived Malignancy. *Biol Blood Marrow Transplant* 2017 Jan 3.
 26. Fuchs EJ, Luznik L, Bolaños-Meade J, Miller CB, et al. Successful pregnancy and childbirth after reduced-intensity conditioning and partially HLA-mismatched BMT. *Bone Marrow Transplant* 2009 Jun;43(12):969-70.
 27. Kasamon YL, Bolaños-Meade J, Prince GT, Tsai HL, et al. Outcomes of nonmyeloablative HLA-haploidentical blood or marrow transplantation with high-dose post-transplantation cyclophosphamide in older adults. *J Clin Oncol* 2015 Oct 1;33(28):3152-61.
 28. Kanakry CG, Bolaños-Meade J, Kasamon YL, Zahurak M, et al. Low immunosuppressive burden after HLA-matched related or unrelated BMT using post-transplantation cyclophosphamide. *Blood* 2017 Jan 3.
 29. Ghosh N, Karmali R, Rocha V, Ahn KW, et al. Reduced-intensity transplantation for lymphomas using haploidentical related donors versus HLA-matched sibling donors: A center for international blood and marrow transplant research analysis. *J Clin Oncol* 2016 Sep 10;34(26):3141-9.
 30. Kanate AS, Mussetti A, Kharfan-Dabaja MA, Ahn KW, et al. Reduced-intensity transplantation for lymphomas using haploidentical related donors vs HLA-matched unrelated donors. *Blood* 2016 Feb 18;127(7):938-47.
 31. Ciurea SO, Zhang MJ, Bacigalupo AA, Bashey A, et al. Haploidentical transplant with posttransplant cyclophosphamide vs matched unrelated donor transplant for acute myeloid leukemia. *Blood* 2015 Aug 20;126(8):1033-40.

Complicaciones en el trasplante haploidentico

Luis Manuel Valero Saldaña

Encargado de la Unidad de Trasplante de Médula Ósea, Instituto Nacional de Cancerología, Ciudad de México

El trasplante haploidentico de células progenitoras hematopoyéticas (HAPLO) ha ofrecido una alternativa más rápida de disponibilidad de donante para el trasplante alogénico.

Se ha logrado disminuir las complicaciones más temidas como la enfermedad de injerto contra el huésped (EICH) aguda severa y la falla al injerto implementando diferentes estrategias como la depleción de células T en el injerto, inmunosupresión profunda con dosis altas de ciclofosfámidas post trasplante y ajuste en el régimen de acondicionamiento.¹

Así también se han realizado ajustes a la prevención y tratamiento de las infecciones y recaídas, con ello los resultados en supervivencias globales han mejorado.

En un estudio del grupo de Beijing sobre trasplante haploidentico en pacientes con leucemia aguda se observó que la mortalidad relacionada con trasplante (MRT) y la supervivencia global (SG) fue similar con la reportada en trasplante con donador HLA idéntico relacio-

nado (MRT 22% vs 14%, $p=0.10$ y SG 71% vs 72%, $p=0.72$); sin embargo, la incidencia de mortalidad global (MG) fue mayor de 30%.²

La experiencia con dosis altas de ciclofosfamida postrasplante iniciada en el Hospital Johns Hopkins se ha extendido a diferentes centros de trasplante a Europa y América, en los estudios iniciales las principales causas de mortalidad se asociaron con recaída en 46%, en éstos 13% presentó falla al injerto y 6%, infecciones.³

En otro estudio de 840 pacientes que recibieron HAPLO, 305 pacientes (36%) murieron postrasplante. La incidencia acumulada de mortalidad global fue de 1% al primer mes, 7% a 3 meses, 16% a 6 meses, 25% a un año, 36% a 2 años, 37% a 3 años, 39% a 5 años y 39% a 10 años. En las causas de esta mortalidad: 151 pacientes (49.5%) fallecieron por infección, 98 pacientes (32%) fallecieron por recaída, 19 pacientes (6%) por enfermedad injerto contra huésped aguda y 37 pacientes (12%) fallecieron por otras causas.

La incidencia de mortalidad relacionada con trasplante fue de 27.5% vs 20%, $p=0.002$, comparado con el trasplante HLA idéntico relacionado.

En las causas de infección en el HAPLO, la infección fúngica fue de 7% y enfermedad por citomegalovirus (CMV) fue de 9%.⁴

Si comparamos el HAPLO vs otras modalidades de trasplante con donante alternativo, un estudio mostró que la incidencia de antigenemia CMV positiva en el HAPLO fue de 74%, la incidencia de infección por VEB >1,000 copias ADN del 10%, con incidencia de enfermedad injerto contra huésped aguda II-IV de 14% comparado de 31% en HLA Idéntico, 21% con donante no relacionado (DNR HLA idéntico) y 19% en trasplante con sangre de cordón umbilical (SCU), $p>0.01$

La enfermedad injerto contra huésped a III-IV para el HAPLO fue de 4% comparado con 7% para HLA idéntico, 3% para trasplante con DNR idéntico y 9% para trasplante con DNR parcialmente compatible. La mortalidad relacionada con el trasplante en este estudio a 1,000 días fue de 18% para el HAPLO, 24% para HLA idéntico relacionado, 33% para DNR idéntico, 35% para TSCU.

Las principales causas de mortalidad en HAPLO fueron: recaída 26%, infección 11%.

Llama la atención la baja mortalidad relacionada con trasplante vs otras alternativas de trasplante, así también, se observó que pacientes bajo un esquema mieloablativo y dosis altas de ciclofosfamida en el HAPLO condicionaron un mejor control de la enfermedad y baja recaída.⁵

Cistitis hemorrágica

La cistitis hemorrágica (CH) es una causa común de morbilidad después del trasplante alogénico (TaloCPH) y se ha asociado, además del esquema de acondicionamiento con ciclofosfamida, con infecciones por poliomavirus (PV), adenovirus y CMV.

La incidencia de cistitis hemorrágica asociada con poliomavirus tienen rangos muy amplios (de 4 a 75%), esto por los múltiples factores asociados, como es la intensidad del régimen de acondicionamiento (ciclofosfamida y la toxicidad en el uroepitelio por el metabolito acroleína), el TaloCPH con DNR, TSCU, la incompatibilidad HLA, el uso de células progenitoras hematopoyéticas movilizadas a sangre periférica, edad mayor del donador, títulos altos de IgG anti PV, infección por CMV y enfermedad injerto contra huésped aguda.⁶

En un estudio retrospectivo de 161 pacientes sometidos a HAPLO con la administración de ciclofosfamida postrasplante se observó que 10

pacientes padecieron cistitis hemorrágica asociada con poliomavirus con mediana de presentación de +24 días (+7 a +68), la incidencia acumulada fue de 7% y el agente etiológico principal fue BK en 9 casos y JC en un caso.

En relación con el inmunosupresor, se reportó incidencia acumulada de 15% en el grupo de tacrolimus y de 4% en el grupo de ciclosporina, en las conclusiones de este estudio se comenta que el régimen de acondicionamiento mieloablativo y la administración de tacrolimus se asoció con alta incidencia de cistitis hemorrágica asociada con poliomavirus.⁷

Infecciones postrasplante

Se ha reportado la incidencia de infecciones en el HAPLO comparado con otras plataformas de trasplante, el rango oficial de infecciones fatales fue de 11% en HAPLO, 14% en trasplante de DNR, 17% en trasplante con SCU y 4% en trasplante HLA idéntico.

En una investigación epidemiológica reciente de infecciones bacterianas posHAPLO, se encontró que las infecciones bacterianas son las más frecuentemente detectadas, seguidas de neumonías e infecciones gastrointestinales incluyendo infecciones por *Clostridium difficile*. Los receptores de un HAPLO-trasplante tienen riesgo alto de padecer infecciones fúngicas invasivas (IFI), los principales son agentes son *Candida* y *Aspergillus* especies.

El rango de las infecciones fúngicas invasivas puede variar desde 7% en TaloCPH HLA idéntico a 27% en otras alternativas de trasplante.⁸ Los estudios más recientes en trasplante haploideéntico con médula ósea no manipulada han demostrado que la incidencia de infecciones fúngicas invasivas no representa una complicación muy relevante en incidencia comparado con otras alternativas de trasplante.⁹

A pesar de la profilaxis y la terapia anticipada, la infección por CMV sigue siendo causa de morbilidad y mortalidad en el HAPLO y la combinación de donante serológico negativo con receptor positivo se asocia con riesgo alto de reactivación de CMV e infección.

Otros tipos de infecciones virales son la infección por adenovirus secundarias a reactivación viral, el espectro clínico de afección puede ir de enfermedad localizada (cistitis hemorrágica, neumonía, colitis) a enfermedad diseminada, esta última con mortalidad de 20 a 80% en diferentes estudios.¹⁰

REFERENCIAS

1. Bethge WA, Faul C, Bornhäuser M, Stuhler G, Beelen DW, Lang P, et al. Haplo- identical allogeneic hematopoietic cell transplantation in adults using CD3/CD19 depletion and reduced intensity conditioning: an update. *Blood Cells Mol Dis* 2008;40:13-19.
2. Lu DP, Dong L, Wu T, Huang XJ, et al. Conditioning including antithymocyte globulin followed by unmanipulated HLA-mismatched/ haploidentical blood and marrow transplantation can achieve comparable outcomes with HLA-identical sibling transplantation. *Blood* 2006;107:3065-3073.
3. Luznik L, O'Donnell PV, Symons HJ, Chen AR, et al. HLA-haploidentical bone marrow transplantation for hematologic malignancies using nonmyeloablative conditioning and high-dose, posttransplantation cyclophosphamide. *Biol Blood Marrow Transplant* 2008;14:641-650.
4. Yan CH, Xu LP, Wang FR, Chen H, et al. Causes of mortality after haploidentical hematopoietic stem cell transplantation and the comparison with HLA-identical sibling hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplantation* 2016;51:391-397.
5. Raiola AM, Dominiotto A, di Grazia C, Lamparelli T, et al. Unmanipulated haploidentical transplants compared

with other alternative donors and matched sibling grafts. *Biol Blood Marrow Transplant* 2014;20:1573-1579.

6. Giraud G, Priftakis P, Bogdanovic G, Remberger M, et al. BK-viruria and haemorrhagic cystitis are more frequent in allogeneic haematopoietic stem cell transplant patients receiving full conditioning and unrelated-HLA-mismatched grafts. *Bone Marrow Transplant* 2008;41:737-742.
7. Ruggeri A, Roth-Guepin G, Battipaglia G, Mamez AC, et al. Incidence and risk factors for hemorrhagic cystitis in unmanipulated haploidentical transplant recipients. *Transpl Infect Dis* 2015;17:822-830.
8. Girmenia C, Ferretti A, Barberi W. Epidemiology and risk factors for invasive fungal diseases in hematopoietic stem cell transplantation. *Curr Opin Hematol*. 2014;21:459-465.
9. Raiola A, Dominiotto A, Varaldo R, Ghiso A, et al. Unmanipulated haploidentical BMT following nonmyeloablative conditioning and posttransplantation CY for advanced Hodgkin's lymphoma. *Bone Marrow Transplant* 2014;49:190-194.
10. Aversa F, Prezioso L, Manfra I, Galaverna F, et al. Immunity to infections after haploidentical hematopoietic stem cell transplantation. *Mediterr J Hematol Infect Dis* 2016;8:1-16.

Relevancia del patólogo y de la biopsia de médula ósea en el diagnóstico de síndrome mielodisplásico (SMD)

Deissy Roxana Quezada-López, Carmen Lome-Maldonado
 Departamento de Patología Molecular e Inmunopatología, Instituto Nacional de Cancerología, Ciudad de México
 lome.carmen@gmail.com

La biopsia de médula ósea y su correcta interpretación, ante la sospecha clínica de un síndrome mielodisplásico (SMD), permite obtener información cuantitativa y morfológica de cada una de las líneas celulares hematopoyéticas,

además de proporcionar información pronóstica significativa.¹⁻³ El diagnóstico de un síndrome mielodisplásico se basa en la integración clínica-patológica, complementando con los estudios de laboratorio y citogenética, por lo que el médico patólogo al interpretar una biopsia de médula ósea se ve obligado a realizar un ejercicio de integración tomando siempre en cuenta y teniendo acceso a la siguiente información relevante:^{1,4}

- Historia clínica del paciente que incluya datos recientes de laboratorio y en caso de resultados de biopsias pasadas.
- Examen del frotis de sangre periférica y de ser posible hallazgos del aspirado de médula ósea.
- Tinciones especiales como: Giemsa, azul de Prusia o Pearls, Masson, Gomori o reticulina.
- Información de citometría de flujo.
- Reacciones de inmunohistoquímica.

La calidad de las muestras es un punto importante para la correcta interpretación morfológica, por lo que debe ser de longitud adecuada, intacta y con un correcto proceso histológico. Los principales problemas que se observan son escasos espacios medulares para valorar, artificio por vaciamiento, fragmentación y aplastamiento nuclear.^{1,4} La biopsia de médula ósea ayuda a confirmar la sospecha de síndrome mielodisplásico, debe realizarse un análisis morfológico detallado, sectorial, ordenado y correcto, con el fin de llegar a una conclusión adecuada.²

Es importante iniciar con determinar la celularidad donde 90% de los casos son normales a hiper celulares, sólo de 5 a 10% son hipocelulares, después se analiza la arquitectura de la médula ósea, localizar las líneas celulares, cuáles

son las células afectadas, valorar la presencia de fibrosis u otros cambios estromales.^{2,3}

Diseritropoyesis

Cambios nucleares: irregularidades nucleares, cariorrexis, multinucleación, hiperlobulación, cambios megaloblásticos.

Cambios citoplasmáticos: sideroblastos en anillo, vacuolización.

Disgranulopoyesis

Células de tamaños pequeño o grande, hipolobulación nuclear, hipersegmentación irregular, hipogranulación del citoplasma, gránulos pseudo-Chediak Higashi.

Dismegacariopoyesis

Micromegacariocitos, hipolobulación nuclear, multinucleación.

Uno de los principales problemas a los que se enfrenta el patólogo al momento de la valoración morfológica es excluir condiciones reactivas (Cuadro 1).²

Cuando se confirma que los cambios displásicos están en relación con datos clínicos y sustentan el diagnóstico, es hora de realizar la determinación de la existencia

de células precursoras mieloides inmaduras, que se definen por la existencia de al menos tres agregados conformados por más de 5 células, o pequeños grupos de 3 a 5 células en cada sección de la médula.^{2,3} Lo importante de reportarlos es por la asociación con un peor pronóstico e incremento de la incidencia de leucemia. Pero las células precursoras no son exclusivas de síndrome mielodisplásico ya que se observan frecuentemente en medulas posquimioterapia o postrasplante. Para realizar una cuantificación más exacta se utiliza el marcador CD34 aunado a CD117, además, el marcador CD34 puede ayudar a valorar la trama vascular, esto en relación con que el aumento de la angiogénesis se ha asociado con subtipos agresivos de síndrome mielodisplásico y progresión a leucemia mieloide.^{2,3,5}

Alteraciones en p53 son frecuentes en síndromes mielodisplásicos agresivos y su sobreexpresión por inmunohistoquímica está asociada con cariotipos complejos y peor pronóstico, por lo que la realización de p53 por inmunohistoquímica podría ser un marcador sustituto

para la citogenética cuando ésta no está disponible.^{2,6}

Síndrome mielodisplásico con fibrosis

Es una variante que se caracteriza por el marcado incremento de las fibras de retículo en médula ósea con pancitopenia y mínima o ausente organomegalia, estos casos muestran displasia trilínea con marcada dismegacariopoyesis.^{3,6}

En el estudio de Bin Fu y su grupo, por medio de estudio de citogenética en médulas óseas de síndrome mielodisplásico con fibrosis, se documentaron alteraciones genéticas diversas que involucran en forma alterna: JAK2, RAS, KIT, NPM1, CEBPA.

La supervivencia global documentada en este trabajo fue de 22 meses comparada con los casos sin fibrosis que fue de 58 meses y la supervivencia libre de leucemia es de 62 meses para los casos con fibrosis, contra 150 meses para los casos sin fibrosis.⁵

Síndrome mielodisplásico hipoplásico

Corresponde a 15% de los síndromes mielodisplásicos, es más frecuente en mujeres, en edades semejantes a los otros síndromes mielodisplásicos, en necesario excluir efectos tóxicos o médula hipocelular postratamiento con citopenias, por lo que el diagnóstico diferencial es con anemia aplásica, la biopsia de médula ósea es necesaria para realizar el diagnóstico. Se considera hipoplásico cuando tenemos celularidad menor a 30%, pero para los mayores de 60 años se requiere ajustar el porcentaje a la edad, en ellos debemos tener menos de 20%.² Las características displásicas ocurren menos frecuentemente y son de bajo grado en comparación con otros síndromes mielodisplásicos, es posible en ocasiones ver leve o moderada

Cuadro 1.

Diseritropoyesis	Disgranulopoyesis	Dismegacariopoyesis
Deficiencia de folatos/B ₁₂	Quimioterapia	Infección (HIV)
Metotrexato y otras quimioterapias	Deficiencia de Folatos/B ₁₂	Quimioterapia
Alcohol y otros tóxicos	Tratamiento con factores estimulantes de colonias	Mielofibrosis paraneoplásica
Condiciones autoinmunitarias	Infecciones (parvovirus, HIV)	Mielofibrosis autoinmunitaria
Anemia aplásica	Síndromes paraneoplásicos	Postrasplante
Trasplante reciente	Anemia de Fanconi	Síndrome de Down
Infecciones (parvovirus, HIV)	Fármacos	
Linfocitosis hemofagocítica		
Anemias diseritropoyéticas congénitas		

diseritropoyesis, sin incremento de blastos o de precursores mieloides inmaduros, el diagnóstico diferencial principal es con anemia aplásica. La existencia de megacariocitos fácilmente identificables dentro de una médula arquitectónicamente desorganizada y la existencia de fibrosis reticulínica favorece síndrome mielodisplásico sobre anemia aplásica, pero el aumento de mastocitos y agregados linfoides reactivos no favorece a ninguna de las dos, ya que son características que pueden estar presentes en ambas.²

En cuanto al pronóstico, es semejante a los síndromes mielodisplásicos nomocelulares o hiperclulares.^{2,3}

Síndrome mielodisplásico asociado con anomalía cromosómica aislada del(5q)

Este subtipo que se observa en 10% de los síndromes mielodisplásicos se caracteriza por anemia con o sin otras citopenias, es importante distinguir la anomalía citogenética del(5q) del síndrome 5q- que se ve predominantemente en mujeres,³ éste se caracteriza por anemia macrocítica, conteo plaquetario normal o elevado, y en la histología los megacariocitos están incrementados y se caracterizan por ser pequeños con hipolobulación del núcleo.³

Biopsias de médula ósea para seguimiento de la enfermedad

La interpretación de biopsias de médula ósea por seguimiento o postterapia de cualquier enfermedad hematológica, incluidos los síndromes mielodisplásicos en tratamiento, puede significar un reto para el patólogo, por lo que es necesario contar con información relevante, como son: el diagnóstico previo, terapia previa y momento exacto de la toma de la muestra con respecto al tratamiento, siendo necesarios en algunos momentos realizar la revisión de las biopsias

originales, anteriores o ambas e integrar estos hallazgos en todos los aspectos clínicos para obtener conclusiones certeras.⁷

Uno de los principales problemas para el patólogo son los efectos morfológicos por la aplicación de factores estimulantes de crecimiento ya que generan aumento global de la celularidad y particularmente de la línea granulocítica que muestra una clara tendencia de maduración con diferenciación hacia la izquierda; puede observarse también aumento significativo de monocitos, estos hallazgos complican la interpretación si no se cuenta con la información clínica precisa, que permita determinar si los cambios observados son por un proceso reactivo, regenerativo o bien corresponden a displasia, de tal forma que notificar la fecha de la aplicación de estos factores como la eritropoyetina son de gran importancia para la evaluación.⁷

Parámetros histológicos relacionados con pronóstico

Celularidad

En diferentes estudios se ha demostrado que la hiperclularidad en las biopsias de médula ósea con cambios displásicos representa una característica relacionada con menor supervivencia global y libre de enfermedad.⁶

Fibrosis

En el estudio univariado y multivariado (Della Porta y colaboradores) compararon los grados de fibrosis (Criterios Europeos de fibrosis en médula ósea) reportados en las biopsias con los datos clínicos y de supervivencia demostraron significación estadística ($p < .001$) para las médulas con grado variable de fibrosis: los grados de fibrosis 2 a 3 se relacionan con baja supervivencia global y supervivencia libre de enfermedad, representado entonces una característica histológica pronóstica importante.⁸

En estos casos los autores también demostraron que los casos de síndrome mielodisplásico con mielofibrosis se asocian con displasia multilineal, concentración baja de hemoglobina y plaquetas, altos requerimientos transfusionales, además de alto índice pronóstico (IPSS o WPSS). Las causas de muerte se relacionaron con progresión a leucemia (55%) y falla medular (45%).⁸ Los síndromes mielodisplásicos que muestran fibrosis grado 2 a 3 deben considerarse una entidad clínica distinta y su principal diagnóstico diferencial es con mielofibrosis primaria.^{2,3,8}

Porcentaje de células CD34 positivas

La determinación cuantitativa aproximada de blastos es importante para la correcta clasificación del síndrome mielodisplásico, el patólogo está obligado a proveer esta información apoyado por estudio de inmunohistoquímica utilizando el anticuerpo primario antiCD34, esta determinación de blastos constituye uno de los más importantes indicadores de pronóstico, incluido en el sistema internacional de puntuación pronóstica y el sistema de la OMS,^{2,3} para el patólogo es importante informar la existencia de los agregados y nidos de células mieloides inmaduras CD34 positivas, dispuestas en agregados conformados por más de 5 células identificados en cualquier sección de la médula. Estos agregados de células mieloides CD34+ están presentes en síndromes mielodisplásicos agresivos y se asocian con peor pronóstico e incremento en la incidencia de leucemia, pero hay que tomar en cuenta que no son exclusivos de síndrome mielodisplásico, pueden verse en condiciones reactivas (postrasplante o postratamiento).²

Utilizando el marcador CD34 es posible hacerlos más evidentes

para su conteo, pero algunos blastos pueden ser CD34 negativos, es por eso que debe complementarse con CD117 y en algunos casos dependiendo de la morfología es importante buscar diferenciación monocítica.^{2,3}

Marcador p53 por inmunohistoquímica

Se ha demostrado que la existencia de células p53+ se asocia con cariotipos anormales.

El estudio de inmunohistoquímica utilizando el anticuerpo primario anti-p53 constituye una herramienta útil en caso de no contar con estudios de citogenética.²

REFERENCIAS

1. Riley RS, Williams D, Ross M, et al. Bone marrow aspirate and biopsy: A pathologist's perspective. II Interpretation of the Bone Marrow Aspirate and Biopsy. *J Clin Lab. Anal* 2009;23:259-307.
2. Orazi A. Histopathology in the diagnosis and classification of acute myeloid leukemia, myelodysplastic syndromes, and myelodysplastic/myeloproliferative diseases. *Pathobiology* 2007;74:97-114.
3. Orazi A, Czader MB. Myelodysplastic syndromes. *Am J Clin Pathol* 2009;132:290-305.
4. Wilkins BS. Pitfalls in bone marrow pathology: avoiding errors in bone marrow trephine biopsy diagnosis. *Clin Pathol* 2011;64:380e386.
5. Fu B, Jaso JM, Sargent RL, et al. Bone marrow fibrosis in patients with primary myelodysplastic syndromes has prognostic value using current therapies and new risk stratification systems. *Modern Pathology* 2014;27:681-689.
6. 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):2391-2405.
7. Dirnhofer S, Went P, Tichelli André. Diagnostic problems in follow-up

bone marrow biopsies of patients treated for acute and chronic leukaemias and MDS. *Pathobiology* 2007;74:115-120.

8. Della Porta MG, Malcovati L, Boveri E, et al. Clinical relevance of bone marrow fibrosis and CD34-positive cell clusters in primary myelodysplastic syndromes. *J Clin Oncol* 2009;27:754-762.

Autoinmunidad en mielodisplasia

Efreen Horacio Montaña-Figueroa
 Hematología, Hospital General de México Dr. Eduardo Liceaga, Ciudad de México

Preámbulo

Los síndromes mielodisplásicos (SMD) son definidos como hematopoyesis ineficaz secundaria a una apoptosis incrementada y la existencia de clonas aberrantes con potencial leucemógeno. Contrario a lo esperado y dado que la médula ósea suele ser hiper celular, en la sangre periférica se encuentran citopenias como característica principal y de sospecha de esta enfermedad. La displasia en la médula ósea es, en la mayoría de las veces, la clave y hallazgo indispensable para el diagnóstico.¹

Muchas de las alteraciones citogenéticas iniciadoras de un síndrome mielodisplásico son conocidas e involucran cambios epigenéticos, como los genes DMNT3A, IDH 1, TET2, y otras más que se van agregando en la evolución/progresión de la enfermedad.² Es complicado determinar la incidencia real de los síndromes mielodisplásicos ya que actualmente y aún con los avances diagnósticos que se han tenido en esta enfermedad, muchos casos no son reportados o incluso no diagnosticados como ocurre con citopenias "discretas" inexplicables, aun así los síndromes mielodisplásicos han dejado de considerarse enfermedades raras para ser ahora un padecimiento fre-

cuento dentro de la hematología.³ Aunado a los cambios genéticos, en la fisiopatología de los síndromes mielodisplásicos se describen además alteraciones inmunológicas que en ciertas variedades de la enfermedad, el síndrome mielodisplásico hipoplásico por ejemplo, son causantes de las citopenias y de algunas manifestaciones inmunológicas, de hecho, hasta en 25% de los pacientes se encuentran datos de autoinmunidad a la exploración física, mientras que hasta en 20% se documentan auto-anticuerpos en las pruebas de laboratorio sin que exista repercusión clínica. Los hallazgos clínicos y de laboratorio pueden encontrarse antes del diagnóstico de síndrome mielodisplásico, durante la evolución e incluso anunciando la transformación a leucemia como ocurre con la dermatosis neutrofílica. Hasta la fecha, no obstante el resto de las manifestaciones de autoinmunidad en pacientes con síndrome mielodisplásico tiene un pronóstico incierto, aunque ya se incluyen en la clasificación de índice de comorbilidades en síndromes mielodisplásicos.⁴

El sistema inmunitario en los síndromes mielodisplásicos y eventos de autoinmunidad

La actividad inmunológica tanto en la respuesta inmunitaria innata como adaptativa está incrementada de forma anormal en el nicho hematopoyético de pacientes con síndromes mielodisplásicos. La disfunción de linfocitos T es el mecanismo más estudiado y relacionado con el incremento de la apoptosis en los síndromes mielodisplásicos de bajo riesgo. El acortamiento excesivo de telómeros en estas células conlleva a menor potencial de proliferación. Existe, además, una expansión oligoclonal de CD3+ que proviene directamente de la clona de

síndrome mielodisplásico, esta proliferación es directamente proporcional con la intensidad de las manifestaciones de autoinmunidad, los posibles antígenos desencadenantes de esta proliferación y que recientemente se han descubierto son la proteína 1 del tumor de Wilms y antígenos testiculares de cáncer, por ello una de las líneas de estudio en estos pacientes es la inactivación de dichos antígenos y por otro lado la supresión de los linfocitos T ya activados a través del estímulo del PDL-1 (*programmed death ligand*) y del antígeno 4 asociado con linfocitos T (CTLA4).⁵ La expansión incontrolada de células Th22 y Th17 crea un microambiente inflamatorio en la médula ósea de pacientes con síndromes mielodisplásicos, esto ha dado lugar a la llamada hipótesis inmunológica, controlada en parte por el factor 1 regulador del interferón (Figura 1). En este estado de inmunidad descontrolado participan también la secreción

incrementada de citocinas (aunque este mecanismo fisiopatológico semejante en la anemia aplásica en síndrome mielodisplásico aún no está completamente entendido) favorecida por mutaciones en el gen STAT3.⁶ Se han encontrado por lo menos 30 citocinas alteradas en síndromes mielodisplásicos liberadas directamente de la clona SMD y del propio estroma medular, lo cual refleja la actividad inflamatoria sistémica. El factor de necrosis tumoral alfa y gamma están notablemente incrementados y son responsables de la expresión aumentada de ligando para Fas en las células hematopoyéticas. Otros trastornos inmunológicos en síndromes mielodisplásicos es el incremento en los activadores del receptor Toll-like-4 como MYD88, IRAK1 y TRAF, lo que conlleva a la liberación incontrolada de citocinas proinflamatorias, a esto se agrega la secreción también aumentada de citocinas directamente por las células mesenquimales del estroma, todo esto crea un microambiente medular persistentemente inflamado y con respuesta inmunitaria exagerada, manifestada clínicamente con afectación de la piel (vasculitis) y musculoesquelético (artritis).⁷

La vasculitis es la manifestación de autoinmunidad más frecuente, la mayor parte descritas en pacientes con anemia resistente, 60% son de tipo leucocitoclástica y en menor proporción la poliarteritis; aunque en casi todos los casos son de tipo idiopático, es conveniente siempre descartar infección agregada, secundaria a medicamentos o al uso de factores estimulantes de la hematopoyesis. Clínicamente se caracterizan por poliartralgia, lesiones dérmicas necrotizantes e insuficiencia renal y en todos los casos oscurece el pronóstico del paciente dado que los vuelve esteroides-dependientes con complicaciones infecciosas secundarias graves. Los pacientes con trisomía 8 tienen alto riesgo de padecer enfermedad de Behçet y complicaciones intestinales ulcerativas. Entre las dermatosis neutrofílicas el síndrome de Sweet es la más frecuente y su aparición predice la rápida transformación de síndrome mielodisplásico a leucemia aguda mieloide.⁸

En muchas ocasiones la autoinmunidad sólo es demostrable en exámenes de laboratorio, sin repercusión clínica, tal como anticuerpos antieritrocitos o plaquetas, la hipergammaglobulinemia e incluso la gammopatía monoclonal de significado incierto. Otros autoanticuerpos encontrados son: anti-ADN, ANCA y antitiroideos. El protocolo de estudio de pacientes con síndrome mielodisplásico debe incluir, por tanto, la búsqueda de estas alteraciones y el seguimiento estricto en caso de positividad.⁹ El tratamiento de las manifestaciones de autoinmunidad en síndrome mielodisplásico advierte un reto dado que la terapia inmunosupresora incrementa aún más el riesgo de infección en un paciente con limitada reserva medular. La administración de esteroides y otros agentes, como cloroquina, metotrexato, ciclofosfamida

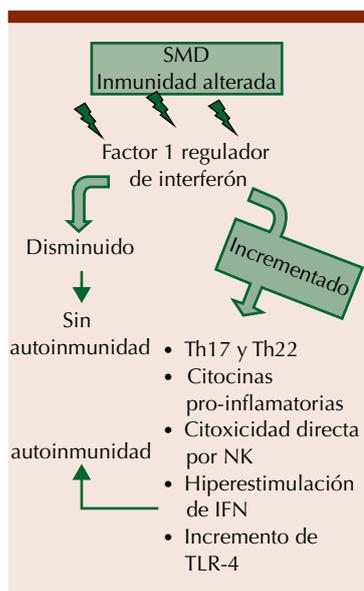


Figura 1. Inmunidad descontrolada y autoinmunidad en síndromes mielodisplásicos.

Manifestaciones clínicas y de laboratorio de padecimientos autoinmunitarios

La autoinmunidad se ha reportado más frecuentemente en pacientes jóvenes hombres y con síndrome mielodisplásico de alto riesgo, principalmente aquellos con anemia resistente y sideroblastos en anillo. Los síndromes de autoinmunidad pueden ser agudos y presentarse antes del diagnóstico de síndrome mielodisplásico y persistir durante toda la evolución de la enfermedad, e incluso predecir la transformación a leucemia aguda. En el Cuadro 1 se muestran los más frecuentes.⁸

Cuadro 1. Síndrome mielodisplásico síndrome mielodisplásico

Agudos	Crónicos	Tejido conectivo	Citopenias
Vasculitis sistémica	Vasculitis Artritis Glomerulonefritis Neuropatía periférica Dermatitis neutro-fílica	Lupus eritematoso Síndrome de Sjögren Fenómeno de Raynaud Policondritis	Anemia Trombocitopenia Leucopenia

y talidomida, tiene una respuesta favorable en 30 a 50% de los pacientes, con las nuevas terapias hipometilantes como la azacitidina se ha visto un control óptimo en la enfermedad hematológica de base y en las manifestaciones de autoinmunidad, por ello se consideran una opción adecuada, poca información hay sobre el trasplante de células progenitoras hematopoyéticas en esta situación.¹⁰

REFERENCIAS

1. Bejar R, Steensma DP. Recent developments in myelodysplastic syndromes. *Blood* 2014;124:2793-2803.
2. Ernst T, Chase AJ, Score J, et al. Inactivating mutations of the histone methyltransferase gene in myeloid disorders. *Nat Genet* 2010;42:722-726.
3. Tefferi A, Vardiman JW. Myelodysplastic syndromes. *N Engl J Med* 2009;361:1872-1885.
4. Wolach O, Stone R. Autoimmunity and inflammation in myelodysplastic syndromes. *Acta Haematol* 2016;136:108-117.
5. Yang H, Bueso-Ramos C, Dinardo C, et al. Expression of PD-L1, PD-L2 and CTLA4 in myelodysplastic syndromes. *Leukemia* 2013;28:1-9.
6. Kirk RS. STAT3 mutations and persistence of autoimmunity. *Blood* 2013;122:2295-2296.
7. Glenthøj A, Orskov AD, Hansen JW. Immune mechanisms in myelodysplastic syndrome. *Int J Mol. Sci* 2016;17:944-951.

8. Giannouli S, Kanellopoulou T, Voulgarelis M. Myelodysplasia and autoimmunity. *Curr Opin Rheumatol* 2012;24:97-102.
9. De Hollanda A, Beucher A, Henrion D, et al. Systemic and immune manifestations in myelodysplasia. *Arthritis Care Res* 2011;63:1188-1194.
10. Al Ustwani O, Ford LA, Sait SJ, et al. Myelodysplastic syndromes and autoimmune disease –case series and review of literature. *Leuk Res* 2013;37:894-899.

Hematopoyesis maligna: nuevos hallazgos en leucemia aguda linfoblástica

Rosana Pelayo

Unidad de Investigación Médica en Enfermedades Oncológicas y Centro de Investigación Biomédica de Oriente, Instituto Mexicano del Seguro Social
 rosana.pelayo@imss.gob.mx, rosanapelayo@gmail.com

Introducción

El cáncer ha sido una de las preocupaciones principales de salud de las últimas décadas y ha inspirado la intensa investigación de su patobiología. El aislamiento prospectivo de células iniciadoras de tumores, en concomitancia con el advenimiento de nuevos enfoques teóricos y experimentales que integran las redes de transcripción y las señales microambientales que controlan las decisiones tempranas de los destinos celulares, han sido fundamentales en el avance del

conocimiento de las enfermedades malignas. Desde una nueva perspectiva, el cáncer es, más que una enfermedad estrictamente genética, un sistema complejo multifuncional, dinámico e interactivo en el que elementos subyacentes como la genética y la epigenética están en constante interacción con factores emergentes micro y macroambientales que contribuyen al origen y evolución de células tumorales.

Notablemente, las leucemias agudas linfoblásticas se han constituido el paradigma de estudio de la hematología oncológica linfocítica. La disminución de la morbilidad y mortalidad global de la leucemia linfoblástica en niños y adultos requiere una noción más completa de su patología clínica y biológica.

La patobiología compleja y multifactorial de la leucemia aguda linfoblástica

El cáncer, en general, y la leucemia en particular, constituyen uno de los sistemas biológicos más complejos, resultado de la interacción entre factores inductores externos, mecanismos subyacentes y condiciones emergentes que contribuyen al empoderamiento de la evolución maligna. La heterogeneidad clínica, molecular y biológica de las enfermedades malignas indican una insospechada diversidad multiclonal y han puesto de manifiesto su compleja patobiología. Entre los mecanismos subyacentes dominantes, las translocaciones y mutaciones ‘conductoras’ controlan las decisiones decisivas del destino celular y afectan la homeostasia y las tasas de diferenciación:proliferación o de muerte:supervivencia. Un contexto emergente en el que el microambiente normal, la comunicación intercelular o la mayor parte de los mecanismos de vigilancia inmunológica se deterioran, coopera para iniciar el daño al interior de

la médula ósea. Además, factores inductores externos, como elementos biológicos asociados con el estilo de vida: dieta, radiación, exposición química o infecciones, presumiblemente contribuyen a la remodelación del microambiente normal y a la exposición de células primitivas a la transformación. De especial interés ha sido la teoría jerárquica del desarrollo del cáncer, que sostiene la noción de que las células troncales cancerosas son responsables de la aparición y mantenimiento tumorales, así como de la migración y el desarrollo de crecimientos metastásicos.¹⁻³

La etapa de iniciación de la transformación maligna ocurre a menudo como consecuencia de una falla en los mecanismos de reparación al daño del ADN. La progresiva pérdida de la regulación transcripcional y de los mecanismos de inmunovigilancia promueven primeramente un equilibrio normal:tumoral y el ulterior crecimiento tumoral. A la fecha hay más de 140 genes cuyas mutaciones 'conductoras' contribuyen potencialmente a la transformación neoplásica a expensas de la contraparte normal,^{2,3} resultando en la competencia intratumoral por el microambiente de la médula ósea. Además, en adultos, la inestabilidad genética asociada con el envejecimiento, el acortamiento de los telómeros, las especies reactivas de oxígeno (ROS) y el daño acumulado resultante de la exposición crónica a carcinógenos, potencialmente fungen como eventos de cooperación al daño.

Debido a que los tejidos malignos son similares a sus homólogos normales en una serie de propiedades fenotípicas y genotípicas, una visión integral de la biología de diferenciación normal es esencial para comprender la progresión leucémica. En este contexto, el sistema hematopoyético se ha considerado el paradigma de los sistemas

complejos de diferenciación, y la hematopoyesis leucémica es, por tanto, actualmente el mejor modelo de cáncer. La hematopoyesis normal reabastece todas las categorías de células sanguíneas a lo largo de la vida mediante un proceso jerárquico estrechamente regulado que comienza y progresa dentro de la médula ósea en una fracción celular de células troncales hematopoyéticas (HSC) dotadas de propiedades de autorrenovación y multipotencialidad. Estas células seminales, de muy baja frecuencia, se diferencian gradualmente a progenitores tempranos y precursores, en donde la especificación tiene lugar de forma continua hasta la formación de células maduras. Para preservar la homeostasia y proteger del agotamiento la reserva limitada de células troncales, éstas permanecen en estado de reposo o quiescencia, y entran intermitentemente a ciclo y al proceso de diferenciación.^{3,4} Las decisiones de destino celular –linfoide o mieloide– están intrínsecamente reguladas por la expresión de una red de factores de transcripción específicos de linaje, en cooperación con la intercomunicación célula-célula. Las células mieloides incluyen megacariocitos, eritrocitos, granulocitos y células dendríticas mieloides, mientras que el linaje linfoide contiene células B, células T, células NK, células dendríticas plasmacitoides y células linfoides innatas. En comparación con la diferenciación mieloide, la producción de linfocitos parece tener más requerimientos del microambiente. Sus nichos específicos proporcionan a los precursores una serie de señales estructurales e interactivas –de CXCL12 e IL-7, entre otras– que les son esenciales.⁵⁻⁷ Otros factores extrínsecos que regulan la hematopoyesis son proporcionados por células endoteliales, osteoblastos, osteoclastos, células estromales mesenquimales

(MSC), adipocitos, monocitos, células de Schwann y células neuronales simpáticas, además de otros componentes inmunes celulares del microambiente. La comunicación celular está mediada por integrinas, sinapsis químicas, intercambio de vesículas extracelulares y estructuras nanotubulares. En conjunto, estos mecanismos facilitan la adhesión, la transferencia selectiva de moléculas pequeñas, proteínas y ácidos nucleicos para salvaguardar la supervivencia celular.

La producción no controlada de células precursoras hematopoyéticas de la serie linfoide dentro de la médula ósea a expensas de la producción normal de células sanguíneas es la característica prominente de la leucemia aguda linfoblástica. Los perfiles genéticos de este grupo heterogéneo de enfermedades han demostrado su asociación con un gran número de aberraciones, incluyendo translocaciones, mutaciones somáticas, alteraciones del número de copias somáticas, hiper (>50 cromosomas) e hipodiploidía (<45 cromosomas), resultando en el perjuicio de las redes transcripcionales o vías de señalización esenciales para la regulación de la diferenciación y proliferación de las células hematopoyéticas.

El origen celular de la leucemia aguda linfoblástica aún permanece en discusión. La información actual sugiere que en algunas malignidades hematológicas, como es la leucemia mieloide crónica, las células premalignas que dan lugar a las células iniciadoras del tumor evolucionan a partir de sus contrapartes normales, dando lugar a células troncales cancerosas capaces de recapitular la leucemia en ratones trasplantados, con notables similitudes con las células troncales hematopoyéticas (HSC) normales, incluyendo el ciclo celular lento, la auto-renovación, el potencial

de diferenciación, el fenotipo de superficie y la resistencia a la quimioterapia convencional.^{3,7,8} En contraste, el origen celular de la leucemia aguda linfoblástica es menos claro y desafía el modelo jerárquico, ya que todos los diferentes estadios de diferenciación de células B tienen la capacidad de recapitular la enfermedad y comportarse como células iniciadoras de leucemia (LIC), con propiedades biológicas similares a las de las células troncales y aparente contribución a la recaída o al fracaso de la inducción a la remisión. La identificación de las diferencias moleculares entre células iniciadoras de leucemia y células troncales hematopoyéticas normales es una prioridad biomédica actual en el desarrollo de terapias selectivas para la eliminación de células iniciadoras de leucemia sin daño concomitante del acervo de células troncales hematopoyéticas.

El microambiente tumoral en la leucemia aguda linfoblástica

La intercomunicación célula-célula es esencial para la progresión de la hematopoyesis normal y maligna. Tres componentes principales del microambiente de la médula ósea –el hematopoyético, el estromal y el soluble– cooperan para el control de la quiescencia, retención, proliferación y expansión de células en diferenciación. En el contexto de la progresión leucémica, la evidencia sugiere que las células malignas son fuertemente dependientes de su microambiente, aún más que sus contrapartes normales. Estas células invaden los nichos de la médula ósea y desplazan a las células hematopoyéticas normales, lo que a largo plazo puede dar lugar a manifestaciones clínicas de falla temprana. La remodelación de los nichos hematopoyéticos como causa o consecuencia de este desplazamiento celular se

ha explorado haciendo uso de elegantes modelos experimentales de repoblación competitiva en xenotrasplantes o en estructuras tipo organoide.⁶ Aunque los nichos leucémicos pueden resultar del daño intrínseco de las células del estroma y contribuir a una “oncogénesis inducida por el microambiente”, las células leucémicas promueven la alteración de los nichos normales a través de la producción de factores proinflamatorios, así como a través de la secreción vesicular y la comunicación paracrina por canales y túbulos, que en última instancia alteran la biología normal de las células hematopoyéticas y de las estromales.^{9,10} El elemento preciso que desencadena la inflamación local es incierto. Algunos ligandos de receptores tipo Toll (TLRs), incluyendo patrones moleculares asociados con patógenos, moléculas de daño o componentes tumorales como microRNAs, podrían promover un circuito de retroalimentación en el cual las células normales y premalignas se expusieran constantemente a errores genéticos, coparticipando en la progresión maligna al funcionar en la transición de nichos represivos a permisivos (Ríos de los Ríos y colaboradores, en progreso). Finalmente, el nicho leucémico también puede funcionar como un santuario altamente hipóxico para las células iniciadoras de leucemia, protegiéndolos de la quimioterapia convencional y permitiendo la resistencia a los fármacos y el potencial de migración. Tomando en cuenta la heterogeneidad intratumoral y las múltiples interacciones, en los últimos años el estudio de la progresión de la leucemia aguda se ha abordado con novedosas estrategias experimentales, incluyendo citometría de masas, microscopía de alta resolución y secuenciación de última generación. Notablemente, la

biología de sistemas se ha aplicado de forma creciente a la construcción de modelos matemáticos que integren los datos experimentales, clínicos o ambos con parámetros desconocidos. Dichos enfoques teóricos son de alta utilidad para la generación de hipótesis comprobables de evolución maligna en el contexto del microambiente tumoral.

Conclusión

Aunque se ha demostrado que ciertas anomalías intrínsecas en las células hematopoyéticas seminales y maduras pueden desencadenar neoplasias malignas, es reconocido de forma creciente que su intercomunicación con factores externos y emergentes regulan la actividad oncogénica y acompañan la progresión tumoral. Desde una perspectiva de complejidad, el abordaje de esta interacción de subsistemas en red será decisivo para comprender las etapas de transición hacia la enfermedad y, a largo plazo, para contribuir a la Medicina de precisión del cáncer.

REFERENCIAS

1. Enciso J, Mendoza L, Pelayo R. Normal vs malignant hematopoiesis: the complexity of acute leukemia through systems biology. *Front Genet* 2015;6:1-5.
2. Vogelstein B y col. Cancer genome landscapes. *Science* 2013;339:1546-1558.
3. Pelayo R, Dorantes-Acosta E, Vadillo E, Fuentes-Panana E. From HSC to B-lymphoid cells in normal and malignant hematopoiesis. In: Pelayo R, editor. *Advances in Hematopoietic Stem Cell Research*. InTech 2012.
4. Pelayo R y col. Cell cycle quiescence of early lymphoid progenitors in adult bone marrow. *Stem Cells* 2006;24:2703-2713.
5. Enciso J, Mayani H, Mendoza L, Pelayo R. Modeling the pro-inflammatory tumor microenvironment in acute

- lymphoblastic leukemia predicts a breakdown of hematopoietic-mesenchymal communication networks. *Front. Physiol* 2016;7:349. doi:10.3389/fphys.2016.00349
6. Balandrán JC, Purizaca J, Enciso J y col. Pro-inflammatory-related loss of CXCL12 niche promotes acute lymphoblastic leukemia progression at the expense of normal lymphopoiesis. *Front Immunol* 2017;7:666. doi: 10.3389/fimmu.2016.00666
 7. Purizaca J, Meza I, Pelayo R. Early lymphoid development and microenvironmental cues in B-cell acute lymphoblastic leukemia. *Arch Med Res* 2012;43:89-101.
 8. Balandrán JC, Vadillo E, Dozal D y col. Analysis of normal hematopoietic stem and progenitor cell contents in childhood acute leukemia bone marrow. *Arch Med Res* 2017. En prensa.
 9. Vilchis-Ordoñez A, et al. Bone marrow cells in acute lymphoblastic leukemia create a proinflammatory microenvironment influencing normal hematopoietic differentiation fates. *Biomed Res Int* 2015:386165 (2015). doi:10.1155/2015/386165
 10. Vilchis-Ordoñez A, Dorantes-Acosta E, Vadillo E, López-Martínez B, Pelayo R. In: *Etiology of Acute Leukemias in Children* 291-318 (Springer International Publishing, 2016). doi:10.1007/978-3-319-05798-9_9

Anticoagulantes orales directos. Inhibidores del factor Xa

Carlos Martínez-Murillo
Hospital General de México, Ciudad de México

Como los principales factores de la vía común de la coagulación o de la fase de propagación de la coagulación son: factor Xa y la trombina, su activación genera fenómenos enzimáticos de intensificación de activación de la coagulación y esto genera la formación de fibrina estable que proviene de la activación del fibrinógeno y del factor XIII. La trombina amplifica su propia producción a través de la retroali-

mentación de varios mecanismos y es un potente activador plaquetario. Por tanto, la inhibición directa del factor Xa o de trombina es capaz de ocasionar una anticoagulación más eficaz que la inhibición de otras enzimas en la coagulación.

Esta esencia ha llevado a los investigadores a buscar un anticoagulante ideal, un fármacos que sería rápidamente activo después de la ingesta oral y tendría un gran índice terapéutico, un rápido desplazamiento de interacciones de acción, pocos entre fármacos o alimentos y medicamentos, sin ser determinados genéticamente, farmacodinamia o cinética con metabolismo no dependiente exclusivamente renal o hepático, costo aceptable, un antídoto fácilmente disponible y que no requeriría pruebas biológicas de monitoreo.

Anticoagulantes orales de reciente administración

En los últimos años se han hecho progresos, y anticoagulantes orales nuevos surgieron con algunos de los criterios mencionados. Cuatro de ellos, en particular, un directo de la trombina (dabigatrán), y tres inhibidores directos de anti-Xa (rivaroxaban, apixaban y edoxabán) han sido o serán muy pronto comercializados en Europa, Estados Unidos y otros países para múltiples indicaciones clínicas, incluida la profilaxis de la enfermedad tromboembólica venosa después de cirugía de cadera o rodilla, prevención en la fibrilación auricular no valvular, prevención y tratamiento de enfermedad tromboembólica venosa, síndromes coronarios agudos y otras indicaciones médicas (Figura 1).

Estos fármacos inhiben sus dianas terapéuticas (trombina o el factor Xa) directamente, en lugar de a través de un cofactor u otros mecanismos indirectos. Aunque la unión catalítica de la trombina o del factor Xa es reversible, actualmente no

existe antídoto. Hay otros fármacos en desarrollo, como el darexabán y el betrixabán (inhibidores del factor Xa y de la trombina). Cuadro 1.

Rivaroxabán

Es miembro de una nueva clase de moléculas pequeñas, el cual inhibe directamente el sitio activo del factor Xa (Figura 2). La inhibición del factor Xa evita la generación de trombina. Rivaroxabán (Xarelto, Bayer) es capaz de inhibir al factor Xa y el unido a la fibrina, a diferencia de las heparinas y el fondaparinux, los cuales no inhiben el factor Xa que se encuentra unido al complejo protrombinasa (Figura 2). Se absorbe vía oral y su biodisponibilidad es superior a 80%. El pico plasmático se consigue a las 3 horas y la vida media es de 5-9 horas en adultos jóvenes y 11-13 horas en ancianos. Un tercio se excreta vía renal sin metabolizar, el resto de forma inactiva vía renal y en heces en partes iguales. El rivaroxabán prolonga el tiempo de protrombina y reduce el tiempo de tromboplastina parcial activado (TTPa). La mejor prueba para vigilar su concentración en plasma es la dosificación de unidades de inhibición del factor Xa (anti-Xa). El rivaroxabán se administra en una sola dosis para la profilaxis de la ETV, con biodisponibilidad de 80%, se administra una vez al día, tiene una respuesta predecible, es dosis dependiente, no requiere vigilancia del laboratorio.

Estudios fase III (RECORD) que comparan la eficacia y la seguridad del rivaroxabán con enoxaparina para trombopprofilaxis en pacientes con cirugía ortopédica; reemplazo total de cadera (RTC) y reemplazo total de rodilla (RTR) incluyeron a más de 12,000 pacientes y se ha demostrado que rivaroxabán con dosis de 10 mg VO una vez al día es superior en eficacia y similar en seguridad a la enoxaparina subcutánea (Figura 3).

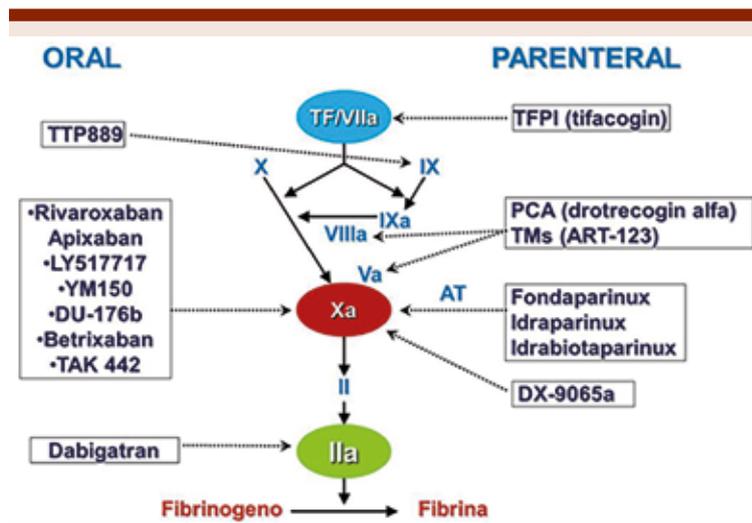


Figura 1. Fármacos anticoagulantes por vía oral y parenteral que actúan en diferentes fases del proceso de la coagulación.

Cuadro 1. Características de los anticoagulantes

Características	AVKs	Dabigatrán	Rivaroxabán	Apixabán
Modo de acción	AVK	IIa	Xa	Xa
Biodisponibilidad	99%	6-7%	60-80%	50%
T máx (horas)	72-96	0.5-2	2-4	1-3
Vida media (horas)	40	14-17	7-13	8-15
Vigilancia	INR	No	No	No
Administración	1xd	1xd (OS) 2xd (TEV, FA)	1xd 2xd (inicio TEV/ SICA)	2xd
Eliminación renal		80%	33% (inactiva) 33% (activa)	25%
Antídoto	Vitamina K	No	No	No
Revertir efecto	PFC/ CCP, CCPa, rFVIIa	Tx estándar diálisis, CCPa? rFVIIa	Tx estándar CCP, CCPa, rFVIIa	Tx estándar CCP, CCPa, rFVIIa
Prueba de coagulación	TP/INR	Tiempo ecarina	Anti-Xa TP neoplastin	Anti-Xa
Interacción farmacológica	Múltiples	Pocas	Pocas	Pocas

Apixabán

Es un inhibidor selectivo y reversible del factor Xa (Eliquis, Pfizer). Al

igual que el rivaroxabán, inhibe el factor Xa libre y el que está unido en el complejo protrombinasa. El

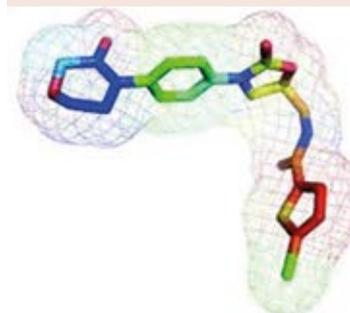


Figura 2. Molécula del rivaroxabán.

fármaco se absorbe vía oral y su biodisponibilidad es superior a 50%. El pico plasmático es a las 3 horas y su semivida varía entre 8 y 15 horas. Aproximadamente en 25% se excreta vía renal, mientras el resto aparece en las heces. La alteración de la prueba es similar a la del rivaroxabán. Carece de antídoto y es posible que la administración de concentrado de factores del complejo protrombínico sea de utilidad (Figura 4).

Dabigatrán

El etilato de dabigatrán (Pradaxar, Boehringer Ingelheim) es una pro-droga de pequeño tamaño, no peptídico (Figura 5); se transforma por las esterasas en dabigatrán, que es su metabolito activo; específicamente y de manera reversible inhibe directamente a la trombina tanto su forma libre como unida al coágulo. La biodisponibilidad vía oral es baja, de 6%. El pico plasmático se consigue en 2 horas y la semivida es de 8 horas tras una dosis única y de 12-17 horas tras múltiples dosis. El 80% se elimina vía renal sin metabolizar.

El dabigatrán prolonga el TTPa y tiene un efecto mínimo en el tiempo de protrombina, prolonga el tiempo de trombina de una manera dependiente de la dosis. También prolonga el tiempo de ecarina de manera dependiente de la dosis.

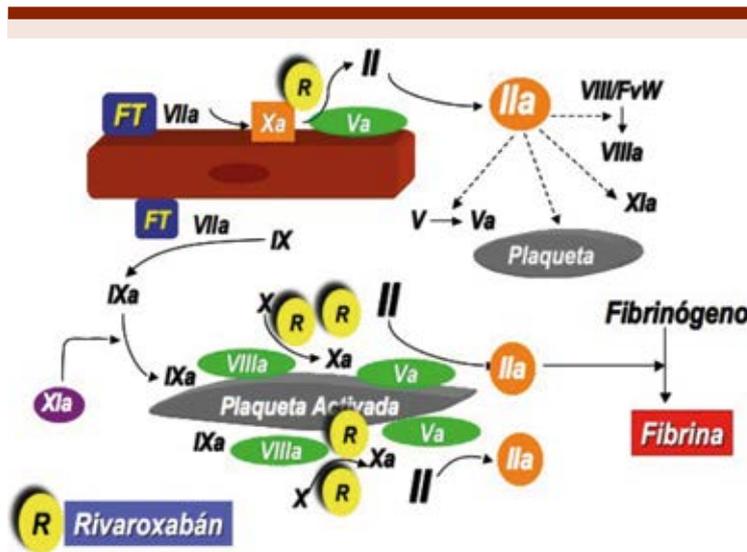


Figura 3. El rivaroxabán afecta la fase de propagación en el nuevo modelo celular de la coagulación al inhibir al factor Xa y disminuir de manera importante la producción de trombina.

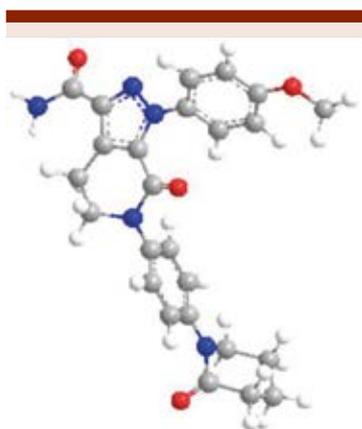


Figura 4. Molécula del apixaban.

El tiempo de ecarina y el tiempo de trombina diluido en plasma son las pruebas más recomendables para evaluar las concentraciones de dabigatrán. Actualmente ha sido aprobado por EMEA, Canadá y México, para la prevención del tromboembolismo venoso (TEV) en pacientes sometidos a cirugía por reemplazo articular de cadera y

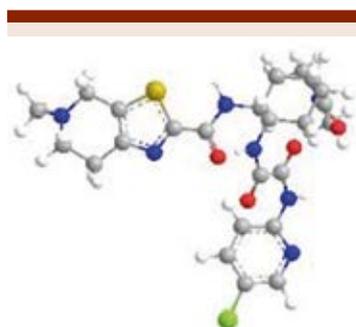


Figura 5. Imagen tridimensional de la molécula de dabigatrán.

rodilla. Dabigatrán se administra en dosis fijas una vez al día (Figura 6). Los ensayos clínicos fase III han demostrado eficacia y seguridad comparativamente con la enoxaparina en cirugía ortopédica (RE-MODEL, RE-MOBILIZE y RENOVATE). El rivaroxabán está aprobado como tratamiento inicial de la trombosis venosa profunda, de la embolia pulmonar y también en la prevención de recurrencias a largo plazo

(estudios Einstein-DVT, Einstein-PE y Einstein-EXT). El dabigatrán ha mostrado eficacia y seguridad similares a las de la warfarina en el tratamiento de la tromboembolia venosa (RE-COVER). Los estudios de prevención secundaria en los que se compara el dabigatrán con la warfarina (REMEDY) o con placebo (RE-SONATE) están finalizados, pero aún no se han publicado (Cuadro 2 y Figura 7).

Profilaxis primaria de trombosis venosa profunda

Las recomendaciones fundamentadas por el nivel de evidencia establecen las siguientes recomendaciones:

1. Métodos mecánicos: Se recomienda en pacientes con alto riesgo de hemorragia (Nivel 1A) o asociado en pacientes con anticoagulación (Nivel 2A). Asimismo, se deben realizar cuidados especiales para garantizar el uso óptimo de los métodos mecánicos (Nivel 1A).
2. Administración de aspirina. No debe administrarse como tratamiento trombotrófico (Nivel 1A).
3. Prevención en pacientes quirúrgicos:
 - Para pacientes que van a ser sometidos a procedimientos quirúrgicos menores y que no tienen factores de riesgo, no se deben prescribir anticoagulantes, sólo deambulación temprana (Nivel 1A).
 - Pacientes sometidos a cirugía general mayor (sin cáncer) con riesgo trombotico moderado a alto, se recomienda la administración de heparinas de bajo peso molecular (HBPM), heparinas no fraccionadas (HNF) o fondaparinux (nivel 1A).

Cuadro 2. Diferencias entre los anticoagulantes orales directos

Característica	Rivaroxaban	Dabigatran	Apixaban
Absorción	Alta biodisponibilidad (80-100% para 10 mg) (Dosis altas: con alimentos)	Baja biodisponibilidad <10%	Biodisponibilidad moderada 50%
Administración como prodroga	No	Dabigatran-Etexilate (conversión en plasma/hígado)	No
Eliminación renal	1/3	85%	1/4
Unión a proteínas/ Dializable	92-95% No dializable	34% Dializable	87% No dializable
Vigilancia de la coagulación	No	No	No
Posible prueba de laboratorio (puede requerir calibradores)	TP Antifactor Xa	dTT, TTPa,	TP Antifactor Xa
Pruebas de laboratorio que no se recomiendan	INR, TTPa,	INR, TP, ECT	INR, TTPa,
Antídoto	Andexanet-alfa	Idarucizumab	Andexanet-alfa

- En pacientes sometidos a cirugía general mayor con riesgo trombotico alto, se recomienda la administración de heparinas de bajo peso molecular (HBPM), heparina no fraccionada (HNF) tres veces al día o fondaparinux (Nivel 1A).
- En pacientes sometidos a cirugía general con múltiples factores de riesgo para ETV, se recomienda la administración de anticoagulantes; HNF tres veces al día, HBPM o fondaparinux, más métodos mecánicos como medias de compresión graduada o la compresión neumática intermitente (Nivel 1C).
- Los pacientes sometidos a cirugía mayor y que reciben terapia trombo profiláctica, deben recibir tratamiento hasta que sean egresados (Nivel 1A).
- Los pacientes con cirugía mayor y alto riesgo trombotico deben continuar la terapia farmacológica antitrombótica por más de 28 días.

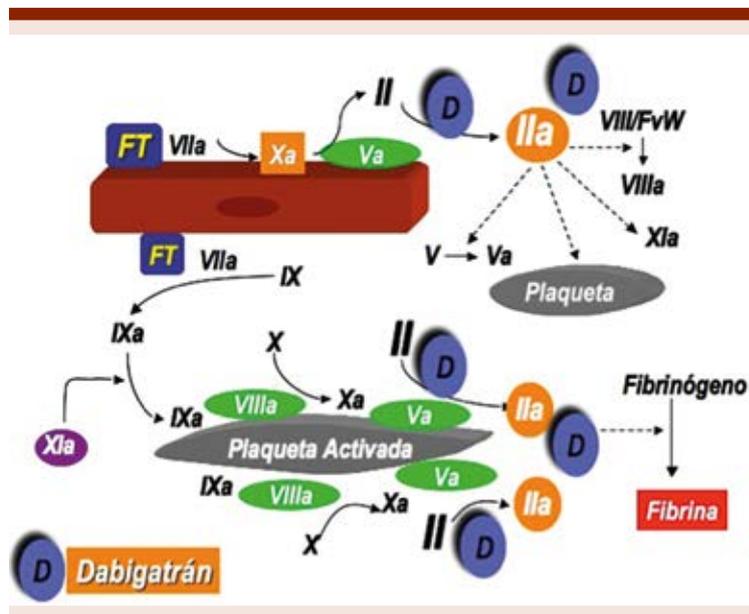


Figura 6. El dabigatran afecta la generación de trombina de forma directa al factor IIa de la coagulación, lo que ocasiona menor formación de trombina.

Tratamiento del evento trombotico agudo

Para el tratamiento inicial de una TVP o un EP, puede prescribirse heparina convencional (no fraccionada) intravenosa, heparinas de bajo peso molecular (HBPM), con igual efectividad y seguridad. En pacientes con TVP o EP, diversos estudios muestran que la heparina no fraccionada (HNF) o convencional puede prescribirse en el tratamiento agudo ya sea por infusión intravenosa o por aplicación subcutánea de heparina cálcica. En pacientes con TVP o EP, si se decide la administración de HNF IV, debe iniciarse mediante un bolo inicial

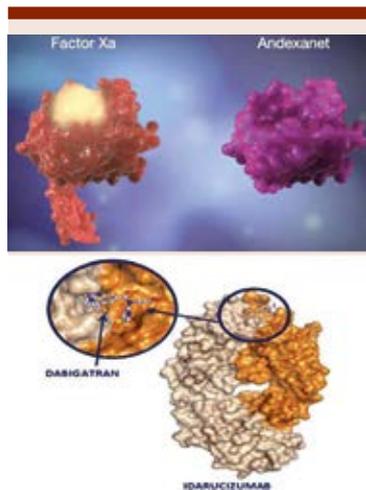


Figura 7. Antídotos del dabigatrán, rivaroxaban y apixaban.

de 80 U/kg o 5,000 U, seguida de una infusión continua IV de 18 U/kg/h o 1,300 UI/h con ajuste de la dosis de acuerdo con el TTPa, el cual debe mantenerse al doble del valor normal (prolongación que corresponde a concentraciones de heparinemia entre 0.3 y 0.7 UI/mL anti Xa).

El tratamiento de la TVP y EP aguda también puede efectuarse con HBPM a las dosis de enoxaparina 1 mg/kg/12 horas o 1.5 mg/kg/día (anti Xa 0.5 a 1 UI/mL) por al menos 5 días, suspendiéndose cuando ya el paciente reciba AVK y el INR esté en rangos terapéuticos (Nivel I).

Dolovich en un metanálisis comparó la administración de HBPM *versus* HNF en el tratamiento de la TVP aguda y demostró que existe disminución en la mortalidad en el grupo de HBPM (RR 0.76 (IC95% 0.59-0.98)). Sin embargo, no hay diferencia en el riesgo de recurrencia entre los dos grupos. (Nivel I)

La administración de cumarínicos se debe iniciar a la brevedad en conjunto con la heparina con el objetivo de que entre los 3 a 5 días de tratamiento el paciente mantenga el INR de 2 a 3. Puede iniciarse war-

farina o acenocumarina, la primera con una dosis diaria de 2.5 a 5 mg y la segunda entre 2 a 4 mg al día. Se recomienda realizar la primera determinación del INR después de la segunda o tercera toma del anticoagulante y continuarlo hasta lograr el INR requerido en rangos terapéuticos (2 a 3).

La duración de la terapia antitrombótica ha sido motivo de múltiples ensayos clínicos con el objetivo de determinar el tiempo óptimo de duración del tratamiento.

Estos estudios comparan los grupos de terapia extendida como no extendida (DURAC, PROLONG) a través del eco doppler y dímeros D, con base en estos resultados se ha estimado el RR de recurrencia. Los pacientes con TVP distal sin factores de riesgo deben ser tratados por 3 meses.

Los pacientes con TVP proximal sin factores de riesgo deben ser tratados por lo menos 3 meses y evaluar el beneficio de continuar la terapia. En los pacientes con TVP y riesgo de recurrencia por factores de riesgo se recomienda la anticoagulación indefinida. Los pacientes con TVP y cáncer deben ser tratados por 3 a 6 meses o continuar la terapia si existe actividad tumoral (Nivel I).

Nuevos anticoagulantes en fase aguda de la trombosis

Rivaroxabán se evaluó como monoterapia para tratamiento de TVP aguda y para continuar tratamiento prolongado sin vigilancia de la coagulación. El estudio EINSTEIN TVP estudio fase III, aleatorio, abierto, de no inferioridad en pacientes con TVP sintomática aguda proximal sin EP. Rivaroxabán se administró como único fármaco comparado con el tratamiento estándar combinado con doble fármaco enoxaparina/AVK. En este estudio rivaroxabán demostró eficacia (TEV recurrente) y seguridad (hemorragia mayor o no mayor clínicamente relevante)

similar al tratamiento estándar. Los resultados de eficacia fueron de 2.1 vs 3% para rivaroxabán *versus* terapia estándar, respectivamente. Rivaroxabán es una alternativa terapéutica a dosis de 15 mg VO dos veces al día por 21 días, seguido de 20 mg una vez al día demostró eficacia y seguridad similar al tratamiento estándar.

Existe aún la incertidumbre de suspender el tratamiento en pacientes que presentan ETV, por tal motivo se realizó en paralelo el estudio EINSTEIN extensión, estudio doble ciego aleatorio, de superioridad que comparó rivaroxabán (20 mg una vez al día VO) con placebo durante 6 meses o doce meses en pacientes que habían completado tratamiento durante seis o doce meses de tratamiento para ETV. Los resultados fueron la reducción del riesgo relativo del 82% en pacientes que continuaron la terapia anticoagulante con rivaroxabán. En pacientes que requieren continuar con tratamiento anticoagulante para profilaxis secundaria de la ETV aguda sintomática, rivaroxabán es una alternativa al tratamiento por VO 20 mg al día sin necesidad de vigilancia de la coagulación, y con buen equilibrio, eficacia y seguridad (Nivel I).

Dabigatrán inhibidor directo de la trombina por vía oral se evaluó como alternativa del tratamiento en pacientes con TEV agudo. Shulman evaluó a Dabigatrán en un estudio fase III, aleatorio, doble ciego, de no inferioridad en pacientes con ETV agudo, quienes iniciaron tratamiento anticoagulante parenteral durante 9 días en promedio (rango 8-11) seguidos de dabigatrán a dosis de 150 mg VO dos veces al día comparado con HBPM/AVK. En este estudio dabigatrán demostró eficacia (TEV recurrente) y seguridad (hemorragia mayor o no mayor clínicamente relevante) similar al tratamiento estándar. Dabigatrán es

una alternativa terapéutica seguido del tratamiento estándar con anticoagulante parenteral en promedio durante 9 días de tratamiento y continuar con dabigatrán a dosis de 150 mg VO dos veces al día, sin necesidad de monitoreo del laboratorio (Figura 8).

Papel en la práctica clínica

El desarrollo clínico de los nuevos anticoagulantes se ha centrado

en la prevención y el tratamiento de la tromboembolia venosa, la prevención del ictus y la embolia de origen cardiaco en pacientes con FA valvular y la prevención secundaria después de un síndrome coronario agudo. Para la profilaxis de la tromboembolia venosa tras cirugía ortopédica, están aprobados el rivaroxabán, el apixabán y el dabigatrán, porque en diversos ensayos se ha demostrado eficacia

y seguridad similares a las de la enoxaparina (Cuadro 3).

BIBLIOGRAFÍA

1. Martínez-Murillo C, Quintana-González S. Farmacología de los antitrombóticos. Gac Méd Méx 2007;143(Supl 1).
2. Hirsh J, Fuster V, Ansell J, Halperin JL. American Heart Association/American College of Cardiology Foundation Guide to Warfarin Therapy. Circulation 2003;107:1692-1711.
3. Madan S, Shah S, Dale P, Partovi S, Parikh SA. Use of novel oral anticoagulant agents in venous thromboembolism. Cardiovasc Diagn Ther 2016;6:570-558.
4. Kearon C, Akl EA, Ornelas J, Blaivas A, et al. Antithrombotic therapy for VTE disease. CHEST Guideline and Expert Panel Report. CHEST 2016;149:315-352.
5. Kubitzka D, Haas S. Novel factor Xa inhibitors for prevention and treatment of thromboembolic diseases. Expert Opin Investig Drugs 2006;15:843-855.
6. Eerenberg ES, Kamphuisen PW, Sijpkens MK, Meijers JC, Buller HR, Levi M. Reversal of rivaroxaban and dabigatrán by prothrombin com-

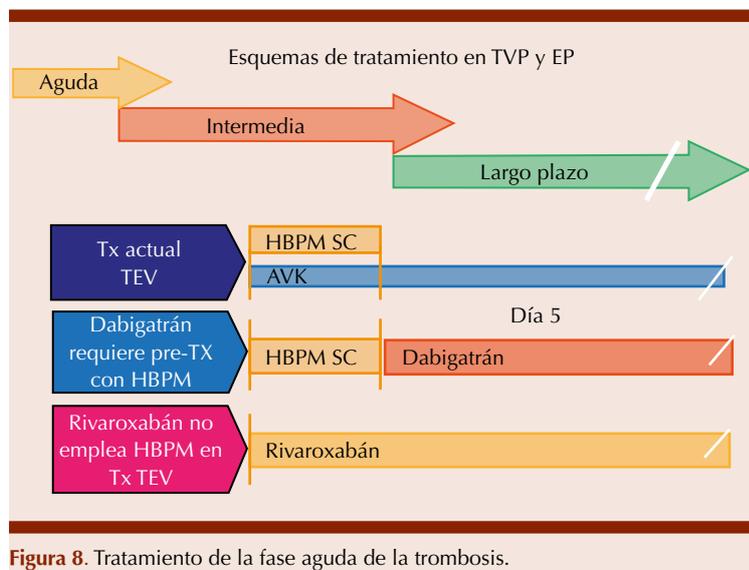


Figura 8. Tratamiento de la fase aguda de la trombosis.

Cuadro 3. Indicaciones de los nuevos anticoagulantes orales aprobadas por la Agencia Europea del Medicamento

	Dabigatrán	Rivaroxabán	Apixabán
Profilaxis de tromboembolia venosa en cirugía ortopédica programada (prótesis de rodilla o cadera)	Dosis de inicio de 110 mg y luego 220 mg c/24 h (75 mg y luego 150 mg si hay insuficiencia renal moderada o edad >75 años o con algunos fármacos)	10 mg/24 h	2.5 mg/12 h
Tratamiento de la trombosis venosa profunda (TVP) y de la embolia pulmonar (EP), y prevención de las recurrencias de la TVP y de la EP en pacientes adultos		15 mg/12 h 3 semanas, luego 20 mg/24 h (15 mg c/24 h si hay insuficiencia renal moderada y riesgo de sangrado superior al de recurrencia)	
Prevención de ictus y embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular	150 mg c/12 h (menores de 80 años); 110 mg c/12 h (mayores de 80 años, pacientes con riesgo hemorrágico, combinaciones con algunos fármacos)	20 mg/24 h (15 mg c/24 h si hay insuficiencia renal moderada)	

- plex concentrate: a randomized, placebo-controlled, crossover study in healthy subjects. *Circulation*. 2011;124:1573-1579.
7. Godier A, Miclot A, Le Bonniec B, Durand M, et al. Evaluation of prothrombin complex concentrate and recombinant activated factor VII to reverse rivaroxaban in a rabbit model. *Anesthesiology* 2012;116:94-102.
 8. Pinto DJ, Orwat MJ, Koch S, Rossi KA, et al. Discovery of 1-(4-methoxyphenyl)-7-oxo-6-(4-(2-oxopiperidin-1-yl)phenyl)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pyrazolo[3,4-c]pyridine-3-carboxamide (apixaban, BMS-562247), a highly potent, selective, efficacious, and orally bioavailable inhibitor of blood coagulation factor Xa. *J Med Chem* 2007;50:5339-5356.
 9. Stangier J, Rathgen K, Stähle H, Gansser D, Roth W. The pharmacokinetics, pharmacodynamics and tolerability of dabigatran etexilate, a new oral direct thrombin inhibitor, in healthy male subjects. *Br J Clin Pharmacol* 2007;64:292-303.
 10. Eriksson BI, Dahl OE, Huo MH, Kurth AA, et al. Oral dabigatran *versus* enoxaparin for thromboprophylaxis after primary total hip arthroplasty (RE-NOVATE II*). A randomised, double-blind, non-inferiority trial. *Thromb Haemost* 2011;105:721-729.
 11. Rajkumar SV, Blood E, Vesole D, Fonseca R, Greipp PR; Eastern Cooperative Oncology Group. Phase III clinical trial of thalidomide plus dexamethasone compared with dexamethasone alone in newly diagnosed multiple myeloma: a clinical trial coordinated by the Eastern Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol* 2006;24:431-436.
 12. Prandoni P, Lensing AW, Piccioli A, Bernardi E, et al. Recurrent venous thromboembolism and bleeding complications during anticoagulant treatment in patients with cancer and venous thrombosis. *Blood* 2002;100:3484-3488.
 13. Lee AY. Anticoagulation in the treatment of established venous thromboembolism in patients with cancer. *J Clin Oncol* 2009;27:4895-4901.
 14. Herishanu Y, Misgav M, Kirgner I, Ben-Tal O, Eldor A, Naparstek E. Enoxaparin can be used safely in patients with severe thrombocytopenia due to intensive chemotherapy regimens. *Leuk Lymphoma* 2004;45:1407-1411.
 15. Friedman RJ, Dahl OE, Rosencher N, Caprini JA, et al. Dabigatran *versus* enoxaparin for prevention of venous thromboembolism after hip or knee arthroplasty: a pooled analysis of three trials. *Thromb Res* 2010;126:175-182.
 16. Eriksson BI, Borris LC, Friedman RJ, Haas S, et al. Rivaroxaban *versus* enoxaparin for thromboprophylaxis after hip arthroplasty. *N Engl J Med* 2008;358:2765-2775.
 17. Kakkar AK, Brenner B, Dah OE, Eriksson BI, Mouret P, Muntz J. Extended duration rivaroxaban *versus* short-term enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after total hip arthroplasty. *Lancet* 2008;372:31-39.
 18. Lassen MR, Ageno W, Borris LC, Lieberman JR, et al. Rivaroxaban *versus* enoxaparin for thromboprophylaxis after total knee arthroplasty. *N Engl J Med* 2008;358:2776-2786.
 19. Lassen MR, Gallus A, Raskob GE, Pineo G, et al. ADVANCE-3 Investigators. Apixaban *versus* enoxaparin for thromboprophylaxis after hip replacement. *N Engl J Med* 2010;363:2487-2498.
 20. Lassen MR, Raskob GE, Gallus A, Pineo G, et al. ADVANCE-2 investigators. Apixaban *versus* enoxaparin for thromboprophylaxis after knee replacement (ADVANCE-2): a randomised double-blind trial. *Lancet* 2010;375:807-815.
 21. Fuster V, Rydén LE, Cannom DS, Crijns HJ, et al, ACCF/AHA/HRS focused updates incorporated into the ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines developed in partnership with the European Society of Cardiology and in collaboration with the European Heart Rhythm Association and the Heart Rhythm Society. *J Am Coll Cardiol* 2011;57:e101-e198.
 22. Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY, Schotten U, et al, European Heart Rhythm Association; European Association for Cardio-Thoracic Surgery. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2010;31:2369-2429.
 23. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, et al for the ROCKET AF Investigators. Rivaroxaban *versus* warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365:883-891.
 24. Connolly SJ, Eikelboom J, Joyner C, Diener HC, et al, for the AVERROES Steering Committee and Investigators. Apixaban in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;364:806-817.
 25. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, Lopes RD, et al, for the ARISTOTLE Committees and Investigators. Apixaban *versus* warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365:981-992.