

Modificaciones hematológicas en pacientes infectados por SARS-CoV-2 (COVID-19) y sus implicaciones pronósticas

Humberto Baldemar Castellanos-Sinco

Servicio de Hematología unidad 111D, Hospital General de México Eduardo Liceaga, Ciudad de México, México.

humbertosinco@hotmail.com

INTRODUCCIÓN

En diciembre de 2019, aparecieron una serie de casos de neumonía atípica de etiología desconocida en la ciudad china de Wuhan, provincia de Hubei. Se documentó un primer ingreso hospitalario por neumonía atípica el día 16 de diciembre de 2019. Para el día 30 de diciembre se reportaron oficialmente los casos de neumonía atípica a la Comisión Nacional de Salud China. Los pacientes infectados presentaban un espectro clínico amplio, desde comportamiento asintomático, hasta el desarrollo de neumonía, con síndrome de dificultad respiratoria aguda, insuficiencia respiratoria aguda e incluso muerte. El día 7 de enero de 2020, el Centro Chino de Control y Prevención de Enfermedades identificó al agente etiológico como un nuevo coronavirus, aislado de la muestra de faringe de un paciente, que fue nombrado por la Organización Mundial de la Salud (OMS) como 2019-nCoV. Para el día 11 de enero se reportó la primera muerte por la enfermedad. Un día más tarde China compartió con el mundo el genoma del 2019-nCoV. El día 11 de febrero la OMS denominó al síndrome causado por el 2019-nCoV como COVID-19 (coronavirus disease-19) y el Comité Internacional de Taxonomía Viral nombró al 2019-nCoV como SARS-CoV-2, dada la similitud en genética del 79% con el SARS-CoV y del 50% con el MERS-CoV.¹⁻⁵

El primer caso fuera de China se documentó el día 13 de enero, en Tailandia. El 20 de enero en la provincia de Guandong, China, se corroboró

la transmisión humano-humano. El día 21 de enero surgió el primer caso en América, en el estado de Washington, Estados Unidos, en un individuo con antecedente de viaje a China. Tres días más tarde el 24 de enero se documentaron los primeros tres casos en Europa (Paris y Burdeos, Francia). Sin embargo; existe información publicada de que en Francia, mucho antes de que oficialmente se reportaran los primeros casos, en un análisis de muestras conservadas en congelación de un enfermo de 42 años, argelino, que radicaba años atrás en ese país, sin antecedentes de viaje reciente y que estuvo ingresado en la unidad de terapia intensiva (UTI) del 27 al 29 de diciembre de 2019 del hospital: Groupe Hospitalier Paris Seine Saint-Denis, AP-HP, Bobigny, Francia; resultó positiva a SARS-CoV-2, lo cual es un antecedente epidemiológico de relevancia.⁶ Para el 30 de enero la OMS declaró la enfermedad como una emergencia de Salud Pública de interés internacional. El día 14 de febrero la enfermedad llegó a África, específicamente a Egipto. El 25 de febrero se identificó el primer caso en Oceanía (Australia).

En México, se reportó el primer caso el día 28 de febrero en un individuo con antecedente de viaje a Europa (Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias). El 13 de marzo la OMS declaró a la enfermedad como pandemia. El día 18 de marzo nuestro país registró el primer deceso. Al momento América se mantiene con el mayor número de casos activos y como centro de la pandemia (julio de 2020) a nivel mundial.^{7,8,9}

ANORMALIDADES HEMATOLÓGICAS

Se han descrito varios factores que pueden contribuir a linfopenia asociada con COVID-19,¹⁰ los linfocitos al expresar el receptor ACE2 en su superficie, el SARS-CoV-2 puede infectar directamente los linfocitos y producir lisis celular o indirectamente bajo estímulos de niveles altos de citocinas proinflamatorias, como IL-6, IL-2,

IL-7, factor estimulante de colonias de granulocitos, proteína inducible por interferón γ , MCP-1, MIP1-a y tumor factor de necrosis (TNF) alfa se promueve la apoptosis de linfocitos B, T y subpoblaciones.

En uno de los primeros estudios epidemiológicos (1099 pacientes) se documentó linfopenia al ingreso en el 83.2% de los enfermos, trombocitopenia en el 36.2% y leucopenia en el 33.7% de los casos.⁴ En este mismo estudio los pacientes que desarrollaron enfermedad severa (definida con base en los criterios de las guías de la Sociedad Americana de Tórax para neumonía comunitaria) mostraron cuentas de linfocitos más bajas que los que no la desarrollaron (promedio de 800 vs 1000 por mm^3) y, de hecho, los que presentaron un punto final primario (ingreso a UTI, asistencia mecánica ventilatoria invasiva o muerte) tuvieron 300 linfocitos menos que los individuos que no lo presentaron (promedio de 700 vs 1000 por mm^3).⁴ En relación con las plaquetas los pacientes que tuvieron enfermedad severa o el punto final primario previamente comentado desarrollaron cuentas menores que los que no presentaron tales alteraciones (promedio de 172,000 vs 137,500 para enfermedad no severa vs severa; promedio de 169,000 vs 156,500 para enfermos sin punto final primario vs enfermos con punto final primario).⁴

En otro estudio de 138 pacientes el promedio de leucocitos totales en pacientes no ingresados a UTI fue de 4300 por mm^3 vs 6600 en pacientes ingresados a UTI ($p=0.003$); en cuanto a los neutrófilos el promedio en los pacientes no UTI fue de 2700 vs 4600 en pacientes UTI ($p<0.001$); en relación con la cuenta de linfocitos el promedio en pacientes no UTI fue de 900 vs 800 en pacientes UTI ($p=0.03$). Si bien en este estudio el promedio de plaquetas de pacientes no UTI fue mayor (165,000) vs UTI (142,000), la diferencia no fue estadísticamente significativa ($p=0.78$). En relación con tiempo de protrombina y tiempo

de tromboplastina parcial activada no se encontraron anomalías predictivas. El dímero D (DD) de pacientes no UTI fue sensiblemente menor (166) vs el de pacientes UTI (414) con ($p<0.001$). En esta misma publicación se hizo una valoración dinámica de algunos parámetros, indicando que durante su hospitalización los que no supervivieron desarrollaron linfopenias más profundas, leucocitosis y neutrofilia de mayor magnitud y concentraciones de DD más elevadas.³

En otra publicación (de 52 pacientes críticos) también se documentó linfopenia en 80% de los enfermos críticos, teniendo como promedio de 620 en no supervivientes vs 740 en supervivientes. En esta misma publicación el tiempo de protrombina en segundos fue de 12.9 en no supervivientes vs 10.9 en supervivientes.¹¹

Otro artículo que incluyó 99 pacientes documentó leucocitosis en el 24% de los casos; neutrofilia en el 38%, linfopenia en 35%, trombocitopenia en el 12% y anemia en el 50% de enfermos. En cuanto a las pruebas de hemostasia el alargamiento de TP, ocurrió en el 30% y el de TTPa en el 16% de los individuos. El DD aumentó en el 36% de los casos.¹²

Hay evidencia publicada en otro trabajo (21 pacientes) de las anomalías de las subpoblaciones de linfocitos T: con disminución de los TCD4⁺, TCD8⁺ y NK, de la misma forma que los linfocitos T totales. Los linfocitos B no mostraron disminuciones en proporción o número, de hecho, proporcionalmente aumentaron en el 75% de los casos.¹³ **Cuadro 1**

En un estudio con 60 pacientes se observó una evolución clínica favorable en 37 (68%) pacientes que tenían un conteo aumentado de linfocitos T CD8⁺ y linfocitos B posterior al tratamiento, en contraste con el resto que mostró una reducción de linfocitos B, linfocitos T CD8⁺ y aumento en

Cuadro 1. Anormalidades hematológicas. Gravedad definida con base en las Guías de la Comisión Nacional de Salud China

Variable	Casos graves	Casos moderados	Valor p
Hemoglobina	13.6	13.9	0.78
Leucocitos	8.3	4.5	0.003
Neutrófilos	6.9	2.7	0.002
Linfocitos	0.7	1.1	0.049
Plaquetas	157,000	175,600	0.88
TP	14.3	13.4	0.15
TTPa	33.7	44	0.002
DD	2.6	0.3	0.029
LT	294	640.5	0.011
LB	184	115.5	0.35
L TCD4+	177.5	381.5	0.018
L TCD8+	89	254	0.035
L TNK	60.5	180.5	0.27

la relación CD4+/CD8+ posterior al tratamiento, lo que se consideró estos últimos predictor de mal pronóstico.¹⁴

Por medio de metanálisis de diferencia de medias ponderada, ya está documentado que la trombocitopenia es factor de incremento de riesgo de enfermedad grave y de mortalidad; por lo que debe servir como indicador clínico de agravamiento de la enfermedad durante la hospitalización. Esta evidencia se obtuvo con base en un metanálisis que incluyó nueve estudios clínicos con 1779 pacientes. En este documento se encontró que la trombocitopenia se asoció con un riesgo cinco veces mayor de padecer formas graves de la enfermedad (OR: 5.1; IC95%, 1.8-14.6).¹⁵

En otro metanálisis que incluyó 12 series de casos con un total de 2282 casos, demostró que existe recuento de linfocitos significativamente menor en pacientes con COVID-19 graves (admisión a UTI, uso de ventilación mecánica

o muerte) con diferencia de medias de $0.31 \times 10^9/L$ en comparación con el grupo no grave IC: -0.42 a $-0.19 \times 10^9/L$, con una OR de 2.17 (IC del 95%: 1.0-4.6). La linfopenia se asocia con un riesgo tres veces mayor de cursar con infección grave por COVID-19.¹⁶

Otro parámetro que también se correlaciona con el pronóstico es el índice plaqueta:linfocito durante el pico máximo de elevación de plaquetas durante el internamiento. La publicación que soporta tal índice derivó del análisis de 30 enfermos con un valor de $p=0.001$ (626 para los enfermos más graves vs 262 para enfermos no graves).¹⁷

En una publicación de características clínicas y de parámetros hematológicos de pacientes que han muerto por SARS-CoV-2 (estudio con 113 pacientes que fallecieron) se documentó que el 50% de los que murieron tenían leucocitosis vs 4% de los que se recuperaron; además, los que murieron tuvieron linfopenia persistente y de mayor magnitud que los recuperados (39% de los decesos tenían < 500 linfocitos por mm^3 vs 5% de los recuperados). El TP se encontró significativamente alargado en los decesos vs los individuos recuperados, a diferencia del TTPa, del que no se encontraron diferencias significativas entre ambos grupos. El DD, al igual que en otros estudios, se encontró en concentraciones mayores (4.6 $\mu g/mL$) en los individuos que murieron vs 0.6 $\mu g/mL$ en los recuperados. De este mismo parámetro el 35% de los decesos tuvieron concentraciones $> 21 \mu g/mL$, en comparación con 2% de los supervivientes. No se encontraron diferencias significativas en las concentraciones de inmunoglobulina A, G, o M. El receptor de interleucina 2, las concentraciones de interleucinas 1 alfa, 6, 8, 10 y el factor de necrosis tumoral alfa (TNF-alfa) fueron mayores en los no supervivientes.¹⁸

En el Hospital General de México Dr. Eduardo Liceaga se tienen datos preliminares de 216

pacientes con afección por SARS-CoV-2, de los que un 22% cursaron con linfopenia severa (< 500 mm³) al ingreso hospitalario, un 56% con concentraciones de dímero D superiores a 1000 ng/mL, 20% de los casos tuvieron trombocitopenia leve en fases tempranas de la enfermedad, el 65% con concentraciones de ferritina mayores a 500 ng/mL, 12.5% con concentraciones de procalcitonina mayores de 5 mg/L. Una mortalidad reportada del 38% del total de hospitalizados.

CONCLUSIONES

En el **Cuadro 2** se presentan las conclusiones de las anomalías hematológicas y hemostáticas encontradas en pacientes con infección por SARS-CoV-2, así como sus principales implicaciones de pronóstico.

Lo anterior indica que la infección por este virus provoca anomalías de gran trascendencia en nuestra especialidad (Hematología), independientemente de la fisiopatología de las alteraciones pulmonares y sistémicas en donde se implica principalmente a la inmunotrombosis.

REFERENCIAS

1. Lu H, Stratton CW, Tang YW, Outbreak of pneumonia of unknown etiology in Wuhan, China: the mystery and miracle. *J Med Virol* 2020. DOI:10.1002/jmv.25678.
2. Chen N, Zhou M, Dong X, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet* 2020. DOI:10.1016/S0140-6736(20)30211-7.
3. Wang D, Hu B, Hu C, et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA* 2020. DOI:10.1001/jama.2020.1585.

Cuadro 2. Conclusiones de anomalías hematológicas y sus implicaciones de pronóstico

Alteraciones encontradas	Anemia	50%
	Leucocitosis	24%
	Leucopenia	34%
	Neutrofilia	38%
	Linfopenia	35-83%
	Trombocitopenia	12-36%
	Disminución de linfocitos T totales Disminución de linfocitos T CD4 ⁺ y T CD8 ⁺ Disminución de linfocitos NK Aumento de linfocitos B	
Correlaciona con gravedad	Linfopenia Plaquetopenia. Metanálisis Índice de plaqueta:linfocito en pico máximo de elevación plaquetaria	OR 5.1 IC95% 1.8-14.6 p=0.001
Asociados con ingresos a UTI	Leucocitosis	p = 0.003
	Neutrofilia	p ≤ 0.001
	Aumento de dímero D	p ≤ 0.001
Asociados a muerte	Linfopenia TP alargado Leucocitosis Dímero D	

4. Guan W, Ni Z, Hu Y, et al. Clinical characteristics of Coronavirus disease 2019 in China. *NEJM* 2020. DOI:10.1056/NEJMoa2002032.
5. Borges do Nascimento IJ, Cacic N, Abdulazeem HM. Novel coronavirus infection (COVID-19) in humans: a scoping review and meta-analysis. *J Clin Med* 2020; 9 :941. DOI:10.3390/jcm9040941.
6. Deslandes A, Berti V, Tandjaoui-Lambote Y, et al. SARS-CoV-2 was already spreading in France in late December 2019. *Int J Antimicrob Agents*. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.106006>
7. Wang C, Horby PW, Hayden FG, et al. A novel coronavirus outbreak of global health concern. *Lancet* 2020; 395: 470-473.
8. Lin Q, Zhao S, Gao D, et al. A conceptual model for the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in Wuhan, China with individual reaction and governmental action. *Int J Infect Dis* 2020; 93: 211-216.
9. Comunicado Técnico Diario COVID-19 México. SSA.
10. Terpos E, et al. Hematological findings and complications of COVID-19 *Am J Hematol* 2020; 95: 834-847. DOI: 10.1002/ajh.25829.
11. Yang X, Yu Y, Shi H, et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *Lancet Respir Med* 2020. DOI:10.1016/S2213-2600(20)30079-5.
12. Chen N, Zhou M, Dong X, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan China: a descriptive study. *Lancet* 2020. DOI:10.1016/S0140-6736(20)30211-7.
13. Chen Gm Wu D, Guo W, et al. Clinical and immunologic features in severe and moderate Coronavirus disease 2019. *J. Clin Invest* 2020. DOI:10.1172/JCI137244.
14. Wang F, Nie J, Wang H, Zhao Q, et al. Characteristics of peripheral lymphocyte subset alteration in COVID-19 pneumonia *J Infect Dis* 2020; 221(11):1762-1769. doi: 10.1093/infdis/jiaa150.
15. Lippi G, Plebani M, Henry BM. Thrombocytopenia is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) infections: a meta-analysis. *Clin Chim Acta* 2020; 506: 145-148. DOI: 10.1016/j.cca.2020.03.022.
16. Zhao Q, Meng M, Kumar R, Wu Y, Huang J, Deng Y, Weng Z, Yang L, Lymphopenia is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) infections: A systemic review and meta-analysis, *Int J Infect Dis* 2020. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.04.086>.
17. Qu R, Ling Y, Zhang Y, et al. Platelet-to-lymphocyte ratio is associated with prognosis in patients with Corona Virus disease-19. *J Med Virol* 2020; 10.1002/jmv.25767. DOI:10.1002/jmv.25767.
18. Chen T, Wu D, Chen H, et al. Clinical characteristics of 113 deceased patients with coronavirus disease 2019: retrospective study. *BMJ* 2020; 368.m1091. DOI:11.1136/bmj.m1091.
19. Tang N, Li D, Wang X, et al. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost* 2020; 18: 844-847. DOI:10.1111/jth.14768C.
20. Han H, Yang L, Liu R, et al. Prominent changes in blood coagulation of patients with SARS-CoV-2 infection. *Clin Chem Lab Med* 2020. DOI: 10.1515/cclm-2020-0188.
21. Yin S, Huang M, Li D, et al. Difference of coagulation features between severe pneumonia induced by SARS-CoV-2 and non-SARS-CoV-2. *J Thromb and Thrombol* 2020. DOI:10.1007/s11239-020-02105-8.
22. Lippi G, Favaloro EJ. *Thromb Haemost* 2020. DOI:10.1055/s-0040-1709650.
23. Wu C, Chen X, Cai Y, et al. Risk factors associated with acute respiratory distress syndrome and death in patients with coronavirus disease 2019 pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med* 2020. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2020.0994>.
24. Deng Y, Liu W, Liu K, et al. Clinical characteristics of fatal and recovered cases of coronavirus disease 2019 (COVID-19) in Wuhan, China: a retrospective study. *Chin Med J (Engl)* 2020; 133 (11): 1261-1267.
25. Zhou F, Yu T, Du R, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet* 2020; 395 (10229): 1054-1062
26. Arentz M, Yim E, Klaff L, et al. Characteristics and outcomes of 21 critically ill patients with COVID-19 in Washington State. *JAMA* 2020; 323 (16): 1612-1614.
27. Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 2020; 395 (10223): 497-506.
28. Wang D, Hu B, Hu C, et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA* 2020; 323 (11): 1061-1069.
29. Lippi G, Plebani M. Procalcitonin in patients with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): a meta-analysis. *Clin Chim Acta* 2020; 506: 145-148.

Alteraciones de la hemostasia y anticoagulación en COVID-19

José A Páramo

Servicio de Hematología. Clínica Universidad de Navarra, Pamplona, España.

japaramo@unav.es

INTRODUCCIÓN

La enfermedad causada por el virus SARS-CoV-2 (COVID-19) ha afectado a más de 180 millones de personas en el mundo y causado más de 4 millones de muertes. Las características más relevantes de esta infección por coronavirus son la viremia, la inflamación, la hipercoagulabilidad y la disfunción orgánica.

La manifestación clínica más frecuente del estado de hipercoagulabilidad es el tromboembolismo venoso (TEV), seguido de ictus, infarto de miocardio y arteriopatía periférica.¹ En estudios de autopsia se ha observado, además, trombosis microvascular en más del 80% de los casos, implicando a la trombosis como causa importante del insuficiencia multiorgánica.^{2,3}

FISIOPATOLOGÍA DE LA INFECCIÓN POR COVID-19

En la patogenia de las complicaciones trombóticas de COVID-19 intervienen los tres elementos de la tríada de Virchow: daño endotelial, alteraciones de la coagulación y anomalías del flujo sanguíneo.

La infección comienza cuando el virus se une a las células epiteliales de las cavidades nasal y oral utilizando el receptor de la enzima convertidora de angiotensina (ACE-2). El virus se propaga a través del árbol respiratorio infectando las células alveolares pulmonares. En los casos graves se produce una respuesta inflamatoria excesiva o tormenta de citocinas con aumento de las concentraciones de TNF, IL-6 y otras citocinas

proinflamatorias.⁴ Como respuesta se produce una coagulopatía debido a la activación de la coagulación por la inflamación (inmunotrombosis), la participación de las trampas extracelulares de neutrófilos (NETs), la activación de plaquetas y monocitos y la acción directa del virus sobre el endotelio, que adquiere un fenotipo protrombótico, orquestando las manifestaciones trombóticas de COVID-19.^{5,6,7} Tras la lesión, las células endoteliales infectadas liberan una variedad de sustancias protrombóticas, incluyendo factor VIII, factor von Willebrand y selectina P que aceleran la hipercoagulabilidad endotelial. Por consiguiente, la infección por SARS-CoV-2 induce un proceso denominado inmunotrombosis en el que diferentes componentes de la inmunidad innata (monocitos y leucocitos) interactúan con las plaquetas y la cascada de la coagulación favoreciendo la trombosis en la micro y macrocirculación.^{6,7}

COMPLICACIONES TROMBÓTICAS RELACIONADAS CON COVID-19

Diversas series han observado una incidencia de TEV de 4.8-46% en pacientes hospitalizados por COVID-19, con las mayores tasas en los ingresados en unidades de cuidados intensivos (UCI). De hecho, estudios con series amplias y metanálisis recientes sugieren que la mortalidad de los pacientes con esta infección se duplica en relación con los pacientes sin TEV.^{8,9}

Con menor frecuencia se observa trombosis en el territorio arterial, situándose en torno al 2.8-3.8%, principalmente ictus e infarto de miocardio.¹

DISTINGUIENDO LA COAGULOPATÍA DE COVID-19

En aproximadamente el 40% de los pacientes se observan alteraciones de la coagulación. La coagulopatía asociada con COVID-19 (CAC) es

moderada al inicio de la enfermedad e importante en pacientes ingresados en UCI. Las pruebas de laboratorio muestran una ligera prolongación del tiempo de protrombina, con concentraciones elevadas de dímero D, factor VIII y factor Willebrand, con trombocitopenia generalmente de carácter leve ($> 100,000/\text{mm}^3$). Las concentraciones elevadas de dímero D son el hallazgo más relevante, ya que sus valores correlacionan con la severidad del cuadro, la progresión a dificultad respiratoria e incluso con la mortalidad, de forma que valores superiores a 6 veces el valor normal se consideran clínicamente relevantes.^{11,12,13}

En resumen, la coagulopatía asociada con COVID-19 se caracteriza por hipercoagulabilidad, disfunción endotelial y tendencia trombótica. Los hallazgos de laboratorio de pacientes con COVID-19 son únicos y permiten distinguir a la coagulopatía asociada con COVID-19 de la coagulación intravascular diseminada (CID) asociada con sepsis y de otras microangiopatías trombóticas (MAT).^{11,12,13} **Cuadro 1**

PRUEBAS VISCOELÁSTICAS EN PACIENTES CON AFECTACIÓN GRAVE POR COVID-19

Las pruebas viscoelásticas permiten una aproximación global para el análisis de la coagulación

analizando tres parámetros: tiempo de coagulación, tiempo de formación del coágulo y firmeza máxima del coágulo. Los estudios en pacientes con COVID-19 muestran una formación normal del coágulo, pero con aumento de la firmeza del mismo, indicando un estado de hipercoagulabilidad.¹⁴

PROFILAXIS Y TERAPIA ANTITROMBÓTICA EN PACIENTES CON COVID-19: ELIGIENDO EL ESQUEMA ÓPTIMO

La mayor parte de las guías clínicas indican que todo paciente hospitalizado con COVID-19 debe recibir trombopprofilaxis estándar, generalmente con heparinas de bajo peso molecular (HBPM), si bien se insiste en la necesidad de que la dosis sea ajustada al peso del paciente.¹⁵⁻¹⁸ Existe, no obstante, controversia sobre la dosis óptima en estos pacientes, ya que estudios con distribución al azar que usan dosis intermedias o terapéuticas de HBPM o heparina no fraccionada han sido, en general, negativos en cuanto a su beneficio en términos de mortalidad, a pesar de la aparente reducción de eventos trombóticos. Ello se ha corroborado en los estudios de multiplataforma, (ATTACC, ACTIV-4a, REMAP-CAP), INSPIRATION y ACTION recientemente publicados.¹⁹⁻²² En pacientes que reciben anticoagulación por

Cuadro 1. Distinguiendo entre coagulopatía asociada con COVID-19, coagulación intravascular diseminada y microangiopatía trombótica

	Coagulopatía asociada con COVID-19	Coagulación intravascular diseminada	Microangiopatía trombótica
TP	↑↑	↑↑	N
TTPA	↑	↑↑	N
Fibrinógeno	↑↑	↓	N
Dímero D	↑↑	↑	N
Recuento plaquetas	↓ o N	↓↓	↓
Esquistocitos	+	+	+++
Factor Willebrand	↑↑	↑	N
ADAMTS-13	N	↓ o N	↓↓
Antitrombina	N	↓	↓ o N

padecer fibrilación auricular o TEV previo se recomienda sustitución por HBPM durante la hospitalización si el paciente no puede recibir medicación oral o administrar anticoagulantes orales de acción directa (ACODs) en preferencia sobre los antagonistas de la vitamina K, siempre considerando la función renal y posibles interacciones farmacológicas. **Figura 1**

En cuanto a la tromboprolifaxis tras el alta hospitalaria también existe controversia, si bien opiniones de expertos y recomendaciones de la Sociedad Internacional de Trombosis y Hemostasia (ISTH) sugieren mantener la tromboprolifaxis 14-30 días tras la hospitalización de manera individualizada, especialmente en poblaciones con alto riesgo trombótico.^{15,16}

Estudio clínicos en curso permitirán definir la dosis y esquema antitrombótico más apropiado de manera individualizada.

LECCIONES APRENDIDAS DE LA COAGULOPATÍA ASOCIADA CON COVID-19

Con el transcurso de los meses hemos ido ampliando nuestro conocimiento sobre la coagulopatía asociada con COVID-19 y sus manifestaciones trombóticas. Así, hoy se establece la inmunotrombosis o tromboinflamación como un proceso patogénico fundamental, la presencia de micro y macrotrombosis como consecuencia del estado de hiperinflamación, el papel del dímero D como marcador pronóstico, la hiperfibrinogenemia, no necesariamente

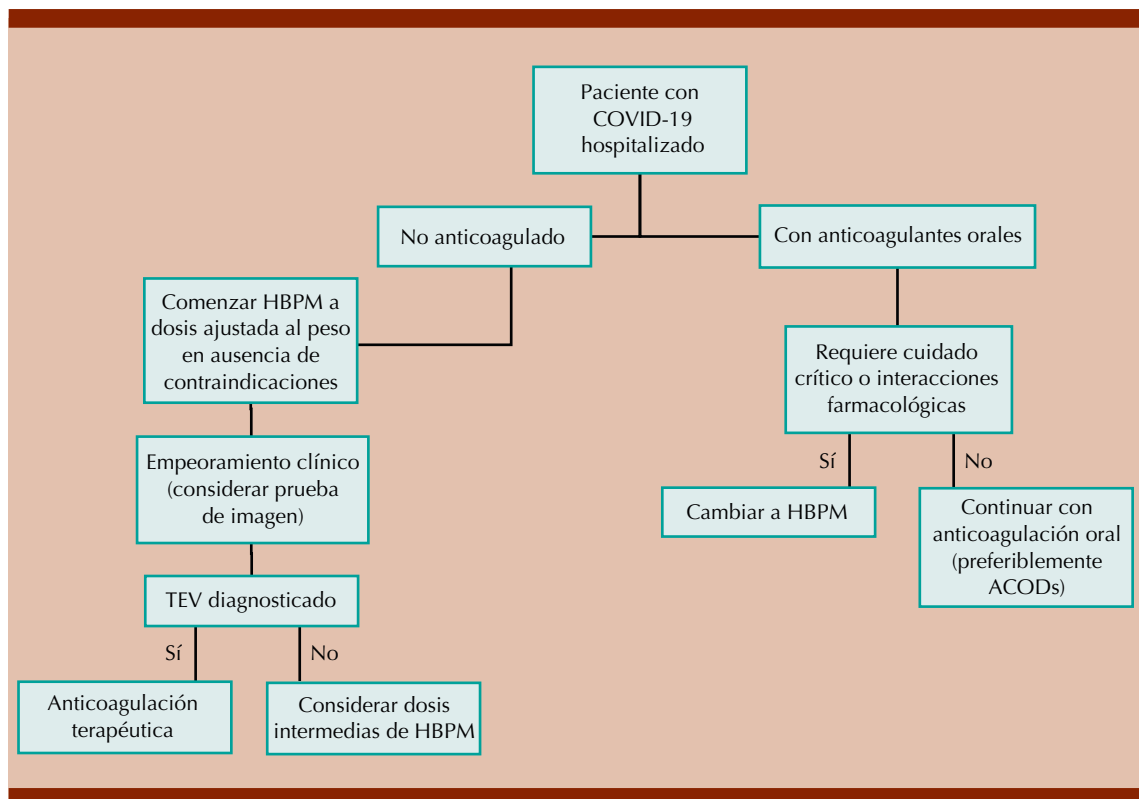


Figura 1. Profilaxis y tratamiento antitrombótico en COVID-19.

asociada con trombosis, ya que, como reactante de fase aguda puede tener efectos protectores en el huésped, el carácter único de la coagulopatía asociada con COVID-19, diferenciado de la CID y la importancia de la tromboprolifaxis en todo paciente hospitalizado.²³

CONCLUSIÓN

En resumen, COVID-19 se asocia con trombosis microvascular especialmente pulmonar y macrovascular, principalmente tromboembolismo venoso, que contribuyen de forma significativa al aumento de la mortalidad. Los pacientes con COVID-19 tienen alteraciones analíticas compatibles con un estado protrombótico, el denominador común es la excesiva respuesta inflamatoria sistémica, con producción de citocinas (tormenta de citocinas) que favorecen la trombosis, un proceso denominado inmunotrombosis, con participación de la coagulación, del sistema inmunitaria y de las células endoteliales, que orquestan la coagulopatía. Además de la generación de trombina, los neutrófilos liberan NETS, con potentes propiedades protrombóticas. La profilaxis antitrombótica estándar está indicada en todo paciente hospitalizado, si bien existe controversia sobre la dosis óptima, habiéndose sugerido que dosis terapéuticas de heparina de bajo peso molecular pueden ser de utilidad en el paciente grave hospitalizado, pero este esquema no reduciría la mortalidad en el paciente crítico. El conocimiento de los mecanismos de la coagulopatía asociada con COVID-19 tendrá importantes implicaciones para el desarrollo de nuevas herramientas diagnósticas y terapéuticas.

REFERENCIAS

- Gupta A, Madhavan MV, Sehgal K, Nair N, Mahajan S, Sehrawat TS, et al. Extrapulmonary manifestations of COVID-19. *Nature Med* 2020; 26: 1017-32.
- Ackermann M, Verleden SE, Kuehnel M, Haverich A, Welte T, Laenger F, et al. Pulmonary vascular endothelitis, thrombosis, and angiogenesis in cCOVID-19. *N Engl J Med* 2020; 383: 120-8.
- Paramo JA. Pulmonary embolism, pulmonary microvascular thrombosis or both in COVID-19? *Clin Appl Thromb Hemost* 2020; 26: 6:1076029620933953. doi: 10.1177/1076029620933953.
- Paramo JA. Respuesta inflamatoria en relación a COVID-19 y otros fenotipos protrombóticos. *Rev Esp Reumatol* 2021. doi: 10.1016/j.reuma.2020.06.004.
- Portier I, Campbell RA, Denorme F. Mechanisms of immunothrombosis in COVID-19. *Curr Opin Hematol* 2021. doi: 10.1097/MOH.0000000000000666.
- Gu SX, Tyagi T, Jain K, Gu VW, LEE SH, Hwa JM, et al. Thrombocytopenia and endotheliopathy: crucial contributors to COVID-19 thromboinflammation. *Nat Rev Cardiol* 2021; 18: 194-209.
- Bonaventura A, Vecchi E A, Dagna L, Martinod K, Dixon DL, Van Tassel BW, Dentali F et al. Endothelial dysfunction and immunothrombosis as key pathogenic mechanisms in COVID-19. *Nature Rev Immunol* 2021; 21: 319-29.
- Kollias A, Kyriakoulis KG, Lagou S, Kontopantelis E, Stergiou GS, Syrigos K. Venous thromboembolism in COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Vasc Med* 2021 26:415-25.
- Violi F, Ceccarelli G, Cangemi R, Cipollone F, D'Ardes D, Oliva A, et al. Arterial and venous thrombosis in coronavirus 2019 disease (Covid-19): relationship with mortality. *Intern Emerg Med* 2021; 4: 1-7.
- Short SAP, Gupta S, Brenner SK, Srivastava A, Shaefi S, Sing H et al. D-dimer and death in critically ill patients with coronavirus disease 2019. *Crit Care Med* 2021; 49: e500-e511.
- Connors JM, Levy JH. COVID-19 and its implications for thrombosis and anticoagulation. *Blood* 2020; 135: 2033-40.
- Levi M, Iba T. COVID-19 coagulopathy: is it disseminated intravascular coagulation? *Int Emerg Med* 2021;16:309-12.
- Iba T, Levy JH, Connors JM, Warkentin TE, Thachil J, Levi M. The unique characteristics of COVID-19 coagulopathy. *Crit Care* 2020; 24: 360. doi: 10.1186/s13054-020-03077-0.
- Boreille M, Hardy M, Douxfils J, Roullet S, Lasue D, Levy JH et al. Viscoelastometric testing to assess hemostasis of COVID-19: a systematic review. *J Clin Med* 2021; 10: 1740.
- Thachill J, Juffermans NP, Ranucci M, Connors JM, Warkentin TE, Ortel TL et al. ISTH subcommittee communication on anticoagulation in COVID-19. *J Thromb Hemost* 2020; 18: 2138-44.
- Cuker A, Tseng EK, Nieuwlaat R, Angchaisuksiri P, Blair C, Dane K, et al. American Society of Hematology 2021 guidelines on the use of anticoagulation for thromboprophylaxis in patients with COVID-19. *Blood Adv* 2021; 5: 872-88.
- Gasecka A, Borovac JA, Guerreiro RA, Giustozzi M, Parker W, Caldeira D, et al. Thrombotic complications in patients with COVID-19: pathophysiological mechanisms, diagnosis and treatment. *Cardiovas Drugs Ther* 2021; 35: 215-29.
- Hadid T, Kafri Z, Al-Katib A. Coagulation and anticoagulation in COVID-19. *Blood Rev* 2021;478. doi: 10.1016/j.blre.2020.100761.

19. The REMAP-CAP, ACTIV-4a and ATTACK Investigators. Therapeutic anticoagulation with heparin in critically ill patients with COVID-19. *N Engl J Med* 2021:doi1056/NEJMoa2103417.
20. The REMAP-CAP, ACTIV-4a and ATTACK Investigators. Therapeutic anticoagulation with heparin in noncritically ill patients with COVID-19. *N Engl J Med* 2021:doi1056/NEJMoa2105911.
21. Sadeghipour P, Talasaz AH, Rashidi F, Shariif-Kashani B, Beigmohammadi MT, Farrokpour M, Sevazar SH; INSPIRATION Investigators. Effect of intermediate-dose vs standard-dose prophylactic anticoagulation on thrombotic events, extracorporeal membrane oxygenation treatment, or mortality among patients with COVID-19 admitted to the intensive care unit: the INSPIRATION clinical trial. *JAMA* 2021; 325: 1620-30.
22. Lopes RD, De Barros PGM, Furtado RHM, Macedo AVS, Bronhara B, Damiani LP, et al. Therapeutic versus prophylactic anticoagulation for patients admitted to hospital with COVID-19 and elevated D-dimer concentration (ACTION): an open-label multicentre, randomised, controlled trial. *Lancet* 2021; 397: 2253-63.
23. Leentjens J, van Haaps TF, Wessels PF, Schutgens REG, Middeldorp S. COVID-19-associated coagulopathy and antithrombotic agents-lessons after a year. *Lancet Hematol* 2021; 8: e524-e533.

Enfermedad mínima residual: un reto en la estandarización

Alfonso Orozco-Collazo, Roberta Demichelis-Gómez

Departamento de Hematología y Oncología, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, Ciudad de México, México.

robertademichelis@gmail.com

INTRODUCCIÓN

La LLA es una neoplasia maligna de las células precursoras hematopoyéticas de linaje linfoide, caracterizada por proliferación de células inmaduras linfoides en médula ósea, sangre periférica y otros órganos.¹

En adultos en países industrializados, representa 11.5-20% de las leucemias del adulto.^{2,3} En Estados Unidos, la mayor incidencia ocurre en personas de origen hispano (2.2-2.9 vs. 1.5-2.0 casos por cada 100,000 personas).⁴ En México y Centro América la LLA en adultos es más prevalente y asociada con mal pronóstico. Aunque no existen registros con base poblacional en México, se estima que la incidencia es cercana a 5 casos por cada 100,000 habitantes.⁵

En los últimos años ha habido avances importantes, en particular en los siguientes aspectos: caracterización de subgrupos moleculares, medición de enfermedad residual mínima (ERM) y nuevas estrategias de tratamiento.

En adultos con LLA, 30-50% van a persistir con ERM positiva con la quimioterapia convencional y esto se asocia con una tasa de recaída a 5 años de 56-100%.^{6,7,8} Por tanto, la estandarización en la medición de ésta es fundamental para la toma de decisiones terapéuticas.

En los últimos 20 años se ha producido cada vez mayor evidencia acerca del valor pronóstico de la ERM. Su positividad después de quimioterapia de inducción intensiva y etapas tempranas de

consolidación ha demostrado ser el predictor de recaída más sensible.

¿CÓMO MEDIR LA ENFERMEDAD RESIDUAL MÍNIMA?

El concepto de ERM se refiere a la detección de niveles subclínicos de leucemia que pueden detectarse con métodos más sensibles en comparación con la citomorfología. Mediante citometría de flujo (CF) pueden determinarse fenotipos aberrantes asociados con leucemia (FAAL) en más del 90% de los casos y alcanza sensibilidad del 0.01% (10^{-4}).⁹⁻¹²

La ERM puede medirse también mediante biología molecular a través de la detección cuantitativa de ciertos transcritos (ej. *BCR-ABL*), rearrreglos del receptor de células T (TCR) o inmunoglobulinas de superficie mediante técnicas de RT-PCR. Con esta técnica puede detectarse la presencia de ERM con sensibilidad de 0.01-0.001% (10^{-4} - 10^{-5}). Recientemente se propuso que la secuenciación genómica masiva (NGS: *Next Generation Sequencing*) puede ser un nuevo método de medición y seguimiento de la ERM.¹⁰

Es fundamental tener algunas consideraciones técnicas. Lo primero es la fuente de las células a analizar. Aunque algunos estudios sugieren que la sangre periférica puede ser igual de útil que la médula ósea (particularmente en LLA de células T), en LLA de células B se prefiere obtener la muestra de médula ósea. Enviar para análisis de ERM los primeros 2-5 mL obtenidos de médula ósea se asocia con mejor sensibilidad.¹³⁻¹⁵

Un ejemplo de un enorme esfuerzo de estandarización es lo realizado por el consorcio de EuroFlow. Utilizando CF con un panel de anticuerpos en 8 colores y con la adquisición de más de 4 millones de células puede obtenerse sensibilidad de 10^{-5} . Esto ha mostrado tener

concordancia con PCR del 98% y ser aplicable en más del 98% de los pacientes.¹⁶

En el **Cuadro 1** se muestran algunas de las características relevantes de los distintos métodos para evaluar la respuesta.¹⁶

¿QUÉ SIGNIFICA LA PERSISTENCIA DE ENFERMEDAD RESIDUAL MÍNIMA?

Diversos grupos han demostrado en los últimos años el impacto pronóstico de la persistencia de ERM en adultos con LLA. De forma contundente, un metanálisis que incluyó información de 2076 pacientes muestra que la persistencia de ERM se asocia con una supervivencia libre de recaída del 64% vs 21% a 10 años en los pacientes con tienen ERM detectable vs indetectable.¹⁷

Es importante tener en cuenta la cinética de la ERM en adultos con LLA de células B que ha sido muy estudiada por el grupo alemán. Sabemos que si se logra una EMR indetectable al final de la inducción, esto representa un grupo de pacientes con muy buen pronóstico. Por otro lado, existe un grupo de pacientes que no lo logra al final de la inducción, pero lo logra después de etapas tempranas de consolidación. Los pacientes que persisten con ERM detectable

en esta etapa (cercana a la semana 16) son los que tienen una probabilidad alta de recaída y en los que debe considerarse tomar decisiones terapéuticas.⁷

¿QUÉ HACER CON LA PERSISTENCIA DE ENFERMEDAD RESIDUAL MÍNIMA?

Ahora que es claro el impacto pronóstico deletéreo de la persistencia de ERM, la pregunta es ¿qué hacer al respecto?

La evidencia está alrededor de tres opciones: llevar al paciente a trasplante de células progenitoras hematopoyéticas (TCPH), modificar el tratamiento o dar inmunoterapia con blinatumomab.

Ya se ha demostrado el beneficio de TCPH en pacientes con ERM persistente.¹⁸ El grupo alemán demostró que en pacientes con ERM positiva a la semana 16, el TCPH se asoció de forma significativa con mayor supervivencia libre de enfermedad (44 vs 11%) y supervivencia global (57 vs 35%) a 5 años.⁷ Sin embargo, también sabemos que la ERM positiva pretrasplante se asocia con alta probabilidad de recaída postrasplante, tanto como 46-75%.^{19,20}

Cuadro 1. Técnicas para análisis de respuesta al tratamiento en LLA

Técnica y criterio	Blastos / 100,00 células nucleadas	Comentarios
Citomorfoloía (remisión completa ≤ 5% blastos)	5000	Criterio clásico de remisión. Poca sensibilidad, no útil para seguimiento de ERM
Cariotipo (20 metafases)	5000	No aplicable en todos los pacientes. Poca sensibilidad, no útil para seguimiento de ERM
Citometría de flujo	1-10	Ventajas: disponible, rápido y cuantitativo. Desventajas: se requiere muestra desde el diagnóstico, requiere una buena celularidad, puede haber cambios en el inmunofenotipo
Reacción en cadena de la polimerasa (PCR)	1	Ventajas: muy sensible y estable. Desventajas: poco accesible y costoso
Secuenciación de nueva generación (NGS)	0.1	Ventajas: Muy sensible Desventajas: falta de estandarización y muy costoso

En cuanto a la modificación del tratamiento, el grupo español publicó recientemente su experiencia en LLA Philadelphia-negativo de riesgo alto por criterios clásicos en los que el esquema de tratamiento se modificaba por ERM. Lo que puede concluirse es que aunque tengan factores clásicos de riesgo alto, si se logra ERM < 0.1% posinducción y < 0.01% posconsolidación pueden no ser llevados a TCPH. Sin embargo, el verdadero beneficio de intensificar y cómo hacerlo no queda claro.²¹

Por último, la inmunoterapia con blinatumomab es el único fármaco que se ha estudiado específicamente con el objetivo de negativizar ERM logrando esto en el 78% de los casos con el primer ciclo con una supervivencia global a 5 años del 43%.⁸ Si es necesario trasplantar posteriormente a los pacientes que logran esta respuesta molecular con blinatumomab o no es controvertido; sin embargo, un subanálisis retrospectivo muestra mayor probabilidad de supervivencia libre de recaída en los pacientes que fueron llevados a trasplante, por lo que el consenso general es que sí.²²

CONCLUSIONES

La medición de ERM a lo largo de la evolución de la enfermedad en adultos con LLA debe ser ya parte del estándar de tratamiento. Una ERM indetectable al final de la inducción permitirá detectar a un subgrupo de pacientes de muy buen pronóstico. Por otro lado, la ERM positiva posterior a etapas tempranas de consolidación representa un grupo de pacientes con mal pronóstico y deben tomarse decisiones terapéuticas. El TCPH es útil para estos pacientes; sin embargo, llevar a trasplante a un paciente con ERM positiva es un predictor de recaída postrasplante, por lo que deben buscarse estrategias para negativizarla antes. La estandarización de las técnicas para medir ERM es fundamental ya que hoy en día es la herramienta diagnóstica más importante para tomar decisiones terapéuticas.

REFERENCIAS

1. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2008: 124-126.
2. Siegel R, Ma J, Zou Z, Jemal A. Cancer statistics, 2014. *CA Cancer J Clin* 2014; 64: 9-29.
3. Jabbour EJ, Faderl S, Kantarjian HM. Adult acute lymphoblastic leukemia. *Mayo Clin Proc* 2005; 80: 1517-27.
4. <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/aly1.html> Acceso 14 junio 2020.
5. Ferlay J, Bray F, Pisani P, et al. *Globocan 2000: Cancer incidence, mortality and prevalence worldwide, version 1.0.* IARC Cancer Base No. 5. Lyon: IARC; 2001.
6. Bruggeman. *Blood* 2006; 107 (3): 1116-23.
7. Gokbuget N, Kneba M, Raff T, et al. Adult patients with acute lymphoblastic leukemia and molecular failure display a poor prognosis and are candidates for stem cell transplantation and targeted therapies. *Blood* 2012; 120 (9): 1868-76.
8. Gökbuget N, Dombret H, Bonifacio M, et al. Blinatumomab for minimal residual disease in adults with B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2018; 131 (14): 1522-1531.
9. Bassan R, Spinelli O. Minimal residual disease monitoring in adult ALL to determine therapy. *Curr Hematol Malig Rep* 2015; 10 (2): 86-95.
10. Brüggemann M, Raff T, Kneba M. Has MRD monitoring superseded other prognostic factors in adult ALL? *Blood* 2012; 120 (23): 4470-81.
11. Ribera JM, Oriol A, Morgades M, et al. Treatment of high-risk Philadelphia chromosome-negative acute lymphoblastic leukemia in adolescents and adults according to early cytologic response and minimal residual disease after consolidation assessed by flow cytometry: final results of the PETHEMA ALL-AR-03 trial. *J Clin Oncol* 2014; 32 (15): 1595-604.
12. Salari F, Shahjehani M, Shahrabi S, et al. Minimal residual disease in acute lymphoblastic leukemia: optimal methods and clinical relevance, pitfalls and recent approaches. *Med Oncol* 2014; 31: 266.
13. Brüggemann M, Raff T, Kneba M. Has MRD monitoring superseded other prognostic factors in adult ALL? *Blood* 2012; 120: 4470-81.
14. van Dongen MJM, Van der Velden VHJ, Brüggemann M, Orfao A. Minimal residual disease diagnostics in acute lymphoblastic leukemia: need for sensitive, fast, and standardized technologies. *Blood* 2015; 125 (26): 3996-09.
15. Coustan-Smith E, Sancho J, Hancock ML et al. Use of peripheral blood instead of bone marrow to monitor residual disease in children with acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2002; 100 (7): 2399-402.

16. Dalle IA, Jabbour E, Short NJ. Evaluation and management of measurable residual disease in acute lymphoblastic leukemia. *Ther Adv Hematol* 2020; 11: 1-13.
17. Berry DA, Zhou S, Hige Y, et al. Association of Minimal Residual Disease With Clinical Outcome in Pediatric and Adult Acute Lymphoblastic Leukemia. *JAMA Oncol* 2017; 3 (7): e170580.
18. Dhédin N, Huynh A, Maury S, et al. Role of allogeneic stem cell transplantation in adult patients with Ph-negative acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2015; 125 (16): 2486-96.
19. Spinelli O, Peruta B, Tosi M, et al. Clearance of minimal residual disease after allogeneic stem cell transplantation and the prediction of the clinical outcome of adult patients with high-risk acute lymphoblastic leukemia. *Haematologica* 2017; 92: 612-18.
20. Bassan R, Spinelli O, Oldani E, et al. Different molecular levels of post-induction minimal residual disease may predict hematopoietic stem cell transplantation outcome in adult Philadelphia-negative acute lymphoblastic leukemia. *Blood Cancer J* 2014; 4: e225.
21. Ribera JM, Morgades M, Ciudad J, et al. Chemotherapy or allogeneic transplantation in high-risk Philadelphia chromosome-negative adult lymphoblastic leukemia. *Blood* 2021; 137 (14): 1879.
22. Gokbuget N, Zugmaier G, Dombret H, et al. Curative outcomes following blinatumomab in adults with minimal residual disease B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia. *Leuk Lymph* 2020; 61 (11): 2665-73.

Manejo del riesgo trombótico en anemias hemolíticas

Gabriel Barragán-Ibáñez

Médico adscrito al servicio de Hematología, Hospital Regional de Alta Especialidad de Oaxaca, Oaxaca, México.

ggbimih@gmail.com

INTRODUCCIÓN

Las anemias hemolíticas autoinmunitarias (AHA) son trastornos raros y heterogéneos caracterizados por hemólisis. La hemólisis es un factor de riesgo bien reconocido de trombosis arterial y venosa, independientemente de la causa subyacente.¹ Ocurren 1-3 casos por 100,000 personas por año de AHA, se caracterizan por la existencia de autoanticuerpos que reaccionan contra los autoantígenos de los eritrocitos y pueden conducir a una variedad de complicaciones potencialmente mortales que incluyen trombosis. La primera evidencia de embolismo pulmonar en pacientes con AHA ocurrió en la década de 1960, donde se demostró un estado de hipercoagulabilidad en estos pacientes. El 10-20% de los pacientes con AHA experimentan un evento trombótico, arterial o venoso, siendo más frecuente éste último.^{1,2} Los factores de riesgo relacionados con trombosis en las anemias hemolíticas son: hemoglobina (Hb) < 8.5 g/dL, concentraciones elevadas de lactato deshidrogenasa (LDH), existencia de una neoplasia maligna no diagnosticada asociada con AHA, anticuerpos antifosfolípidicos (AFL) y haber sido sometidos a esplenectomía, este último es un factor de riesgo importante de trombosis venosa, tanto de forma inmediata, como después de 90 días de la cirugía, con razón de riesgo de 2.66 (IC del 95%: 1.36 a 5.23) y de 3.29 (IC del 95%: 2.10 a 5.16), respectivamente.³

MECANISMOS DE TROMBOSIS

Aunque la tríada de Virchow (anomalías de la pared de los vasos, estasis del flujo sanguíneo

o hipercoagulabilidad) se refiere a la trombosis venosa, los conocimientos actuales también apoyan su aplicación al contexto de trombosis arterial. En la anemia hemolítica, todos los componentes de la tríada de Virchow se desencadenan principalmente debido a mecanismos no inmunitarios. Entre ellos, cabe mencionar la exposición de la fosfatidilserina en la superficie de los eritrocitos, la liberación de hemoglobina libre y hemo de los eritrocitos dañados y la liberación de microvesículas.⁴

Exposición a fosfatidilserina

Los eritrocitos dañados por hemólisis pierden la simetría de su membrana, exponiendo la fosfatidilserina, que normalmente se encuentra en la capa interna de la membrana plasmática. La activación de la cascada de coagulación requiere una superficie protrombótica adecuada para un correcto ensamblaje del complejo protrombinasa. Se acepta que esta superficie la proporciona principalmente la fosfatidilserina cargada negativamente en las membranas plaquetarias activadas.

Liberación de hemoglobina libre y hemo

La hemoglobina extracelular actúa como un fuerte eliminador de óxido nítrico (NO). Normalmente, el NO se libera de la superficie endotelial intacta y actúa como un inhibidor plaquetario endógeno fisiológico. En particular, la arginasa, una de las enzimas liberadas por los eritrocitos, escinde la L-arginina, reduciendo su biodisponibilidad como sustrato necesario para la síntesis de NO.⁵ El hemo desencadena la formación de trampas extracelulares de neutrófilos (NET) y activa las plaquetas para expresar P-selectina y el ligando CD40 inflamatorio (CD40LG), activa macrófagos y células endoteliales. El hemo incrementa el factor tisular (TF) en los macrófagos y estimula la expresión de TF, factor Von Willebrand (VWF) y moléculas

de adhesión (por ejemplo., ICAM, VCAM) en células endoteliales.⁶

Liberación de microvesículas

Se ha informado de la liberación de microvesículas originadas de los eritrocitos. Las microvesículas que expresan fosfatidilserina pueden desencadenar la generación de trombina a través de la activación del factor IX o la unión del factor X y el complejo de protrombina. Un estudio en pacientes con anemia de células falciformes mostró que las concentraciones circulantes de microvesículas derivadas de glóbulos rojos estaban estrechamente correlacionadas con las concentraciones plasmáticas de biomarcadores de generación de trombina como el dímero D y el fragmento de protrombina 1+2, lo que respalda la asociación de las microvesículas de lo eritrocitos y la trombosis.⁷

DIAGNÓSTICO

La manifestación clínica de los pacientes con anemia grave por hemólisis de inicio agudo es similar a la de los pacientes con trombosis venosa profunda y embolia pulmonar (EP) caracterizada por dolor torácico y disnea, debido a isquemia cardíaca o hipertensión pulmonar. Por tanto, debe prestarse especial atención a los signos y síntomas que sugieran tromboembolismo venoso (TEV), para un diagnóstico rápido y un tratamiento adecuado.

TRATAMIENTO

En el TEV acompañado de hemólisis aguda, debe iniciarse de inmediato la terapia anticoagulante, independientemente del grado de anemia. En los pacientes con TVP o EP y sin cáncer, debe iniciarse tratamiento con anticoagulante orales directos, como dabigatrán, rivaroxabán, apixabán o edoxabán, sobre la terapia con antagonistas de la vitamina K (AVK). En pacientes

AHAI con TEV, la terapia anticoagulante debe continuarse durante al menos 3 meses o hasta la recanalización completa. Incluso si se alcanza la recanalización completa, debe considerarse la anticoagulación a largo plazo; para tomar esta decisión, debe realizarse un análisis extenso de los factores de riesgo relacionados de TEV; en particular, hemólisis crónica, administración de esteroides y anomalías de trombofilia (en específico, la existencia de AFL).⁸

¿CUÁNDO LOS PACIENTES DEBEN RECIBIR TROMBOPROFILAXIS?

La profilaxis antitrombótica primaria es un tema desafiante. El tromboembolismo es más común durante la hemólisis aguda con tasa de incidencia de aproximadamente el 20%, especialmente si se asocia con anemia grave (hemoglobina < 8.5g/dL), concentraciones elevadas de lactato deshidrogenasa y esplenectomía previa. De acuerdo con las guías de BJH de 2017 y la Reunión de Consenso Internacional de 2020 sobre AIHA, se recomienda una profilaxis antitrombótica con heparina de bajo peso molecular para pacientes hospitalizados con hemólisis aguda (grado 1 C) y debe considerarse para pacientes ambulatorios con hemólisis aguda asociada con anemia grave (Hb < 8.5 g/dL; grado 2C) y factores de riesgo, como edad mayor de 70 años, cáncer activo, TEV previo, movilidad reducida, trombofilia conocida, traumatismo reciente o cirugía, insuficiencia respiratoria, infección aguda. Aún se desconoce el papel de los anticuerpos antifosfolipídicos como factores de riesgo.^{9,10} Se ha observado que la heparina no fraccionada elimina las histonas de las fibras de cromatina que construyen la columna vertebral de los NET y esto conduce a su desestabilización.¹¹ Otros estudios han evidenciado que la administración de aspirina previene la formación de NET mediante la reducción de la fosforilación de la subunidad p65 de NF-κB.¹²

En los pacientes con hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN) con TEV debe considerarse la profilaxis antitrombótica primaria en áreas geográficas en las que no se dispone de eculizumab; mientras que no está indicada para pacientes con HPN sin TEV previa, que inician tratamiento con eculizumab. La reducción del 85% del riesgo relativo de episodios trombóticos en pacientes tratados con eculizumab nos impulsa a evitar la profilaxis antitrombótica en estos pacientes en ausencia de otros factores de riesgo de trombosis.¹³

La esplenectomía es un factor de riesgo independiente de trombosis en pacientes con hemólisis autoinmunitaria. Alrededor del 2% de los pacientes sometidos a esplenectomía por diferentes causas padecen un TEV dentro de los 90 días posteriores al procedimiento, con mayor riesgo en pacientes con hemólisis autoinmunitaria. Debemos sospechar una trombosis de la vena esplénica tras una esplenectomía ante cualquier signo o síntoma, como dolor abdominal, fiebre o íleo. Se recomienda iniciar profilaxis antitrombótica posoperatoria con heparina de bajo peso molecular, salvo que esté contraindicado (grado 1C, guías de la BJH de 2017), y continuarla durante al menos 30 días después de la esplenectomía. Está indicado administrar profilaxis con anticoagulantes a largo plazo o aspirina a dosis bajas, especialmente en pacientes con TEV previo o factores de riesgo cardiovascular, asociado con ACF.

Embarazo y hemólisis

El embarazo, debido a los cambios fisiológicos procoagulantes en el sistema hemostático, es una situación de alto riesgo de TEV *per se*. En el caso de hemólisis autoinmunitaria, puede considerarse la profilaxis antitrombótica. Aunque no hay evidencia disponible de cómo manejar a las mujeres embarazadas con hemólisis autoinmunitaria, las guías de la

BJH de 2017 sugieren considerar la profilaxis prenatal y posnatal a las 6 semanas si coexisten otros factores de riesgo (grado 1C) En cuanto a la HPN, debe prescribirse profilaxis antitrombótica con HBPM en el embarazo y puerperio en ausencia de contraindicaciones. La Declaración de Consenso de 2019 de la Red Canadiense de HPN sugiere la administración de eculizumab en el embarazo con seguimiento estrecho, especialmente después del primer trimestre, ya que más del 50% de las pacientes requieren aumento de la dosis, frecuencia (o ambas) de eculizumab hasta el parto. En la era anterior al eculizumab, la mortalidad materna era de alrededor del 8 al 21%, principalmente debido al TEV, con mortalidad fetal del 4 al 9%, mientras que en otro estudio sobre la administración de eculizumab durante el embarazo no se informaron muertes maternas y se reportó una mortalidad fetal del 4%.^{10,13}

CONCLUSIONES

El tromboembolismo venoso es una potencial complicación en pacientes con diagnóstico de anemia hemolítica, requiere un diagnóstico rápido y un tratamiento oportuno; aunque aún falta más evidencia científica en cuanto a la profilaxis adecuada de estos pacientes.

REFERENCIAS

1. Ruggeri M, Rodeghiero F. Thrombotic risk in patients with immune haemolytic anaemia. *Br. J Haematol* 2015; 172: 144-146.
2. Capecchi M, Ciavarella A, Artoni A, et al. Thrombotic complications in patients with immune-mediated hemolysis. *J Clin Med* 2021; 10 (8): 1764.
3. Ho G, Brunson A, Keegan THM, Wun T. Splenectomy and the incidence of venous thromboembolism and sepsis in patients with autoimmune hemolytic anemia. *Blood Cells Mol Dis* 2020; 81: 102388.
4. Zöller B, Li X, Sundquist J, Sundquist K. Autoimmune diseases and venous thromboembolism: a review of the literature. *Am J Cardiovasc Dis* 2012; 2 (3): 171-183.
5. Helms CC, Marvel M, Zhao W, Stahle M, Vest R, Kato GJ, Lee JS, Christ G, Gladwin MT, Hantgan RR, Kim-Shapiro DB.

- Mechanisms of hemolysis-associated platelet activation. *J Thromb Haemost* 2013; 11 (12): 2148-54.
6. Kimball AS, Obi AT, Diaz JA, Henke PK. The emerging role of NETs in venous thrombosis and immunothrombosis. *Front Immunol* 2016; 7: 236.
 7. van Beers EJ, Schaap MC, Berckmans RJ, Nieuwland R, Sturk A, van Doormaal FF, Meijers JC, Biemond BJ; CURAMA study group. Circulating erythrocyte-derived microparticles are associated with coagulation activation in sickle cell disease. *Haematologica* 2009; 94 (11): 1513-9.
 8. Kearon C, Akl EA, Ornelas J, Blaivas A, Jimenez D, Bounameaux H, Huisman M, King CS, Morris TA, Sood N, et al. Antithrombotic therapy for VTE disease: CHEST guideline and expert panel report. *Chest* 2016; 149: 315-352.
 9. Jäger U, Barcellini W, Broome CM, Gertz MA, Hill A, Hill QA, Jilma B, Kuter DJ, Michel M, Montillo M, et al. Diagnosis and treatment of autoimmune hemolytic anemia in adults: Recommendations from the First International Consensus Meeting. *Blood Rev* 2020; 41: 100648.
 10. Hill QA, Stamps R, Massey E, Grainger JD, Provan D, Hill A. The diagnosis and management of primary autoimmune haemolytic anaemia. *Br J Haematol* 2016; 176: 395-411.
 11. Fuchs TA, Brill A, Duerschmied D, Schatzberg D, Monestier M, Myers DD Jr, Wroblewski SK, Wakefield TW, Hartwig JH, Wagner DD. Extracellular DNA traps promote thrombosis. *Proc Natl Acad Sci USA* 2010; 107 (36): 15880-5.
 12. Lapponi MJ, Carestia A, Landoni VI, Rivadeneyra L, Etulain J, Negrotto S, Pozner RG, Schattner M. Regulation of neutrophil extracellular trap formation by anti-inflammatory drugs. *J Pharmacol Exp Ther* 2013; 345 (3): 430-7.
 13. Patriquin CJ, Kiss T, Caplan S, Chin-Yee I, Grewal K, Grossman J, Larratt L, Marceau D, Nevill T, Sutherland DR, Wells RA, Leber B. How we treat paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: A consensus statement of the Canadian PNH Network and review of the national registry. *Eur J Haematol* 2019; 102 (1):36-52.

Cócteles terapéuticos para la anemia aplásica

Efreen Horacio Montaña-Figueroa

Médico adscrito al servicio de Hematología, Hospital General de México
Dr. Eduardo Liceaga, Ciudad de México.

herrefreen@hotmail.com

INTRODUCCIÓN

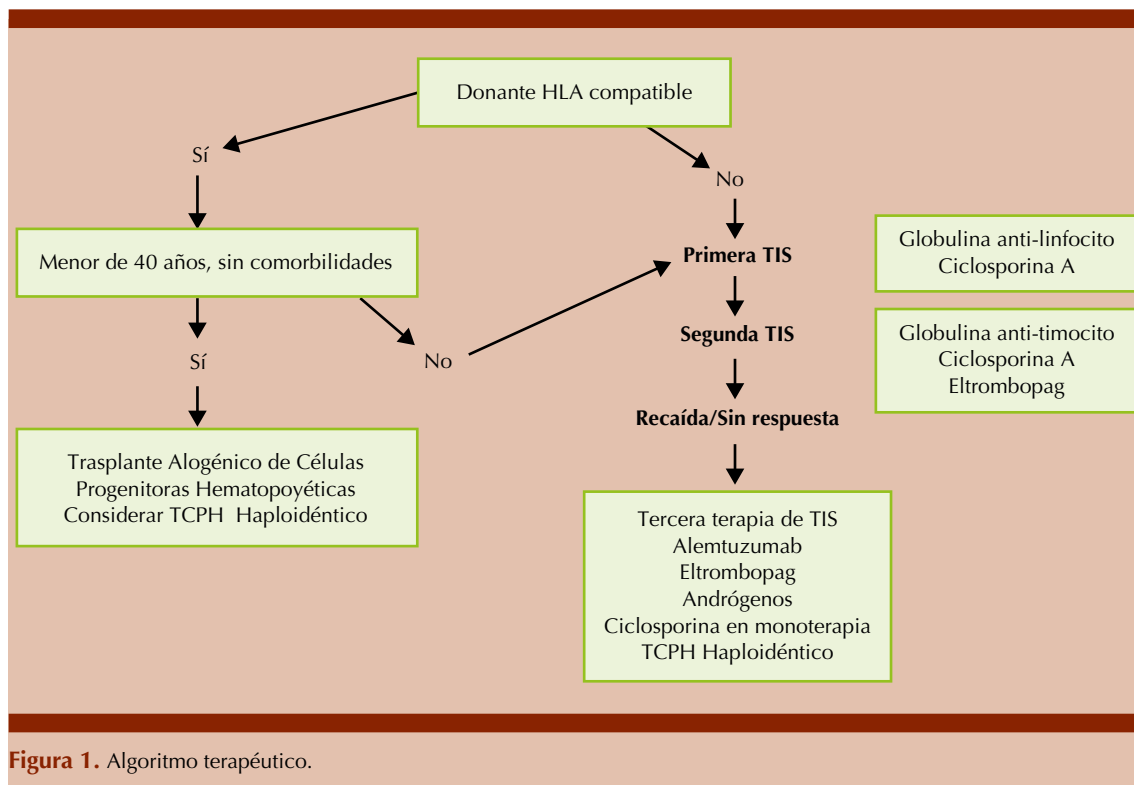
La anemia aplásica adquirida se manifiesta tras la activación y expansión oligoclonal de células T que directamente atacan a la célula progenitora hematopoyética (CPH), hasta la fecha no se identifica el agente causante para el inicio de la auto-reactivación inmunitaria que bien podría ser de carácter infeccioso o daño genético directo por agente externo. Clínicamente el paciente manifiesta citopenias que, de acuerdo con la severidad de la enfermedad, pueden ser profundas incrementando el riesgo de hemorragias e infecciones graves e incluso fatales, por ello, los pacientes con anemia aplásica muy severa deben iniciar tratamiento a la brevedad.¹ Sabemos que antes de establecer el diagnóstico deben excluirse otras causas de pancitopenia, como infección activa, ingesta de medicamentos, deficiencias nutricionales e incluso enfermedades reumatológicas. La biopsia de hueso descarta otras causas de pancitopenia como infiltración tumoral, fibrosis o incluso datos de displasia, además de dar la pauta para establecer el grado de severidad con base en el porcentaje de celularidad, en conjunto con la cuenta inicial de plaquetas, neutrófilos y reticulocitos.²

TRATAMIENTO ACTUAL

El único tratamiento curativo contra la anemia aplásica es el TCPH, procedimiento que debe realizarse lo más pronto posible después del diagnóstico, recomendado antes de que el paciente reciba transfusiones múltiples, esto para garantizar el éxito. El retraso en realizar el

TCPH, la sobrecarga de hierro y reservar para una segunda o tercera línea de tratamiento aumentan la probabilidad de fracaso o que ocurra enfermedad injerto contra hospedero severa. Cuando el TCPH no está disponible la TIS con globulina antitimocito (ATG) ciclosporina A o alemtuzumab es la alternativa siguiente.³ Los riesgos de recaída o un escape de hematopoyesis clonal hacia hemoglobinuria paroxística nocturna, mielodisplasia o leucemia aguda siguen siendo la principal preocupación con esta terapia, principalmente cuando se aplica TIS en más de una ocasión.⁴ En Europa la adición de agentes trombomiméticos, como eltrombopag, a la terapia inmunosupresora está autorizada para pacientes que fallan a una TIS o después de una recaída, mientras que en Estados Unidos está indicada en pacientes en primera línea junto a los inmunosupresores. Este cóctel ATG más eltrombopag conlleva un porcentaje de respuestas completas y parciales del 88% a seis meses y del 40% a dos años de seguimiento y representa para muchos pacientes una terapia puente al TCPH.⁵ Otros inmunosupresores, como ciclofosfamida, no están actualmente recomendados. La **Figura 1** muestra el algoritmo terapéutico recomendado para pacientes con anemia aplásica.⁶

La combinación de ATG, ya sea de origen equino o de conejo, en combinación con ciclosporina A es el cóctel terapéutico recomendado. Cuando se opta por inmunosupresión moderada en pacientes con comorbilidades o intolerancia a globulinas, la TIS en combinación con eltrombopag es una recomendación actual. Las concentraciones séricas adecuadas del fármaco inmunosupresor son decisivas para lograr la eficacia, por ello no debe obviarse realizar cuantificación de concentraciones séricas, especialmente los primeros seis meses desde el inicio.⁷ En caso de evolución clonal, en especial hacia HPN, debe iniciarse con eculizumab o ravulizumab.⁴



TERAPIA DE SOPORTE

Disminuir la frecuencia de hospitalización para transfusión y solo prescribir a los pacientes con hemoglobina menor de 7.0 g/dL y cuenta de plaquetas menor a 10,000. Si el paciente clínicamente amerita transfusión debe hacerse de forma ambulatoria y, en caso posible, en domicilio.

En relación con los factores estimulantes de granulocitos, debe valorarse cada caso individualmente, suelen recomendarse para prevenir infecciones bacterianas sobreagregadas.⁸

La administración de andrógenos sigue vigente y es especialmente útil en casos leves o moderados, pueden combinarse con ciclosporina. El danazol es una opción ideal, si no se consigue, puede administrarse otro andrógeno, como mesterolona. De hecho, en los últimos años la

recomendación de danazol en combinación incluso con TIS ha aumentado.⁹

CONCLUSIONES

Los pacientes con anemia aplásica muy grave o severa deben encaminarse tempranamente al TCPH. En otros casos menos graves la administración de ciclosporina en combinación con eltrombopag es ideal, en casos selectos puede administrarse danazol o mesterolona si eltrombopag no está al alcance del paciente.

REFERENCIAS

1. Brodsky RA, Jones RJ. Aplastic anaemia. Lancet 2005; 365: 1647-1656.
2. Young NS. Aplastic anemia. N Engl J Med 2018; 379: 1643-1656.
3. Bacigalupo A. How I treat acquired aplastic anemia. Blood 2017; 129: 1428-1436.

4. Ogawa S. Clonal hematopoiesis in acquired aplastic anemia. *Blood* 2016; 128: 337-348.
5. Townsley DM, Scheinberg P, Winkler T, et al. Eltrombopag added to standard immunosuppression for aplastic anemia. *N Engl J Med* 2017; 376: 1540-1550.
6. Filomena Pierri & Carlo Dufour (2019): Management of aplastic anemia after failure of frontline immunosuppression, *Expert Review of Hematology* 2019; 1080: 1-12.
7. Escendi M, Lengline E, Bout C, et al. Use of eltrombopag in aplastic anemia in Europe. *Ann Hematol* 2019; 277.
8. Marsh JC, Ganser A, Stadler M. Hematopoietic growth factors in the treatment of acquired bone marrow failure states. *Sem Hematol* 2007; 44 (3): 138-147.
9. Khurana H, Malhotra P, Sachdeva MU, Varma N, Bose P, Yanamandra U, Prakash G. Danazol increases T regulatory cells in patients with aplastic anemia. *Hematology* 2018; 23 (8): 496-500.

Agentes trombotropoéticos en anemia aplásica ¿son una terapia efectiva?

Carlos Roberto Hernández-Pérez

Clínica de Síndromes de Falla Medular, Hospital de Especialidades Dr. Bernardo Sepúlveda Gutiérrez, Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS, Ciudad de México

drcarlosdz@hotmail.com

INTRODUCCIÓN

La anemia aplásica adquirida es un síndrome de insuficiencia medular con baja predisposición a desarrollar síndrome mielodisplásico o leucemia aguda. Se caracteriza por la disminución en las células tallo hematopoyéticas o células madre (CTH) y por incremento en factores de crecimiento, como la eritropoyetina (EPO), factor estimulante de colonias de granulocitos (FEC-G) y trombotropoetina (TPO).

La TPO es una citocina del tipo glucoproteico, sintetizada principalmente en el hígado, ejerciendo su efecto por la unión al receptor c-Mpl, siendo la reguladora dominante de la producción plaquetaria al estimular al megacariocito; sin embargo, todas las CTH expresan este mismo receptor y al agregarles TPO se induce su proliferación y supervivencia. Se demostró que en los pacientes con anemia aplásica administrar dosis altas de agentes estimulantes del receptor de la TPO (AR-TPO) producía reducción de las citopenias.¹

Los AR-TPO se unen y modifican la conformación del receptor c-Mpl, activando la vía JAK2/STAT5, mecanismo por el que ejercen sus principales efectos terapéuticos. Eltrombopag, romiplostim, avatrombopag y lusutrombopag son los fármacos de esta clase con aplicación clínica, siendo de importancia en anemia aplásica los dos primeros. Eltrombopag es una molécula no peptídica que se une sin competir con la TPO al dominio transmembrana del receptor c-Mpl, con vida media de 21-32 horas. Romiplostim es un

peptidocuerpo (dos péptidos diméricos insertados en la terminal carboxi de cada cadena pesada de una inmunoglobulina G), que se une de manera competitiva con la TPO al dominio extracitoplasmático del receptor c-Mpl, teniendo vida media de 120-140 horas, con mayor potencia farmacológica que eltrombopag.²

ESTUDIOS CLÍNICOS EN ANEMIA APLÁSICA CON LOS AR-TPO

Cuando no es posible realizar trasplante, el tratamiento de la anemia aplásica debe considerar dos aspectos clave: 1) la terapia inmunosupresora e inmunorreguladora; 2) el rescate y estimulación de las CTH.

Las estrategias para mejorar la terapia inmunosupresora (principalmente intensificándola) no lo lograron. En cuanto a los fármacos activos sobre las CTH, ni la EPO ni el FEC-G demostraron eficacia, los AR-TPO son los que han incrementado las respuestas.

La mayor evidencia clínica es con eltrombopag, un AR-TPO que explica sus beneficios en anemia aplásica por los siguientes mecanismos: 1) evita el daño inmunitario sobre la CTH, además de tener un efecto estimulante; 2) promueve inmunotolerancia dentro de un ambiente citotóxico; 3) quelación del hierro.¹

AR-TPO EN PRIMERA LINEA

Al presente, hay estudios clínicos con pacientes con anemia aplásica para administrar eltrombopag o romiplostim en primera línea; sin embargo, ya contamos con información de suficiente calidad científica (estudios fase 2 y 3) que nos permite evaluar sus efectos.³⁻⁷ **Cuadro 1**

En el estudio clínico que fundamentó la adición de eltrombopag a la terapia inmunosupresora

Cuadro 1. Estudios clínicos en pacientes con anemia aplásica con AR-TPO en primera línea

AR-TPO en primera línea	Esquema de tratamiento	Resultados
Townsley DM, et al. (2017) (2020) n = 175 Edad = 32 años (3-82)	AA grave GAT + CsA + ELTROMBOPAG (150 mg/día) Cohorte-1 = día 14-6 meses Cohorte-2 = día 14-3 meses Cohorte-3 = día 1-6 meses	RC-6 meses: C-1 = 33% C-2 = 26% C-3 = 58% RG= 94% Recaída-2 años = 42% Evolución clonal = 6% SG-2 años = 97%
Fan X, et al. (2020) n = 19 Edad = 32 años (10-69)	Anemia aplásica moderada Eltrombopag 50-300 mg/día/4 meses Dosis de 300 mg = 76%	RH 3-4 meses = 44% RH bilineal = 62% Recaída al suspender tx = 78% Evolución clonal = 0%
Peffault de Latour R, et al. (2020) n = 197 Edad = 55 años	Anemia aplásica grave (65%) y muy grave (35%) Brazo-A: GAT + CsA Brazo-B: GAT + CsA + eltrombopag (150 mg/día +14 hasta 3-6 meses)	RC-3 meses: B-A= 10% B-B= 22% RG-6 meses: B-A= 50% B-B= 76% Evolución clonal global: B-A= 1% B-B= 3% SG-2 años: B-A= 83% B-B= 86%
Montaño-Figueroa E, et al. (2021) n = 54 Edad = 55 años (40-67)	Anemia aplásica grave CsA + eltrombopag (150 mg/día/6 meses)	RG-6 meses = 46% RC-6 meses = 4% Muerte = 15%

CsA: ciclosporina A; GAT: globulina anti-timocito de caballo; RC: respuesta completa por hemoglobina ≥ 10 g/dL, neutrófilos $\geq 1000/\mu\text{L}$, plaquetas ≥ 100 mil/ μL ; RG: respuesta global que incluye RC y respuesta parcial; RH: respuesta hematológica en hemoglobina o plaquetas según IWG-2006; SG: supervivencia global.

estándar en pacientes con anemia aplásica grave en primera línea, se administró globulina anti-timocito (GAT) de caballo, ciclosporina (CsA, 6 mg/kg/día/6 meses) y eltrombopag (150 mg/día/6 meses), reportando respuestas completas del 58% en comparación con las históricas con GAT + CsA del 10-20%, mientras que las respuestas globales (parcial + RC) fueron del 94% en comparación con las históricas del 66%. La independencia transfusional comenzó durante el primer mes de tratamiento, mientras que la mayor parte de las respuestas globales sucedieron en el mes 3 del tratamiento. Al notar que aumentaron las recaídas al reducir o suspender la CsA, se recomendó que los pacientes que lo-

graban respuesta hematológica en los primeros 6 meses, continuaran con ciclosporina (2 mg/kg/día) hasta completar dos años de tratamiento.³

La evolución clonal es motivo de preocupación en estos pacientes, que consiste en la aparición de alteraciones citogenéticas o la franca evolución a síndrome mielodisplásico o leucemia mieloide aguda. Las alteraciones en el cromosoma 7 son las de mayor importancia clínica en anemia aplásica, ya que reducen la supervivencia a una mediana de 13 meses. En este sentido, en el último reporte del estudio anterior donde se incrementó el número de pacientes analizados de 92 a 175, la evolución clonal fue del 14%

(en una quinta parte de los casos las alteraciones desaparecieron con el tiempo), siendo de alto riesgo el 6% (alteraciones en el cromosoma 7 o cariotipo complejo).⁴

No se han identificado mutaciones somáticas en genes relacionados con neoplasias mieloides que tengan relación con la respuesta al tratamiento o con la evolución clonal.

En el reporte preliminar de la combinación de CsA con eltrombopag, la respuesta global fue del 46%, superando la histórica con ciclosporina en monoterapia del 20%, por lo que en pacientes no aptos para recibir GAT puede ser una opción a considerar.⁷

En pacientes pediátricos la adición de eltrombopag a la terapia de primera línea muestra datos preliminares ambiguos, por lo que debemos esperar los resultados de los estudios en curso; sin embargo, es posible que los niños mayores de 12 años de edad mejoren sus respuestas con este fármaco.

Los eventos adversos relevantes fueron, sobre todo, alteraciones en las pruebas de funcionamiento hepático en el 18% (hiperbilirrubinemia y elevación en TGP/ALT), exantema maculopapular en el 2% (ameritaron glucocorticoides) y náusea, sobre todo con dosis altas (> 150 mg/día).

AR-TPO EN SEGUNDA LINEA Y EN CASOS RESISTENTES

Analizando los ensayos clínicos fase 2, en los que se administraron AR-TPO a pacientes con anemia aplásica resistentes, en recaída o intolerantes a la terapia inmunosupresora, se identifican los siguientes datos de importancia:⁸⁻¹² **Cuadro 2**

1. Eltrombopag tiene una mediana de tiempo para iniciar la respuesta de 3 meses,

logrando inclusive respuesta trilineal después de un año de tratamiento. La evolución clonal ocurrió en 14-19% (alteraciones generalmente transitorias); sin embargo, con alteraciones en el cromosoma 7 en el 8% (la mayoría eran no respondedores, sucediendo en los primeros 6 meses de tratamiento y rara vez después de los 12 meses).

2. Con romiplostim las mejores respuestas ocurren con la dosis de 10 µg/kg/semanal, con un tiempo para lograr la respuesta plaquetaria de 27-41 días. Después de un año de tratamiento, no ocurrió evolución clonal, posiblemente por las características de los pacientes incluidos (mayor tiempo desde el diagnóstico, 134 meses, en comparación con los estudios con eltrombopag, 26 meses, lo que sugiere estabilidad clonal en los tratados con romiplostim).
3. Los eventos adversos fueron aceptables, los más frecuentes con ambos AR-TPO fueron: infecciones respiratorias (nasofaringitis) y mialgias; de manera específica con eltrombopag ocurrió hiperbilirrubinemia y transaminasemia transitoria, mientras que con romiplostim fatiga y cefalea.

APLICACIONES CLÍNICAS DE LOS AR-TPO EN ANEMIA APLÁSICA

Por todo lo anterior, los AR-TPO son una terapia efectiva en el tratamiento de la anemia aplásica.

Hasta 2021, eltrombopag es el único fármaco trombopoyético autorizado por la FDA y la EMA en el tratamiento de pacientes con anemia aplásica grave.

Para la FDA, está indicado en pacientes a partir de dos años de edad, tanto en primera línea en

Cuadro 2. Estudios clínicos efectuados en pacientes con anemia aplásica en recaída o resistentes con AR-TPO

AR-TPO en segunda línea	Esquema de tratamiento	Resultados
Desmond R, et al. (2014) n = 43 Edad = 44 años (17-77)	Anemia aplásica grave Resistente a GAT + CsA (77%) o en recaída (23%) Eltrombopag 50-150 mg/día, continuo	MH-3 meses = 40% MH con suspensión de tx = 36% (por 13 meses) Respuesta trilineal = 16% Evolución clonal = 12% (-7)
Winkler T, et al. (2017) n = 39	Anemia aplásica grave Resistente Eltrombopag 150 mg/día/6 meses Extensión a 12 meses	MH-6 meses = 49% MH con suspensión de tx = 56% Evolución clonal = 8% (alt 7) Muerte = 5%
Tomiyama Y, et al. (2018) n= 31 Edad = 46 años (20-78)	Anemia aplásica Resistente a GAT o CsA = 97% Romiplostim 10 µg/kg/semana, continuo	MH-6 meses = 84% Respuesta trilineal = 26% Evolución clonal = 3% (-7)
Lee JW, et al. (2019) n = 35 Edad = 47 años	Anemia aplásica moderada (46%), grave y muy grave(54%) Resistente a GAT + CsA Romiplostim 1-20 µg/kg/semana, continuo Dosis 20 µg/kg/semana = 77%	RP-9 semanas = 29% RP con suspensión de tx = 11% Respuesta trilineal = 14% Evolución clonal = 0% Muerte = 3%
Yamazaki H, et al. (2019) n = 21 Edad = 53 años (19-79) Japoneses = 100%	Anemia aplásica moderada (71%), grave (29%) Resistente a CsA, GAT o andrógenos = 81% Eltrombopag 25-100 mg/día/6 meses Extensión por 30 meses Dosis 100 mg/día = 90%	MH-6 meses = 48% Respuesta trilineal = 19% Evolución clonal = 0% (cr 7) Muerte = 0%

CsA: ciclosporina A; GAT: globulina anti-timocito; MH: mejoría hematológica según criterios IWG-2006; RP: respuesta plaquetaria.

combinación con la terapia inmunosupresora (dosis de 2.5 mg/kg/día o 150 mg/día, por 6 meses), como en casos resistentes (50 mg/día, en dosis incrementadas hasta 150 mg/día, con el objetivo de una cifra plaquetaria ≥ 50 mil/ μ L).¹³

Y, según la EMA, está indicado en pacientes a partir de 18 años de edad, resistentes y no aptos a trasplante, sin alteraciones en el cromosoma 7 (dosis de 50 mg/día, con incremento hasta 150 mg/día, según la cifra plaquetaria ≥ 50 mil/ μ L).¹⁴

Ni romiplostim, ni avatrombopag, ni lusutrombopag están autorizados por la FDA o la EMA en el tratamiento de la anemia aplásica.

ASPECTOS PRÁCTICOS AL PRESCRIBIR ELTROMBOPAG

- Se recomienda administrar eltrombopag con el estómago vacío para optimizar su absorción, sobre todo si el paciente consume antiácidos, suplementos minerales o productos lácteos. Por lo que debe administrarse 2 horas antes o 4 horas después de haberlos consumido.
- En pacientes de origen asiático (este y sureste), la dosis de eltrombopag debe reducirse un 50% debido a diferencias farmacocinéticas en esta población.
- En primera línea la dosis es de 150 mg/día durante 6 meses. Idealmente, en com-

binación con la terapia inmunosupresora elegida.

- d. En segunda línea la dosis es de 50 mg/día, con incremento progresivo de la dosis cada dos semanas, hasta 150 mg/día durante al menos 6 meses. De lograr alguna respuesta, continuar el tratamiento con una expectativa de administración de 12 a 18 meses antes de decidir suspensión electiva.
- e. Realizar estudio citogenético en la médula ósea tres a seis meses después de iniciado, debiendo modificar el tratamiento en caso de identificar alteraciones en el cromosoma 7.

REFERENCIAS

1. Drexler B, Passweg J. Current evidence and the emerging role of eltrombopag in severe aplastic anemia. *Ther Adv Hematol* 2021; 12: 2040620721998126.
2. Brierley CK, Steensma DP. Thrombopoiesis-stimulating agents and myelodysplastic syndromes. *Br J Haematol* 2015; 169 (3): 309-323.
3. Townsley DM, Scheinberg P, Winkler T, et al. Eltrombopag Added to Standard Immunosuppression for Aplastic Anemia. *N Engl J Med* 2017; 376 (16): 1540-1550.
4. Patel B, Groarke E, Lotter J, et al. Relapse and clonal evolution in severe aplastic anemia patients treated with immunosuppression and eltrombopag. *EHA library* 2020; 295013: S193 (abstr).
5. Fan X, Desmond R, Winkler T, et al. Eltrombopag for patients with moderate aplastic anemia or uni-lineage cytopenias. *Blood Adv* 2020; 4 (8): 1700-1710.
6. Peffault de Latour R, Marsh J, Iacobelli S, et al. Results of the EBMT SAAWP phase III prospective randomized multicenter RACE study of horse ATG and ciclosporin with or without eltrombopag in naïve SAA patients. The 46th Annual Meeting of the European Society for Blood and Marrow Transplantation: Physicians Award Winners (O001-O009). *Bone Marrow Transplant* 2020; 55(Suppl 1): 12-21.
7. Montañó-Figueroa E, Vallejo C, Finelli C, et al. An interventional, phase 2, single-arm study to assess the efficacy and safety of eltrombopag combined with cyclosporine as first-line therapy in adults with severe acquired aplastic anemia (SOAR). *EHA Library* 2021; 324580; S172 (abstr).
8. Desmond R, Townsley DM, Dumitriu B, et al. Eltrombopag restores trilineage hematopoiesis in refractory severe aplastic anemia that can be sustained on discontinuation of drug. *Blood*. 2014; 123 (12): 1818-25.
9. Winkler T, Cooper JN, Townsley DM, et al. Eltrombopag for refractory severe aplastic anemia: dosing regimens, long-term follow-up, clonal evolution and somatic mutation profiling. *Blood*. 2017; 130 (suppl 1): 777 (abstr).
10. Tomiyama Y, Jang JH, Miyazaki K, et al. Efficacy and safety of romiplostim in patients with acquired aplastic anemia ineligible or refractory to immunosuppressive therapy: interim analysis of phase 2/3 clinical trial. *Blood* 2018; 132 (suppl 1): 1306 (abstr).
11. Lee JW, Lee SE, Jung CW, et al. Romiplostim in patients with refractory aplastic anaemia previously treated with immunosuppressive therapy: a dose-finding and long-term treatment phase 2 trial. *Lancet Haematol* 2019; 6 (11): e562-e572.
12. Yamazaki H, Ohta K, Iida H, et al. Hematologic recovery induced by eltrombopag in Japanese patients with aplastic anemia refractory or intolerant to immunosuppressive therapy. *Int J Hematol* 2019; 110 (2): 187-196.
13. U.S. Food and drug administration. 22 de septiembre de 2021. Highlights of prescribing information. Promacta, eltrombopag. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2021/207027s014lbl.pdf.
14. European medicines agency. 22 de septiembre de 2021. Revolade, eltrombopag. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/revolade>.

El renacimiento del trasplante alogénico en anemia aplásica grave

Gerardo A De la Rosa-Flores, Alexia Sánchez Arteaga-Carretero, Andrés Gómez-De León

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

dr.gomezdeleon@gmail.com

INTRODUCCIÓN

La anemia aplásica grave (AA) es una enfermedad hematológica poco frecuente pero muy grave, caracterizada por pancitopenia y panhipoplasia. La anemia aplásica es de mayor incidencia en México que en otros países y se ha relacionado con numerosas causas, aunque se considera una enfermedad autoinmunitaria principalmente mediada por linfocitos T.¹ El tratamiento más eficaz en los casos graves es el trasplante de médula ósea. Históricamente, para las personas sin un donante relacionado HLA idéntico, la terapia inmunosupresora se consideraba una alternativa de tratamiento preferible al uso de donantes alternativos. Los medicamentos más eficaces son la globulina antitimocito (GAT) y la ciclosporina A con o sin eltrombopag.² Sin embargo, el éxito de la terapia inmunosupresora depende del acceso a medicamentos de alto costo, así como de su disponibilidad en el mercado, la vigilancia terapéutica, la adherencia y el tratamiento de soporte. Consecuentemente, la mayoría de las personas que atendemos en nuestra Institución nunca han sido expuestas a GAT y muchos han recibido únicamente ciclosporina, anabólicos e inclusive eltrombopag en diversas combinaciones. Por otra parte, cerca del 40% de las personas que recibe terapia inmunosupresora incluyendo eltrombopag pueden fallar al tratamiento o tener una recaída de la enfermedad después de haber obtenido una respuesta y experimentar evolución clonal, con transformación a mielodisplasia o leucemia mieloblástica.²

TRASPLANTE HLA IDÉNTICO RELACIONADO

A inicios del decenio de 1970 se reportó el primer trasplante de médula ósea realizado con éxito para el tratamiento de un paciente con anemia aplásica, obtenido de un donante relacionado HLA idéntico.³ En los años siguientes múltiples pacientes recibieron un trasplante de células progenitoras hematopoyéticas (TCPH); sin embargo, a pesar de que la mayoría mostraba una recuperación inicial, una gran proporción rechazaba el injerto posteriormente (36% en la serie de Storb y colaboradores).⁴ En ese momento la supervivencia a largo plazo de las personas sometidas a trasplante era de 45-61%.⁵ Los principales obstáculos para los desenlaces favorables eran la alta tasa de rechazo y la mortalidad asociada con enfermedad de injerto contra huésped (EICH).

En años ulteriores, datos de estudios preclínicos y observaciones de estudios retrospectivos sugirieron que el riesgo de rechazo podría disminuirse si los pacientes aptos a recibir trasplante se transfundían con productos sanguíneos leucorreducidos, por lo que, cada vez con mayor frecuencia, se adoptó esta práctica transfusional en los pacientes cuyo diagnóstico los convirtiese en un potencial candidato a TCPH.^{6,7} Asimismo, con la intención de disminuir el riesgo de rechazo, algunos autores adoptaron regímenes de acondicionamiento con mayor efecto inmunoablativo, prescribiendo dosis altas de ciclofosfamida y GAT, con lo que se observaron tasas de rechazo menores al 4%.⁸

Debido a los progresos que han ocurrido en el territorio del trasplante, incluyendo la disminución en la tasa de rechazo y EICH aguda y crónica, así como la optimización del cuidado de soporte de los pacientes, actualmente la supervivencia a largo plazo se ha reportado superior al 90% en diversas series.⁹ En consecuencia, el trasplante alogénico es el estándar de tratamiento de pri-

mera línea para las personas menores a 50 años con un donante idéntico. Los regímenes de acondicionamiento más prescritos son ciclofosfamida 200 mg/kg más GAT de conejo 7.5 mg/kg en pacientes jóvenes, o alternativamente, dosis menores de ciclofosfamida pero en combinación con fludarabina y GAT administrada particularmente en sujetos con riesgo de cardiotoxicidad; en esta plataforma la profilaxis para EICH estándar sigue siendo ciclosporina y metotrexato, la duración mínima de la inmunosupresión recomendada es de 12 meses.¹⁰

¿MÉDULA ÓSEA O SANGRE PERIFÉRICA MOVILIZADA?

Los protocolos iniciales de trasplante alogénico en anemia aplásica se llevaron a cabo con médula ósea (MO) como fuente celular. Con el advenimiento y uso cada vez más constante de los TCPH de sangre periférica (SP) movilizada con G-CSF surgió la pregunta si, en el caso de anemia aplásica, los trasplantes de sangre periférica reemplazarían a los de médula ósea, con el supuesto teórico de que esto se asociaría con menor tasa de rechazo. En 2007, Schrezenieier y su grupo publicaron los resultados de un estudio retrospectivo de datos del EBMT/CIBMTR, en el que incluyeron 692 pacientes con anemia aplásica que recibieron trasplante, ya sea de MO o de sangre periférica movilizada. En este estudio se observó que la tasa de rechazo no era diferente entre ambos grupos (falla primaria 9 vs 9% y falla secundaria 6 vs 7%, respectivamente), además, los pacientes trasplantados de MO tuvieron mayor supervivencia a largo plazo.¹¹ Otro estudio del CIBMTR, publicado en 2011 por Chu y colaboradores, demostró que los pacientes trasplantados de sangre periférica tenían mayores tasas de EICH aguda y crónica, así como menor supervivencia a 3 años, en comparación con los que se trasplantaron de médula ósea.¹² El estudio más grande, también retrospectivo, fue el publicado por Bacigalupo y colaboradores en 2012,

en el que se incluyeron 1886 pacientes. En éste se documentó que los pacientes trasplantados de médula ósea tenían menores tasas de EICHa grados II-IV (11 vs 17%), EICHa grados III-IV (4 vs 7%), EICHc (11 vs 22%), EICHc extenso (4 vs 8%) y mayor supervivencia a largo plazo tanto en menores de 20 años (90 vs 76%) como en mayores de 20 años (74 vs 64%). La proporción de pacientes con falla primaria y secundaria no fue diferente en ambos grupos.¹³

Recordando que estas observaciones se realizaron en personas trasplantadas en centros académicos de países de altos ingresos con altos volúmenes de pacientes en Estados Unidos y Europa, pagar el precio de la SP puede considerarse apropiado en diversos contextos que son frecuentes en países de medianos y bajos ingresos como México 1) cuando no exista la capacidad de obtener MO o suficiente capacitación para obtener un injerto de buena calidad, 2) cuando exista alguna contraindicación absoluta para la donación de MO, pero no de SP, 3) ante la exposición de cuidados de soporte de inferior calidad con el objetivo de obtener una recuperación mieloide más rápida y disminuir el riesgo de mortalidad relacionada con trasplante a corto plazo. En nuestro contexto latinoamericano, una experiencia en 298 pacientes con anemia aplásica (204 de SP y 94 de médula ósea) observó un retraso de 8 días en la recuperación mieloide y 12 días en la recuperación plaquetaria para quienes recibieron MO. En contraste, se observó mayor probabilidad de EICH agudo grados III/IV (11.6 vs 2.6%) y EICH crónico (59 vs 37%) en quienes recibieron SP. Las personas que recibieron acondicionamiento sin GAT experimentaron mayor probabilidad de falla y menor probabilidad de supervivencia a 5 años (80 vs 65%).¹⁴ Algunos autores han sugerido que la administración de ciclofosfamida postraplante puede reducir el riesgo de EICH crónico a cifras aceptables al recibir un injerto de SP inclusive sin GAT.¹⁵

DONANTES NO RELACIONADOS Y CÉLULAS DE CORDÓN UMBILICAL

En las últimas décadas han mejorado los resultados de los trasplantes de donantes no relacionados (DNR) para pacientes con anemia aplásica, en parte se ha atribuido al diseño de regímenes de acondicionamiento con menor toxicidad, preservando su papel inmunosupresivo; esto se ha logrado agregando fludarabina y dosis bajas de radiación corporal total con la intención de disminuir las dosis altas de ciclofosfamida. Anderlini y colaboradores probaron este concepto en su estudio multicéntrico fase I/II publicado en 2016, en el que el acondicionamiento utilizado fue GAT de conejo (dosis total 9 mg/kg), ciclofosfamida (dosis total 50 mg/kg), fludarabina (dosis total 150 mg/m²) y 2 Gy ICT. En este trabajo se observó una tasa de EICH aguda del 23%, EICH crónica del 22% y supervivencia a un año del 97%.¹⁶ Un análisis de datos del EBMT publicado en 2015 que comparó los resultados obtenidos con DNR vs relacionados, mostró mayor incidencia de EICH aguda (25 vs 13%) y crónica (26 vs 14%) en el primer grupo. Las diferencias en supervivencia a largo plazo favorecieron a los trasplantes de donador relacionado (HR 1.43); sin embargo, no fueron estadísticamente significativas en el análisis multivariado.⁹ Con estos resultados prometedores, el uso de DNR en primera línea la han utilizado algunos grupos de manera exitosa en pacientes jóvenes menores de 30 años, con supervivencia libre de enfermedad de injerto contra huésped y recaída cercana al 90%.¹⁷ La disponibilidad de DNR es una limitante importante para realizar estos trasplantes en nuestro país, derivado de la falta de registros locales grandes, en combinación con una minoría de donantes en registros internacionales en Estados Unidos y Europa.¹⁸ Otras dificultades son el alto precio de los injertos, que pueden llegar a duplicar o triplicar los costos del procedimiento. Recientemente, la asociación sin fines de lucro Be the Match ha establecido funciones en nuestro país con

el objetivo de facilitar el acceso a los pacientes a DNR reclutando donantes mexicanos, ofreciendo becas y apoyo para realizar estudios de HLA y búsquedas de donantes internacionales gratuitas.¹⁹

Las células de sangre de cordón umbilical son otra fuente de progenitores hematopoyéticos que se ha utilizado sobre todo en pacientes pediátricos con anemia aplásica sin un DNR y se ha relacionado con menor probabilidad de EICH incluso sin el uso de GAT en el acondicionamiento.²⁰ Sin embargo, su aplicabilidad es menor, requiriendo habitualmente dos unidades para trasplantar un adulto. Además, se relacionan con mayor tiempo de recuperación y requieren tratamiento de soporte de alta calidad. En consecuencia, se ha descrito mayor riesgo de mortalidad no relacionada con la recaída, con supervivencias a largo plazo que varían entre 64 y 85% en países de altos ingresos de acuerdo con la serie consultada.^{20,21,22} En nuestro contexto, aunque hemos realizado algunos trasplantes de este tipo, son aún más complicados que los DNR y han sido desplazados por los donantes haploidénticos.²³ Algunos grupos han investigado sobre la combinación de esta fuente celular que se ha combinado con células CD34 seleccionadas de un familiar haploidéntico con resultados mixtos.²⁴

TRASPLANTE HAPLOIDÉNTICO

El advenimiento del trasplante haploidéntico ha eliminado prácticamente la necesidad de un DNR para la mayoría de las personas con enfermedades malignas con desenlaces comparables y actualmente se ha extendido al campo de la anemia aplásica. El grupo de Baltimore publicó en 2017 los resultados de 13 personas de varios grupos de edad que recibieron un trasplante haploidéntico, no se incluyeron pacientes con anticuerpos anti-HLA específicos para el donador. Los pacientes fueron acondicionados con GAT de conejo, fludarabina, dosis bajas de

ciclofosfamida (29 mg/kg) y dosis bajas de ICT (2 Gy). Las dosis altas de ciclofosfamida (50 mg/kg por día) se administraron en los días +3 y +4 como profilaxis de EICH. No hubo casos de falla primaria o secundaria. La incidencia de EICH aguda y crónica fue del 12%. No se observaron casos de EICH aguda grado IV ni de EICH crónico extenso. En una mediana de seguimiento de 21 meses, todos los pacientes estaban vivos logrando suspender la inmunosupresión en todos los casos después de un año, con excepción de dos pacientes que manifestaron EICH crónico.²⁵ Una actualización de este grupo en 37 pacientes incluidos 17 que no habían recibido tratamiento previamente reportó una mediana al tiempo de recuperación de neutrófilos de 17 días (15-88), el 11% experimentó falla primaria, ninguna en pacientes que habían recibido 4 Gy en lugar de 2 Gy. La supervivencia global fue del 94% a dos años, con incidencia acumulada de EICH agudo del 11% a 100 días y EICH crónico a 2 años del 8%, con resultados similares a su cohorte de pacientes que recibieron trasplantes de donantes HLA idénticos.²⁶ Estos resultados atractivos se han replicado en otros centros fuera de Estados Unidos,^{27,28} incluso en Latinoamérica, específicamente en Brasil donde se han trasplantado 87 pacientes de todas las edades reportando falla primaria del 15%, EICH agudo grados II-IV 14%, EICH crónico 8%, supervivencia global a dos años del 79%, con menor supervivencia libre de evento en personas con anticuerpos antidonador específicos (HR 3.92).²⁹ El trasplante haploidéntico aún no se han comparado con la terapia inmunosupresora en un ensayo clínico y es poco probable que ocurra en el futuro próximo, por lo que en primera línea se considera controvertido. Sin embargo, menos controvertido cuando la alternativa es una terapia inmunosupresora incompleta que no incluye GAT de caballo, fármaco que no está disponible en México y muchos países de la región.

Por otro lado, el protocolo de Beijing es otra estrategia para realizar trasplante haploidéntico

que se ha llevado a cabo en personas con anemia aplásica exitosamente. Este protocolo es distinto al de Johns Hopkins e incluye busulfán, ciclofosfamida, GAT de conejo (10 mg/kg), además de médula ósea estimulada con filgrastim y sangre periférica combinadas, la profilaxis de EICH con metotrexato, ciclosporina y ácido micofenólico sin ciclofosamida. La serie más grande se publicó en 2016 e incluyó 101 pacientes. No se documentaron casos de falla primaria. La incidencia acumulada de EICH aguda grado II-IV fue del 33%, EICH aguda grado III-IV del 8% y EICH crónica del 22%. La supervivencia estimada a 3 años fue del 89%. En este estudio no se hizo alusión a la existencia de anticuerpos anti-HLA en los receptores.³⁰

Los recientes resultados prometedores de los trasplantes haploidénticos han cuestionado la idea tradicional de que esta estrategia debe reservarse para pacientes que no cuentan con un donador HLA idéntico relacionado o DNR y que han fallado a la terapia de inmunosupresión. Por otro lado, la administración de ciclofosfamida postrasplante en personas que reciben un injerto idéntico se ha explorado en otros contextos. Casi todas las personas tienen acceso a un donante haploidéntico, lo que lo convierte en un trasplante que puede efectuarse en un intervalo de tiempo menor y a un costo más accesible que el que implica encontrar y procurar células hematopoyéticas de un donante no relacionado. Notablemente, en la Unidad Médica de Alta Especialidad núm. 25 en Monterrey se han usado donantes haploidénticos de sangre periférica con GAT y ciclofosfamida 100 mg/kg antes (-3, -2) y después de la infusión (+3 y +4) en combinación con tacrolimus y ácido micofenólico. Reportan una supervivencia del 83% en 12 pacientes, con dos fallas primarias, sin EICH.³¹ En nuestro centro uno de los principales retos observados en este tipo de trasplantes en pacientes con anemia aplásica ha sido la alta proporción de casos de falla primaria, que es del 36% (datos no publicados). Frecuentemente nos enfrentamos

a personas que han recibido decenas, y a veces cientos de transfusiones, habiendo recibido hemocomponentes donados por sus familiares de primer grado, con sobrecarga de hierro y dependencia transfusional posterior a varios intentos fallidos de inmunosupresión. En el subgrupo de pacientes con anticuerpos anti-HLA específicos contra donador en títulos superiores a 5000 MFI (medidos por inmunoensayo de fase sólida) el 66% han presentado falla primaria. Esto a pesar de recurrir a diversas estrategias farmacológicas de desensibilización, que tienen el propósito de disminuir la síntesis de tales anticuerpos. Algunos de los medicamentos prescritos con esta intención han sido rituximab, bortezomib y alemtuzumab, entre otros. En consecuencia, la referencia temprana de las personas sin acceso a terapia inmunosupresora a trasplante es de máxima importancia.

CONCLUSIONES

Todos los pacientes con anemia aplásica con un donante idéntico que no tengan comorbilidades o una clase funcional que lo impida deben recibir un trasplante alogénico. De igual manera, las personas que no tengan acceso a terapia inmunosupresora estándar (GAT y ciclosporina) deben proceder a un trasplante de un donante alternativo. Si no existe acceso inmediato a la procuración de un DNR, deben trasplantarse en primera línea con un donador haploidéntico, con la intención de disminuir la cantidad de transfusiones y, por tanto, la sensibilización y producción de anticuerpos anti-HLA donador-específicos, cuya presencia aumenta significativamente el riesgo de rechazo y por consiguiente se asocian con peor supervivencia.

REFERENCIAS

1. Young NS. Current concepts in the pathophysiology and treatment of aplastic anemia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2013; 2013: 76-81.
2. Patel BA, Groarke EM, Lotter J, Shalhoub RN, Gutierrez-Rodriguez F, Rios OJ, et al. Long-term outcomes in severe aplastic anemia patients treated with immunosuppression and eltrombopag: a phase 2 study. *Blood* 2021.
3. Thomas ED, Storb R, Fefer A, Slichter SJ, Bryant JI, Buckner CD, et al. Aplastic anaemia treated by marrow transplantation. *Lancet* 1972; 1 (7745): 284-9.
4. Storb R, Thomas ED, Weiden PL, Buckner CD, Clift RA, Fefer A, et al. Aplastic anemia treated by allogeneic bone marrow transplantation: a report on 49 new cases from Seattle. *Blood* 1976; 48 (6): 817-41.
5. Storb R, Prentice RL, Thomas ED. Treatment of aplastic anemia by marrow transplantation from HLA identical siblings. Prognostic factors associated with graft versus host disease and survival. *J Clin Invest* 1977; 59 (4): 625-32.
6. Storb R, Floersheim GL, Weiden PL, Graham TC, Kolb HJ, Lerner KG, et al. Effect of prior blood transfusions on marrow grafts: abrogation of sensitization by procarbazine and antithymocyte serum. *J Immunol* 1974; 112 (4): 1508-16.
7. Bean MA, Storb R, Graham T, Raff R, Sale GE, Schuening F, et al. Prevention of transfusion-induced sensitization to minor histocompatibility antigens on DLA-identical canine marrow grafts by gamma irradiation of marrow donor blood. *Transplantation* 1991; 52 (6): 956-60.
8. Storb R, Etzioni R, Anasetti C, Appelbaum FR, Buckner CD, Bensinger W, et al. Cyclophosphamide combined with antithymocyte globulin in preparation for allogeneic marrow transplants in patients with aplastic anemia. *Blood* 1994; 84 (3): 941-9.
9. Bacigalupo A, Socie G, Hamladji RM, Aljurf M, Maschan A, Kyrz-Krzemien S, et al. Current outcome of HLA identical sibling versus unrelated donor transplants in severe aplastic anemia: an EBMT analysis. *Haematologica* 2015; 100 (5): 696-702.
10. Bacigalupo A, Benintende G. Bone marrow transplantation for acquired aplastic anemia: What's new. *Best Pract Res Clin Haematol* 2021; 34 (2): 101284.
11. Schrezenmeier H, Passweg JR, Marsh JC, Bacigalupo A, Bredeson CN, Bullorsky E, et al. Worse outcome and more chronic GVHD with peripheral blood progenitor cells than bone marrow in HLA-matched sibling donor transplants for young patients with severe acquired aplastic anemia. *Blood* 2007; 110 (4): 1397-400.
12. Chu R, Brazauskas R, Kan F, Bashey A, Bredeson C, Camitta B, et al. Comparison of outcomes after transplantation of G-CSF-stimulated bone marrow grafts versus bone marrow or peripheral blood grafts from HLA-matched sibling donors for patients with severe aplastic anemia. *Biol Blood Marrow Transplant* 2011; 17 (7): 1018-24.
13. Bacigalupo A, Socie G, Schrezenmeier H, Tichelli A, Locasciulli A, Fuehrer M, et al. Bone marrow versus peripheral blood as the stem cell source for sibling transplants in acquired aplastic anemia: survival advantage for bone marrow in all age groups. *Haematologica* 2012; 97 (8): 1142-8.

14. Gomez-Almaguer D, Vazquez-Mellado A, Navarro-Cabrera JR, Abello-Polo V, Milovic V, Garcia J, et al. The Latin American experience of allografting patients with severe aplastic anaemia: real-world data on the impact of stem cell source and ATG administration in HLA-identical sibling transplants. *Bone Marrow Transplant* 2017; 52 (1): 41-6.
15. George B, Lionel S, Selvarajan S, Abubacker FN, Korula A, Devasia AJ, et al. An antithymocyte globulin-free conditioning regimen using fludarabine and cyclophosphamide is associated with good outcomes in patients undergoing matched related family donor transplantation for aplastic anemia. *Transplant Cell Ther* 2021; 27 (5): 409e1- e6.
16. Anderlini P, Wu J, Gersten I, Ewell M, Tolar J, Antin JH, et al. Cyclophosphamide conditioning in patients with severe aplastic anaemia given unrelated marrow transplantation: a phase 1-2 dose de-escalation study. *Lancet Haematol* 2015; 2 (9): e367-75.
17. Petit AF, Kulasekararaj AG, Eikema DJ, Maschan A, Adjaoud D, Kulagin A, et al. Upfront unrelated donor Hematopoietic stem cell transplantation in patients with idiopathic aplastic anemia: a retrospective study of the Severe Aplastic Anemia Working Party of European Bone Marrow Transplantation. *Am J Hematol* 2021.
18. Gragert L, Eapen M, Williams E, Freeman J, Spellman S, Baitty R, et al. HLA match likelihoods for hematopoietic stem-cell grafts in the U.S. registry. *N Engl J Med* 2014; 371 (4): 339-48.
19. Be the Match México. Available from: <https://bethematch.org.mx/>.
20. Hiramoto N, Yamazaki H, Nakamura Y, Uchida N, Murata M, Kondo T, et al. Total body irradiation-containing conditioning regimens without antithymocyte globulin in adults with aplastic anemia undergoing umbilical cord blood transplantation. *Ann Hematol* 2021.
21. Pagliuca S, Ruggeri A, Peffault de Latour R. Cord blood transplantation for bone marrow failure syndromes: state of art. *Stem Cell Investig* 2019; 6: 39.
22. Onishi Y, Mori T, Kako S, Koh H, Uchida N, Kondo T, et al. Outcome of second transplantation using umbilical cord blood for graft failure after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for aplastic anemia. *Biol Blood Marrow Transplant* 2017; 23 (12): 2137-42.
23. Harada K, Fuji S, Seo S, Kanda J, Ueki T, Kimura F, et al. Comparison of the outcomes after haploidentical and cord blood salvage transplantations for graft failure following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2020; 55 (9): 1784-95.
24. Childs RW, Tian X, Vo P, Purev E, Kotecha RR, Carlsten M, et al. Combined haploidentical and cord blood transplantation for refractory severe aplastic anaemia and hypoplastic myelodysplastic syndrome. *Br J Haematol* 2021; 193 (5): 951-60.
25. DeZern AE, Zahurak M, Symons H, Cooke K, Jones RJ, Brodsky RA. Alternative donor transplantation with high-dose post-transplantation cyclophosphamide for refractory severe aplastic anemia. *Biol Blood Marrow Transplant* 2017; 23 (3): 498-504.
26. DeZern AE, Zahurak ML, Symons HJ, Cooke KR, Rosner GL, Gladstone DE, et al. Haploidentical BMT for severe aplastic anemia with intensive GVHD prophylaxis including posttransplant cyclophosphamide. *Blood Adv* 2020; 4 (8): 1770-9.
27. Prata PH, Eikema DJ, Afansyev B, Bosman P, Smiers F, Diez-Martin JL, et al. Haploidentical transplantation and posttransplant cyclophosphamide for treating aplastic anemia patients: a report from the EBMT Severe Aplastic Anemia Working Party. *Bone Marrow Transplant* 2020; 55 (6): 1050-8.
28. Li Y, Wang N, Li L, Cao Y, Xu J, Wang J, et al. Haploidentical transplantation with modified post-transplantation cyclophosphamide for patients with primary aplastic anemia: a multicenter experience. *Transplant Cell Ther* 2021; 27 (4): 331e1- e7.
29. Arcuri LJ, Nabhan SK, Cunha R, Nichele S, Ribeiro AAF, Fernandes JF, et al. Impact of CD34 cell dose and conditioning regimen on outcomes after haploidentical donor hematopoietic stem cell transplantation with post-transplantation cyclophosphamide for relapsed/refractory severe aplastic anemia. *Biol Blood Marrow Transplant* 2020; 26 (12): 2311-7.
30. Xu LP, Wang SQ, Wu DP, Wang JM, Gao SJ, Jiang M, et al. Haplo-identical transplantation for acquired severe aplastic anaemia in a multicentre prospective study. *Br J Haematol* 2016; 175 (2): 265-74.
31. Gonzalez-Villarreal G, Pequeno-Luevano M, Baltazar-Arellano S, Sandoval A, Sotomayor-Duque G, Martinez-Pozos G, et al. First-line haploidentical stem cell transplantation in children and adolescents with severe aplastic anemia using mobilized peripheral blood as source of CD34+: Single-institutional experience in a transplant center from northeast Mexico. *Pediatr Transplant* 2021: e14082.

Trasplante haploidéntico en pediatría

María de los Ángeles Del Campo Martínez

Titular de la División de Oncología Pediátrica, IMSS. Médico adscrito al Servicio de Hematología Pediátrica, INP, Ciudad de México.
angeleshpinp@yahoo.com.mx

INTRODUCCIÓN

El trasplante de células troncales hematopoyéticas (TCTH) es una terapia potencialmente curativa para pacientes con enfermedades hematológicas y no hematológicas, de éstos sólo 25-30% tiene un hermano HLA compatible, por lo que es necesario la búsqueda de cordón umbilical, con inconveniente del tiempo; otra opción es la búsqueda de donante HLA idéntico no relacionado y en determinados grupos étnicos la probabilidad es baja.¹ Desde el decenio de 1970, se ha desarrollado el trasplante haploidéntico, en el que los donantes comparten con el paciente una única copia idéntica de HLA que se encuentra en el brazo corto del cromosoma 6; a partir de 2014 se incrementó como fuente la sangre periférica. Inicialmente los resultados fueron desalentadores, debido a falla primaria de injerto, EICH y mortalidad no asociada con recaída.^{2,3} Se han realizado diferentes intentos para manipular el injerto y depletar la médula ósea de linfocitos T: 1. Las primeras depleciones se realizaron con método de aglutinación con soya y formación de rosetas con hematíes de carnero, con el inconveniente de tiempo prolongado de realización, sirven para células obtenidas de médula ósea y no de sangre periférica y falla de injerto alta.^{2,4} Posteriormente, se consideró infusión de "megadosis" de CD34+ ($10 \times 10^6/\text{kg}$) para inducción de tolerancia con la eliminación de linfocitos T y disminución de EICH, pero se reportó reconstitución inmunitaria tardía y alta incidencia de infecciones letales, más adelante se concluyó que eran necesarios algunos subtipos de linfocitos T para un buen implante y mejor efecto injerto contra tumor, además, se ha descrito que puede aumentar el

efecto veto de esta megadosis con manipulación celular y expansión in vivo de CD34+.^{3,5,6} Otro método es la polarización de células T, de Th1 a Th2, entre las vías para lograrlo está el uso del factor estimulador de colonias granulocíticas (FEC-G), que se ha reconocido como mediador de tolerancia de células T, su uso produce activación del gen GATA 3 en los linfocitos CD4+ y los polariza a células Th2, capaces de producir citocinas antiinflamatorias, como IL-4 e IL-10, con ello se logra la disminución de EICH.^{4,7,8,9} Desde hace algún tiempo se utiliza con gran éxito eliminación de diferentes células T, con depleción de CD3+/CD19+, pero tiene como consecuencia recuperación inmunitaria lenta, con incremento de infecciones y disminución de efecto antitumoral.^{5,10} Con el método Clinimacs (Miltenyibiotec, Bergisch-Gladbach, German system), que consiste en la depleción de linfocitos TcR $\alpha\beta$ + /CD19+ de progenitores hematopoyéticos de sangre periférica, puede lograrse la reducción de células T de 4.5-5 log, que es similar a la selección positiva de CD34+ y permite conservar células NK, monocitos, células dendríticas y linfocitos T γ δ +, estos últimos son linfocitos no alorreactivos, con importante actividad antitumoral y antiinfecciosa.¹¹⁻¹⁴ En los últimos años se reveló que la ciclofosfamida (CFM) postrasplante es capaz de inducir tolerancia duradera y mitigar la EICH, después de infusión de linfocitos incompatibles, los linfocitos T alorreactivos son activados en el receptor y entran en fase proliferativa que los hace más sensibles al efecto citotóxico de la CFM, 72 horas después de infundidos, por otro lado las células T no alorreactivas que no están en proliferación, no son afectadas por el efecto de la CFM y son capaces de proveer protección contra las infecciones, a corto plazo, y permiten una reconstitución inmunitaria más potente, además, la CFM postrasplante no afecta el injerto, debido a que las CD34+ expresan altas concentraciones de aldehído dehidrogenasa 1 (ALDH-1), que es el principal inactivador de la

CFM en el organismo, mientras que los linfocitos reactivos generalmente expresan bajas concentraciones de esta enzima, en vivo, el tratamiento con CFM puede establecer tolerancia bidireccional a través de diferentes mecanismos. Luznik y su grupo describieron tres pasos clave en la inducción de esta tolerancia: el primero incluye destrucción de linfocitos T alorreactivos de la periferia, existe a la acción destructora de la ciclofosfamida, diferencia de sensibilidad entre las células T no activadas y las células T efectoras, por lo que la resistencia relativa de células T efectoras del donante puede contribuir a largo plazo a la reconstitución de las células T periféricas y a la competencia inmunitaria, esto es importante debido a la lenta recuperación tímica y la disfunción de los linfocitos T después del trasplante. El segundo paso en la tolerancia inducida por CFM, en la delección clonal intratímica de los linfocitos T reactivos del donante, además de las células T que son transferidas por el injerto, las células T que emergen del timo contribuyen al grupo de células periféricas, estas células pueden variar los resultados clínicos después del trasplante y afectar el balance de células reguladoras/efectoras, en el último paso hay falla tardía en la delección clonal y emergencia de las células T reguladoras o supresoras.¹⁵⁻²² Luznik también propuso hipótesis para la inducción de tolerancia a la CFM, que consta de tres fases: inducción, transición y mantenimiento: la fase de inducción se caracteriza por alodepleción selectiva y eliminación de células T no específicas, en la fase de transición las fuerzas reguladoras y alorreactivas alcanzan un equilibrio y la tolerancia central se convierte en operacional y, en la fase de mantenimiento, que sigue a la administración de la CFM, las respuestas anteriores pueden ser controladas por otros inmunosupresores. El desarrollo de tolerancia y establecimiento de mecanismos que mantienen este proceso deben permitir retirar toda la inmunosupresión.^{23,24} Además, para aprovechar la inmunidad innata y adaptativa en el trasplante

haploidéntico, se está realizando especial hincapié en el uso de células NK, que están reguladas de forma única y pueden mediar un injerto contra leucemia y disminuir el riesgo de recaída.²⁵ Otro aspecto a tener en cuenta es el llamado efecto NIMA (antígenos maternos no heredados), se ha demostrado que pacientes con gran número de anticuerpos anti-HLA no han formado anticuerpos contra antígenos maternos HLA no heredados de la madre, por lo que muchos autores prefieren utilizar a la madre como donante. No obstante, se sigue trabajando en lograr mejor tolerancia y estrategias para mantener el efecto injerto contra leucemia, mientras se disminuye la EICH.²⁶⁻²⁹ Para la selección del donante debe tenerse presente la existencia o no de anticuerpos HLA del receptor, una vez que se comprueba que éstos no están presentes se procede a escoger el mejor candidato, teniendo en cuenta los siguientes aspectos: Donante joven, masculino, preferible ABO compatible, preferencia CMV negativo, preferir alorreactividad NK del donante y efecto de NIMA. En caso de existencia de anticuerpos anti-HLA, debe considerarse el donante con menor nivel de éstos o valorar el tratamiento al receptor con plasmaféresis, con inmunoglobulina G o anticuerpo monoclonal rituximab.³⁰ Una vez seleccionado el donante, puede elegirse el tipo de acondicionamiento. Finalmente, el esquema de acondicionamiento se elige de acuerdo con el tipo de enfermedad, estado de la enfermedad y del paciente y tratamiento previo. Regímenes de uso frecuente: A. Acondicionamiento no mieloablativo (NMA), con administración de CFM postrasplante (PTCy) como parte del Protocolo de Hopkins, CFM 50 mg/kg/día los días +3 y +4 y profilaxis adicional de EICH con MMF oral y tacrolimus a partir del día +5. B. Acondicionamiento mieloablativo (MAC), con administración de CFM PTCy 50 mg/kg/día los días +3 y +4 y profilaxis adicional de EICH con MMF oral y tacrolimus a partir del día +5. C. Protocolo GIAC usando combinación de G-CSF,

médula ósea y sangre periférica, administradas después de un régimen de acondicionamiento que incluye ATG en los días -5 a -2 y profilaxis de la EICH con metotrexato de corta duración además de MMF y ciclosporina.³¹

CONCLUSIÓN

El trasplante haploidéntico tiene disponibilidad de un donador en un 95%, por lo que es opción para los pacientes que no cuentan con donante familiar compatible ni búsqueda de donante en bancos internacionales, al menos en tres meses, progresión inminente de la enfermedad en corto tiempo y en recaídas postrasplante, después de 6 meses del primer trasplante (relacionado o no), en buenas condiciones físicas. Las ventajas sobrepasan las desventajas, la principal ventaja es el mejor control de la EICH, sin el complejo procedimiento de manipulación del injerto, y los conocimientos actuales logran mejor tolerancia, con buenos resultados frente a otras modalidades de trasplante. **Cuadro 1**

REFERENCIAS

- 2021 American Cancer Society.
- Expert Review Of Hematology <https://doi.org/10.1080/17474086.2020.17966213>.
- Haploidentical Stem Cell Biology and Regenerative Medicine. Taner Demirer (eds). Haploidentical Stem Cell Transplantation.
- Kernan NA, Flomenberg N, Dupont B, O'Reilly RJ. Graft rejection in recipients of T-cell-depleted HLA-nonidentical marrow transplants for leukemia. Identification of host-derived antidonor alloreactive T lymphocytes. *Transplantation* 1987; 43 (6): 842-7.
- Handgretinger R, Klingebiel T, Lang P, Schumm M, Neu S, Geislarth A, et al. Megadose transplantation of purified peripheral blood CD34(+) progenitor cells from HLA-mismatched parental donors in children. *Bone Marrow Transplant* 2001; 27: 777-83.
- Gur H, Krauthgamer R, Berrebi A, Klein T, Nagler A, Tabilio A, et al. Tolerance induction by megadose hematopoietic progenitor cells: expansion of veto cells by short-term culture of purified human CD34(b) cells. *Blood* 2002; 99 (11): 4174-81.
- Franzke A, Piao W, Lauber J, Gatzlaff P, Konecke C, Hansen W et al. G-CSF as immune regulator in T cells expressing the G-CSF receptor: implications for transplantation and autoimmune diseases. *Blood* 2003; 102 (2): 734-9.
- Burrell BE, Nakayama Y, Xu J, Brinkman CC, Bromberg JS. Regulatory T cell induction, migration, and function in transplantation. *J Immunol* 2012; 189 (10): 4705-11.

Cuadro 1. Ventajas y desventajas del trasplante haploidéntico

Ventajas	Desventajas
Disponibilidad rápida y cercana de los donantes	Intensa alorreactividad bidireccional contra moléculas HLA alogénicas, con alta incidencia de rechazo y EICH
Posibilidad de seleccionar al donante según los genes KIRs	Necesidad de depleción de linfocitos <i>in vivo</i> o <i>ex vivo</i> , con recuperación más lenta y mayor número de infecciones
Mayor efecto injerto contra leucemia	
En caso de rechazo, posibilidad de volver a donar	
Si ocurre pérdida del quimerismo o recaída postrasplante, posibilidad de donación de linfocitos del donante	

9. Lundqvist A, Smith AL, Takahashi Y, Wong S, Bahceci E, Cook, et al. L. Differences in the phenotype, cytokine gene expression profiles, and in vivo alloreactivity of T cells mobilized with plerixafor compared with G-CSF. *J Immunol* 2013; 191 (12): 6241-9.
10. Klingebiel T, Cornish J, Labopin M, Locatelli F, Darbyshire P, Handgretinger R, et al. Results and factors influencing outcome after fully haploidentical hematopoietic stem cell transplant in children with very-high risk acute lymphoblastic leukemia - impact of center size: an analysis on behalf of the Acute Leukemia and pediatric disease working parties of the European blood and marrow transplant group. *Blood* 2010; 115 (17): 3437-46. doi: 10.1182/blood-2009-03-207001.
11. Locatelli F, Bauquet A, Palumbo G, Moretta F, Bertaina A. Negative depletion of alpha/beta(β) T cells and of CD19 β B lymphocytes: A novel frontier to optimize the effect of innate immunity in HLA-mismatched hematopoietic stem cell transplantation. *Immunol Lett* 2013; 155 (1-2): 21-3.
12. Bertaina A, Merli P, Rutella S, Pagliara D, Bernardo ME, Masetti R, et al. HLA-haploidentical stem cell transplantation after removal of $\alpha\beta$ + T and B cells in children with nonmalignant disorders. *Blood* 2014; 124 (5): 822-6.
13. Witherden DA, Ramirez K, Havran WL. Multiple receptor-ligand interactions direct tissue-resident $\gamma\delta$ T cell activation. *Front Immunol* 2014; 5: 602.
14. Zarin P, Chen EL, In TS, Anderson MK, Zúñiga-Pflücker JC. Gamma delta T-cell differentiation and effector function programming, TCR signal strength, when and how much? *Cell Immunol* 2015; 296 (1): 70-5.
15. Bashey A, Solomon SR. T-cell replete haploidentical donor transplantation using post-transplant CY: an emerging standard-of-care option for patients who lack an HLA-identical sibling donor. *Bone Marrow Transplant* 2014; 49 (8): 999-1008.
16. Luznik L, Fuchs EJ. High-dose, post-transplantation cyclophosphamide to promote graft-host tolerance after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Immunol Res* 2010; 47 (1-3): 65-77.
17. Ross D, Jones M, Komanduri K, Levy RB. Antigen and lymphopenia-driven donor T cells are differentially diminished by post-transplantation administration of cyclophosphamide after hematopoietic cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2013; 19 (10): 1430-8.
18. Kastan MB, Schläffer E, Russo JE, Colvin OM, Civin CI, Hilton J. Direct demonstration of elevated aldehyde dehydrogenase in human hematopoietic progenitor cells. *Blood* 1990; 75 (10): 1947-50.
19. Bashey A, Solomon SR. T-cell replete haploidentical donor transplantation using post-transplant CY: an emerging standard-of-care option for patients who lack an HLA-identical sibling donor. *Bone Marrow Transplant* 2014; 49 (8): 999-1008.
20. Luznik L, Fuchs EJ. High-dose post-transplantation cyclophosphamide to promote graft-host tolerance after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Immunol Res* 2010; 47: 65-77.
21. Luznik L, O'Donnell PV, Fuchs EJ. Post-transplantation cyclophosphamide for tolerance induction in HLA-haploidentical bone marrow transplantation. *Semin Oncol* 2012; 39 (6): 683-93.
22. Chang YJ, Huang XJ. Haploidentical SCT: the mechanisms underlying the crossing of HLA barriers. *Bone Marrow Transplant* 2014; 49 (7): 873-9.
23. 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, posttransplantation cyclophosphamide. *Biol Blood Marrow Transplant* 2008; 14 (6): 641-50.
24. Raiola AM, Dominiotto A, Ghiso A, Di Grazia C, Lamparelli T, Gualandi F et al. Unmanipulated haploidentical bone marrow transplantation and posttransplantation cyclophosphamide for hematologic malignancies after myeloablative conditioning. *Biol Blood Marrow Transplant* 2013; 19 (1): 117-22.
25. Oevermann L, Michaelis SU, Mezger M, Lang P, Toporski J, Bertaina A, et al. KIR B haplotype donors confer a reduced risk for relapse after haploidentical transplantation in children with ALL. *Blood* 2014; 124 (17): 2744-7.
26. Claas FH, Gijbels Y, van der Velden-de Munck J, van Rood JJ. Induction of B cell unresponsiveness to noninherited maternal HLA antigens during fetal life. *Science* 1988; 241 (4874): 1815-7.
27. Van Rood JJ, Zhang L, van Leeuwen A, Claas FH. Neonatal tolerance revisited. *Immunol Lett* 1989; 21 (1): 51-4.
28. Rocha V, Spellman S, Zhang MJ, Ruggeri A, Purtill D, Brady C, et al. Effect of HLA-matching recipients to donor noninherited maternal antigens on outcomes after mismatched umbilical cord blood transplantation for hematologic malignancy. *Biol Blood Marrow Transplant* 2012; 18 (12): 1890-6.
29. Van der Zanden HG, Van Rood JJ, Oudshoorn M, Bakker JN, Melis A, Brand A, et al. Noninherited maternal antigens identify acceptable HLA mismatches: benefit to patients and cost-effectiveness for cord blood banks. *Biol Blood Marrow Transplant* 2014; 20 (11): 1791-5.
30. Ciurea SO, Champlin RE. Donor selection in T cell-replete haploidentical hematopoietic stem cell transplantation: knowns, unknowns, and controversies. *Biol Blood Marrow Transplant* 2013; 19 (2): 180-4.
31. Alberto Mussetti. *Expert Rev Hematol* 2017; 10 (5): 479-492.

Trasplante hematopoyético en pacientes con esclerosis múltiple: Experiencia de tres centros mexicanos

Guillermo J Ruiz-Delgado, Iván Murrieta-Álvarez, Andrés León-Peña, JC Olivares-Gazca, Manuel Priesca-Marín, Oscar Alfonso Reyes-Cisneros, José Antonio Fernández-Gutiérrez, Elizabeth García-Villaseñor, Lorena Bojalil-Álvarez, Guillermo J Ruiz-Argüelles

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

gruiz2@clinaruiz.com

INTRODUCCIÓN

El trasplante hematopoyético es una alternativa terapéutica segura y eficaz para el tratamiento de la esclerosis múltiple remitente recurrente (EMRR)^{1,2,3} y constituye una opción razonable en casos agresivos de esclerosis múltiple progresiva primaria (EMPP) o secundaria (EMPS).^{4,5} En México se han realizado más de 1100 trasplantes⁶ en centros de trasplante hematopoyético (Hospital Universitario Dr. José Eleuterio González, UANL, Hospital de Especialidades del IMSS La Raza y Clínica Ruiz) en diferentes condiciones y con regímenes de acondicionamiento con diferentes características. Se comunica una breve revisión de los aportes científicos de estos programas y los resultados de seguridad y eficacia relacionados con cada uno.

ANTECEDENTES DE FACTIBILIDAD

La conducción de trasplantes hematopoyéticos en México se ha beneficiado del uso de esquemas adaptados a medicamentos biosimilares. Por ejemplo, en un estudio comparativo de pacientes con esclerosis múltiple sometidos a movilización celular para trasplante hematopoyético filgrastim biosimilar (Filatil®) o filgrastim de patente (Neupogen®) no se encontraron diferencias significativas en la cantidad de células CD34⁺/kg de peso (2.0 vs 2.0), cantidad de aféresis (1 vs 1) y tiempo de recuperación de neutrófilos (9 vs 10 días).⁷ Del mismo modo, la

factibilidad para realizar todo el procedimiento de forma ambulatoria se confirmó en un grupo de 110 (37%) pacientes con EMRR, 62 (21%) con EMPP y 114 (42%) con EMPS. El régimen de movilización y acondicionamiento consistió en ciclofosfamida (Cy) en un primer bloque en los días -11, -10, seguido de un curso de 7 días de filgrastim biosimilar. Posteriormente, en el día -2 y -1 se agregaron dos bloques adicionales de Cy. La dosis total de Cy se calcula a 200 mg/kg de modo que se infundan en cada sesión 50 mg/kg.⁸

REPORTES SOBRE SEGURIDAD

Al igual que en otros contextos, el uso de regímenes de acondicionamiento de intensidad reducida o no mieloablativos ha favorecido el perfil de seguridad en estos pacientes.⁹ Por ejemplo, en una comunicación reciente¹⁰ se encontró solo un caso de miocarditis asociada con Cy en una serie de 1000 pacientes sometidos a trasplante con movilización y acondicionamiento basado en Cy.⁸ Ocurrió en un paciente de 54 años de edad quien disfunción ventricular izquierda transitoria y que con tratamiento a base de diuréticos e inotrópicos fue egresado sin otros problemas. Asimismo, el uso de dosis fraccionadas de Cy podría ser útil para evitar concentraciones lo suficientemente elevadas como para ocasionar lesión renal aguda y aumento significativo de la tasa de filtración glomerular.¹¹ Con la acumulación de experiencia y cantidad de procedimientos en esta enfermedad, se ha observado que la mortalidad relacionada con el trasplante ha sido muy baja. Por ejemplo, en una serie de 426 trasplantes se reportó solo una muerte secundaria a sepsis por *Aeromonas veronii*¹² e ingresos hospitalarios por neumotórax (5 pacientes), infecciones de las vías urinarias complicadas (un paciente), fiebre neutropénica (4 pacientes), arritmia cardiaca (un paciente) y exacerbación de esclerosis múltiple (2 pacientes).¹²

CONDUCCIÓN DEL TRASPLANTE

La particularidad del método de trasplante usado en la mayor parte de los trasplantes hechos en México es que no se usa BEAM ni GAT. Esas consideraciones y el hecho de que se realicen en condiciones ambulatorias⁸ le confieren particularidades destacables del resto de experiencias en el mundo. En el Hospital Universitario de Nuevo León y Clínica Ruiz, el régimen de movilización con Cy y G-CSF inicia en el día -11 y -10, seguido de 7 días de G-CSF y dos sesiones adicionales de Cy en los días -2 y -1. Todos los pacientes reciben mesna para prevenir cistitis hemorrágica. Al confirmar la recuperación hematopoyética con ayuda de factores de crecimiento (G-CSF) postrasplante, se infunde rituximab a una dosis de 1000 mg. La profilaxis antibiótica se lleva a cabo con aciclovir, trimetoprim-sulfametoxazol e itraconazol.¹³ (**Figura 1A**). Por parte del Hospital de Especialidades del CMN La Raza, la movilización se logra mediante Cy (4 g/m² de superficie corporal) y G-CSF (30 µg cada 24 horas). El acondicionamiento se realiza con Cy a 50 mg/kg de peso en los días -6, -5, -4 y -3 y globulina antitumoral (GAT) a 2 mg/kg en los días -3 y -2, posteriormente, a partir del día 0 añaden prednisona a 1 mg/kg hasta el día +10. La profilaxis antibiótica incluye trimetoprim-sulfametoxazol, voriconazol, fluconazol, ganciclovir y posteriormente valganciclovir hasta el día +90 postrasplante. Existen diferencias importantes por las estrategias diferentes para conducir el trasplante y por el tipo de paciente que ha sido reclutado en cada centro, por ejemplo, la cantidad de células CD34⁺ es significativamente mayor en el centro que emplea Cy y GAT (**Figura 2B**), pero también la edad es menor (**Figura 2A**).

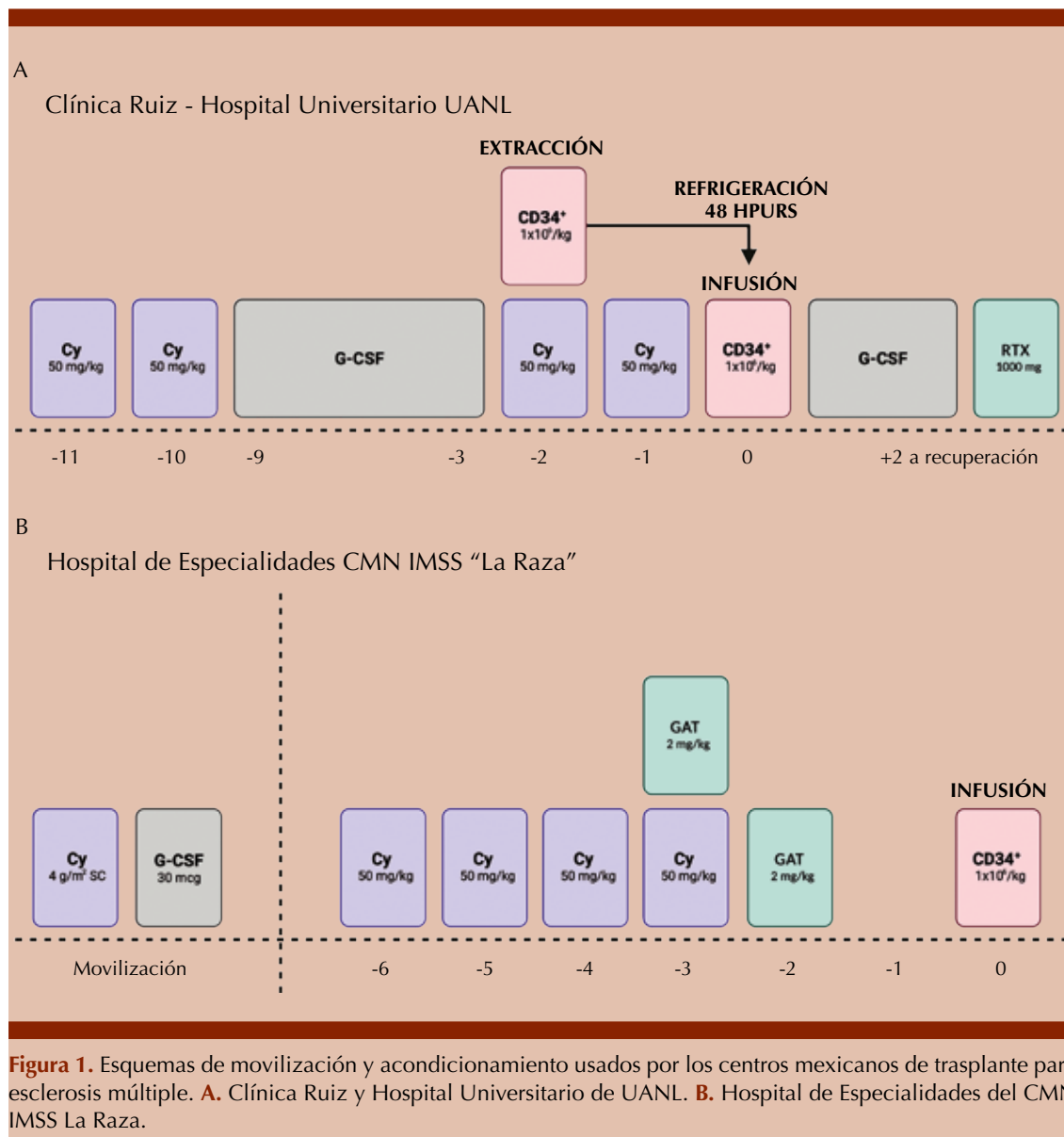
EFICACIA

El trasplante en esclerosis múltiple se clasifica actualmente y junto con otros tratamientos como una terapia de alta intensidad o efectividad.¹⁴

Por ejemplo, el uso del trasplante ambulatorio usando Cy en dosis fraccionadas se relaciona con una respuesta positiva (clasificada como estabilización o reducción) del puntaje EDSS a 12 meses del 83, 78 y 73% para las variantes EMRR, EMPP y EMPS, respectivamente.¹³ También se han reportado hallazgos similares utilizando otros regímenes de acondicionamiento. Por ejemplo, una revisión sistemática con metanálisis de más de 750 pacientes mostró que los pacientes con EM remitente-recidivante tenían una tasa de progresión significativamente más baja y que la respuesta a los 2 años fue del 83%.¹⁵ Además, Burt y colaboradores demostraron que el trasplante en la EMRR induce una respuesta significativamente mayor en comparación con la terapia continua.⁵ Curiosamente, también hemos observado que los pacientes con EM que tienen una respuesta temprana obtienen mejores resultados neurológicos a largo plazo que los que no muestran una respuesta inmediata al trasplante.¹⁶ Teniendo esto en cuenta, existen usos adicionales potencialmente beneficiosos del autoinjerto en personas con EM; uno podría ser combinar esquemas terapéuticos que incluyan la administración de otras terapias altamente efectivas antes o después del trasplante hematopoyético. Nuestro método tiene resultados favorables a corto y largo plazo (**Figura 3**). Las respuestas clínicas, evaluadas mediante discapacidad confirmada (aumento de puntaje EDSS) por 6 meses son superiores al 80% en el primer año y muestran cambios mínimos hasta los 36 a 48 meses posteriores al trasplante. Si bien no existen diferencias muy claras en el papel del tipo de EM, antecedentes de terapia previa o duración de la enfermedad, al parecer, los pacientes con puntajes más altos de EDSS podrían beneficiarse más de esta intervención. **Figura 3D**

CONCLUSIONES

En México el trasplante de células hematopoyéticas autólogas para tratar enfermedades autoinmunitarias se ha consolidado como una



alternativa terapéutica en esclerosis múltiple y otros trastornos. Sus resultados en términos

de factibilidad, seguridad y eficacia han sido demostrados.

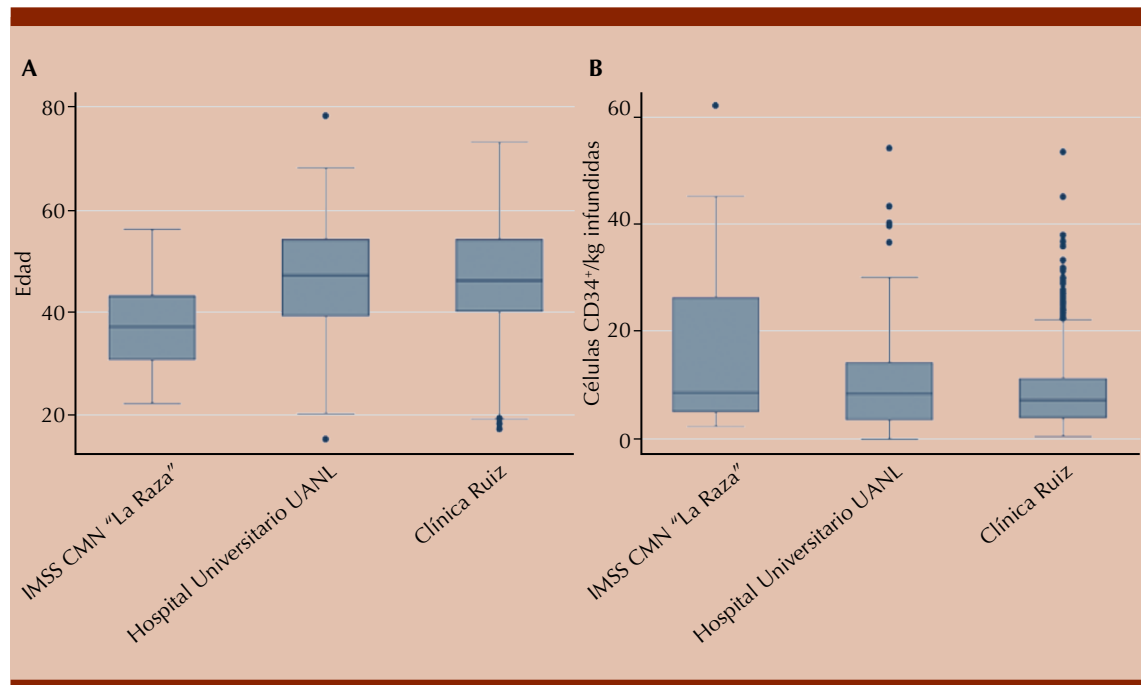


Figura 2. Comparación de características importantes relacionadas con el reclutamiento y conducción del trasplante. **A.** Edad de pacientes en cada centro. **B.** Cantidad de células CD34⁺ infundidas por centro de trasplante.

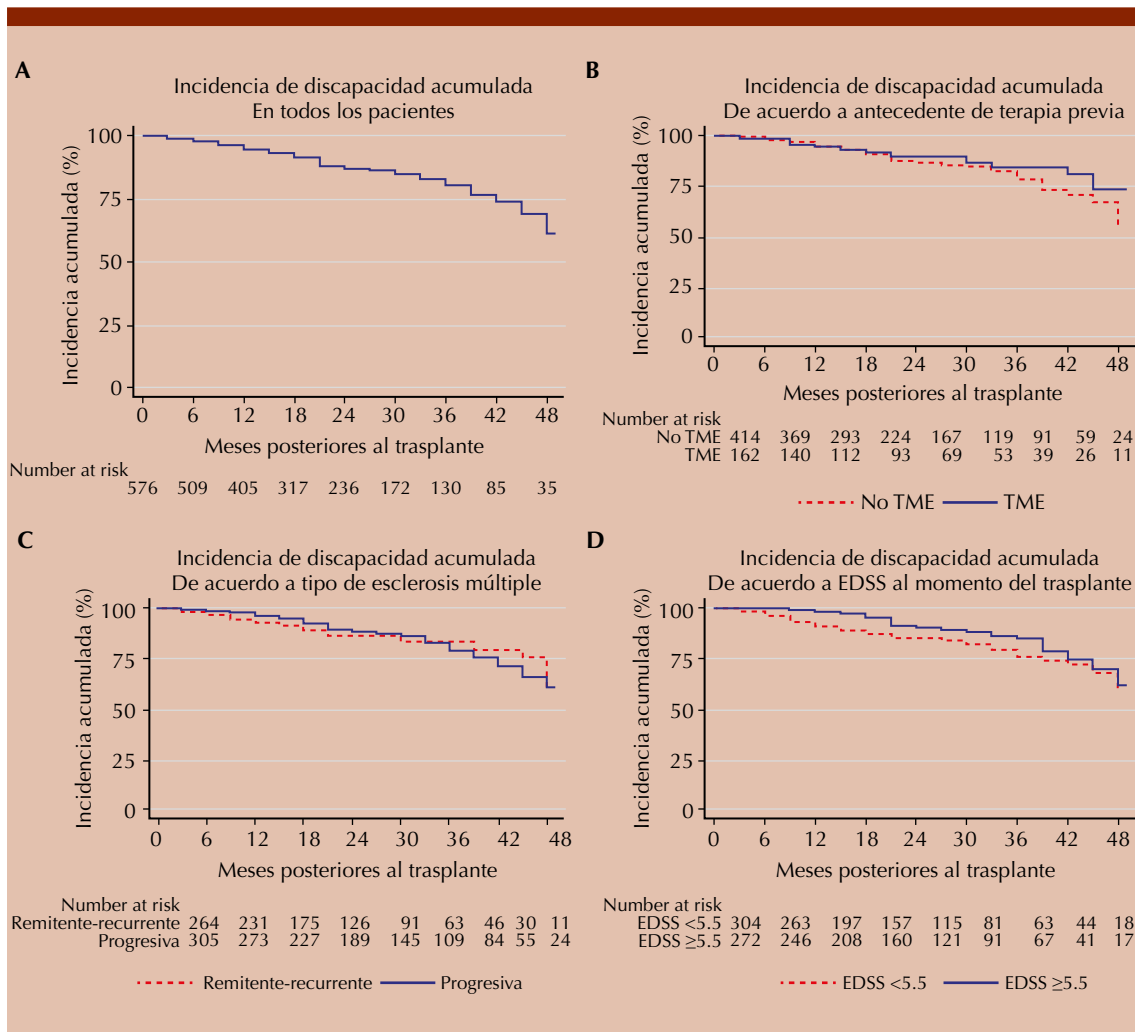


Figura 3. Evaluación de respuesta clínica evaluada mediante puntaje de EDSS (discapacidad confirmada por 6 meses) 48 meses después del trasplante. **A.** Respuesta de todos los pAcientes. **B.** Comparación de respuesta clínica de acuerdo con antecedente de terapia. **C.** Comparación de respuesta clínica de acuerdo con fenotipo de EM. **D.** Comparación de respuesta clínica de acuerdo con puntaje al momento del trasplante.

REFERENCIAS

1. Cohen JA, Baldassari LE, Atkins HL, Bowen JD, Bredeson C, Carpenter PA, et al. Autologous hematopoietic cell transplantation for treatment-refractory relapsing multiple sclerosis: position statement from the American Society for Blood and Marrow Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2019; 25: 845-54. doi: 10.1016/j.bbmt.2019.02.014.
2. Bertolotto A, Martire S, Mirabile L, Capobianco M, De Gobbi M, Cilloni D. Autologous hematopoietic stem cell transplantation (AH SCT): Standard of care for relapsing-remitting multiple sclerosis patients. *Neurol Ther* 2020; 9: 197-203. doi: 10.1007/s40120-020-00200-9.
3. Muraro PA, Pasquini M, Atkins HL. Long-term outcomes after autologous hematopoietic stem cell transplantation for multiple sclerosis. *JAMA Neurol* 2017; 74: 459-69. doi: 10.1001/jamaneurol.2016.5867.
4. Nikoalev I, Fedorenko D, Vinogradov O, Kuznetsov A. Long-term outcomes of nonmyeloablative autologous hematopoietic stem cell transplantation in multiple sclerosis. *J Neurol Sci* 2019; 405 (Suppl): 41. doi: 10.1016/j.jns.2019.10.842.
5. Burt RK, Balabanov R, Burman J, Sharrack B, Snowden JA, Oliveira MC, et al. Effect of non-myeloablative hematopoietic stem cell transplantation vs continued disease-modifying therapy on disease progression in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. *JAMA* 2019; 321: 165-74. doi: 10.1001/jama.2018.18743.
6. Murrieta-Álvarez I, Cantero-Fortiz Y, León-Peña AA, Olivares-Gazca JC, Priesca-Marín JM, Ruiz-Delgado GJ, et al. The 1000th transplant for multiple sclerosis and other autoimmune disorders at the HSCT-México Program: A myriad of experiences and knowledge. *Front Neurol* 2021; 12: 647425. doi: 10.3389/fneur.2021.647425.
7. León-González M, León-Peña AA, Vallejo-Villalobos MF, Núñez-Cortés AK, Ruiz-Argüelles A, Ruiz-Argüelles GJ. Mexican biosimilar filgrastim for autologous hematopoietic stem cell mobilization and transplantation. *Rev Invest Clin* 2016; 68: 181-3.
8. Ruiz-Argüelles GJ, León-Peña AA, León-González M, Núñez-Cortés AK, Olivares-Gazca JC, Murrieta-Álvarez I, et al. A feasibility study of the full outpatient conduction of hematopoietic transplants in persons with multiple sclerosis employing autologous non-cryopreserved peripheral blood stem cells. *Acta Haematol* 2017; 137: 214-9. doi: 10.1159/000469655.
9. Nicholas RS, Rhone EE, Mariottini A, Silber E, Malik O, Singh-Curry V, et al. Autologous hematopoietic stem cell transplantation in active multiple sclerosis: A real-world case series. *Neurology* 2021; 97 (9): e890-901.
10. Olivares-Gazca JC, Guerrero-Pesqueira F, Murrieta-Álvarez I, Cantero-Fortiz Y, León-Peña A, Priesca-Marín JM, et al. Splitting the total dose of cyclophosphamide in two blocks apart during the conditioning of autologous hematopoietic stem cell transplantation in multiple sclerosis results in diminished cardiotoxicity experience in 1,000 patients. *Rev Invest Clin* 2021. doi: 10.24875/YRIC.21000206.
11. Ruiz-Argüelles A, Gastélum-Cano JM, Méndez-Huerta MA, Rodríguez-Gallegos AB, Ruiz-Argüelles GJ. Glomerular filtration rate in patients with multiple sclerosis undergoing stem cell transplantation and treated with cyclophosphamide. *Lab Med* 2019; 59: 42-6. doi: 10.1093/labmed/lmy028.
12. Gale RP, Gómez-Cruz GB, Olivares-Gazca JC, León-Peña AA, Gómez Almaguer D, Gómez-De-León A, et al. Determine safety of outpatient chemotherapy and autotransplant using refrigerated, non-frozen grafts in persons with multiple sclerosis. *Clin Transplant* 2019; 33: e13567. doi: 10.1111/ctr.13567.
13. Ruiz-Argüelles GJ, Olivares-Gazca JC, Olivares-Gazca JM, León-Peña AA, Murrieta-Álvarez I, Cantero-Fortiz Y, et al. Self-reported changes in the expanded disability status scale score in patient with multiple sclerosis after autologous stem cell transplants: real-world data from a single center. *Clin Exp Immunol* 2019; 198: 351-8. doi: 10.1111/cei.13358.
14. Schmierer K, Sørensen PS, Baker D. Highly effective disease-modifying treatment as initial MS therapy. *Curr Opin Neurol* 2021; 34 (3): 286-94. doi: 10.1097/WCO.0000000000000937.
15. Sormani MP, Muraro PA, Schiavetti I, Signori A, Laroni A, Saccardi R, et al. Autologous hematopoietic stem cell transplantation in multiple sclerosis: A meta-analysis. *Neurology* 2017; 88 (22): 2115-2122. doi: 10.1212/WNL.0000000000003987.
16. Murrieta-Álvarez I, Rivera-Álvarez M, Elias-de-la-Cruz GD, Sánchez-Valledor LF, Córdova-Ramírez AC, Cantero-Fortiz Y, et al. Early response predicts long-term improvement or stabilization of persons with multiple sclerosis treated with hematopoietic stem cell transplantation. *Blood* 2020; 136 (Suppl 1): 13-4. doi: 10.1182/blood-2020-134056.

Trasplante haploidéntico en México: el camino a seguir

Andrés Gómez-De León, Ana Varela Constantino, Anna C Rodríguez-Zúñiga

Universidad Autónoma de Nuevo León, Facultad de Medicina y Hospital Universitario Dr. José Eleuterio González, Monterrey, Nuevo León, México.
drgomezdeleon@gmail.com

INTRODUCCIÓN

El trasplante de progenitores hematopoyéticos (TCPH) es una opción terapéutica y potencialmente curativa contra una variedad de enfermedades hematológicas. La posibilidad de contar con un donante idéntico relacionado es del 25-30%, pero cerca del 95% de los pacientes tienen acceso a un donador haploidéntico, ya sea un familiar de primer o segundo grado. De manera histórica, los trasplantes haploidénticos se asociaban con peores desenlaces por el alto índice de falla, infecciones y la aparición de enfermedad de injerto contra huésped (EICH) comparado con los trasplantes HLA idénticos. Algunas experiencias con el uso de selección negativa anti-CD19 y anti-CD3 se llevaron a cabo en el país con resultados mixtos.^{1,2} La aparición de la ciclofosfamida postrasplante ha revolucionado el campo. Esta tecnología desarrollada en la Universidad Johns Hopkins en Estados Unidos permite la eliminación e inactivación de los linfocitos T alorreactivos infundidos, que no dañan las células progenitoras hematopoyéticas, ya que tienen altas concentraciones de aldehído deshidrogenasa. De tal manera, nos ha permitido cruzar la barrera del HLA de forma segura y eficaz.³ También ha logrado disminuir la incidencia y gravedad de EICH a rangos similares a los alcanzados por los inhibidores de calcineurina y metotrexato en el trasplante HLA idéntico, a un costo accesible para la mayoría, en contraste con la selección positiva o negativa y el uso de globulina antitimocito, cuyo uso es común en China.⁴ La ciclofosfamida postrasplante se diseñó en el contexto de un acondicionamiento no mieloab-

lativo basado en fludarabina, ciclofosfamida e irradiación corporal total a bajas dosis y con médula ósea como fuente celular, y posteriormente fue trasladada exitosamente a los esquemas de acondicionamiento mieloablativos y con sangre periférica como fuente celular en adultos y en pacientes pediátricos.^{5,6} Aunque no existe un ensayo con distribución al azar que compare el uso de un donante haploidéntico sobre uno idéntico no relacionado, existe una multitud de estudios observacionales en Estados Unidos y Europa que demuestran que sus desenlaces son comparables⁶⁻¹¹ y pocos en los que no.¹²

TRASPLANTE HAPLOIDÉNTICO EN EL MUNDO

Esta estrategia se ha convertido en el estándar donde no existe acceso a los donantes no relacionados. Un reporte reciente de la *Worldwide Network of Blood and Marrow Transplantation* demostró que los trasplantes relacionados no idénticos han crecido un 440% en comparación con el 2007, con mayor impacto en países de medianos y bajos ingresos, donde vive la mayor parte de la población del planeta.¹³ En 2017 un estudio multicéntrico del grupo Latinoamericano de Trasplante de Medula Ósea (LABMT) en el que participaron 12 países reportó que el porcentaje de trasplantes aumentó un 30% del 2009 al 2012; sin embargo el índice de trasplantes por millón de habitantes fue 5 a 8 veces menor que en países de altos ingresos.¹⁴ Una actualización de este reporte al año 2018 mostró que los trasplantes haploidénticos han superado a los idénticos no relacionados en nuestra región. Este fenómeno es entendible y esperado ya que existe una probabilidad reducida de contar con un donante no relacionado en países sin un registro local amplio, cuyos habitantes son considerados minorías en los registros internacionales,¹⁵ aunado a limitaciones logísticas en comparación con un donante familiar y, por último, un precio alto, que puede llegar a duplicar o triplicar los costos del procedimiento. En algunos países y regiones

de medianos y bajos ingresos donde existen limitaciones similares a las que nos enfrentamos en México, como falta de acceso a medicamentos, tecnología e infraestructura, el uso de donantes haploidénticos ha tenido un efecto positivo, tal es la experiencia en Brasil, Cuba, India, Nepal y África Subsahariana, entre otros, donde se han tratado no solo neoplasias, sino enfermedades benignas de mayor prevalencia, como la anemia aplásica, síndromes de insuficiencia medular, talasemias y hemoglobinopatías, incluyendo modificaciones originales al protocolo del Hopkins.¹⁶⁻¹⁹

EXPERIENCIA EN EL HOSPITAL UNIVERSITARIO DE LA UANL

La administración de la ciclofosfamida posttrasplante se ha convertido en un estándar en nuestra institución desde hace más de 5 años, adaptando el esquema diseñado en Monterrey y Puebla con ciclofosfamida 350 gm/m² y fludarabina 25 mg/m² por 3 días en combinación con dosis variables de melfalán o busulfan dependiendo de la intensidad deseada y añadiendo irradiación corporal total 2 Gy y/o globulina anti-timocito de conejo dependiendo del diagnóstico y los factores de riesgo de rechazo. Hemos reportado nuestros desenlaces en distintos grupos de pacientes, la primera descripción de nuestros resultados fue en conjunto con la Clínica Ruíz de Puebla en 25 niños y adolescentes con 92% de recuperación y supervivencia global a un año del 50%, con incidencia de EICH agudo y crónico del 18 y 15%, respectivamente.²⁰ Posteriormente, nuestros resultados en 16 adultos con enfermedades resistentes o en recaída, en su mayoría leucemias agudas; con EICH agudo grado I/II en el 53% de los pacientes y supervivencia global a un año del 28%.²¹ Recientemente se describieron los trasplantes en adultos mayores, siendo la persona de mayor edad trasplantada de manera exitosa en nuestra institución un hombre de 79 años con mielodisplasia.²² En el curso de

la curva de aprendizaje, hemos logrado realizar cada vez más trasplantes haploidénticos de manera totalmente ambulatoria.²³ Sin embargo, la mayoría requiere hospitalización a la larga, particularmente en el contexto del síndrome de liberación de citocinas (SLC), fenómeno que ocurre con mayor frecuencia al utilizar células de sangre periférica. Afortunadamente, rara vez es grave y se alivia con la ciclofosfamida. Hemos intentado la administración de tocilizumab como prevención de SLC sin éxito, y actualmente estamos reclutando pacientes a un ensayo clínico con distribución al azar para explorar la eficacia de la ciclosporina en el día 0 (Clinicaltrials.gov NCT 04781803). Por otro lado, la reactivación de citomegalovirus es un problema significativo al utilizar esta técnica de profilaxis para EICH, de tal manera que la disponibilidad de estudios de PCR cuantitativo con un tiempo de retorno rápido, así como la disponibilidad del valganciclovir, son indispensables para realizar el procedimiento de manera segura. Otro problema notable es la cistitis hemorrágica. En nuestro centro hemos descrito una incidencia del 27% en 111 pacientes, con mediana de tiempo al desarrollo al día +30 postrasplante (7-149), la mayor parte no son graves, aunque hemos observado dos casos fatales.²⁴

Como estrategia local, en nuestra Institución y en el medio privado, desde 2015 dejamos de buscar donantes no relacionados de manera rutinaria, si hay un familiar haploidéntico disponible y no hay anticuerpos anti-HLA específicos contra el donante. Este último factor es una limitante muy importante para las personas con enfermedades benignas y dependencia transfusional. Desde entonces, hemos realizado un único trasplante no relacionado y abandonado el uso de las células de cordón umbilical. Hemos comparado nuestros desenlaces en adultos y niños con neoplasias de acuerdo con la compatibilidad HLA y el índice de riesgo de recaída por enfermedad, donde observamos una tendencia a utilizar más células

CD34+ ($10 \times 10^6/\text{kg}$ vs $8 \times 10^6/\text{kg}$) y un retraso de 48 horas en el prendimiento plaquetario en los receptores haploidéticos, sin diferencias en la recuperación mieloide. Sin embargo, los desenlaces incluyendo EICH, incidencia acumulada de recaída y SG han sido similares, validando nuestra estrategia.²⁵ En la era del Seguro Popular, con la ahora extinta cobertura de gastos catastróficos, la probabilidad de recibir un trasplante era igual independientemente del tipo de donante; las barreras más grandes en 43 personas no trasplantadas fueron: 1) la actividad de la enfermedad de base (36.6%), 2) la aceptación del procedimiento/abandono al tratamiento ($n = 12$, 29.2%) y en sólo el 12% la disponibilidad de un donante.²⁶ Seguimos realizando trasplantes haploidéticos con frecuencia; en los últimos 3 años (2019-2021) se han realizado 93 procedimientos para tratar múltiples entidades, las más comunes son: leucemia linfoblástica (LLA) y leucemia mieloblástica (LMA), como en otros centros del país. La población incluye adultos y pacientes pediátricos con relación 2:1; con desenlaces variables de acuerdo con el estado funcional del paciente, estado de la enfermedad, intensidad del acondicionamiento, complicaciones peri y postrasplante, entre otros. En el contexto de la pandemia por SARS-CoV-2 la estrategia ambulatoria nos ha permitido minimizar el contacto de los pacientes con el medio hospitalario y hemos logrado perseverar con seguridad sin complicaciones en el periodo inmediato postrasplante.^{27,28}

EXPERIENCIA EN OTROS CENTROS DE MÉXICO

La estrategia de trasplante ambulatorio se ha utilizado ampliamente en la Clínica Ruíz de Puebla y el uso de donantes haploidéticos no es la excepción, habiendo publicado recientemente su experiencia en 20 pacientes, 14 adultos y 6 niños, donde el 55% no requirieron ser hospitalizados.²⁹ En esta misma ciudad, en el Hospital de Especialidades Manuel Ávila Camacho del

IMSS se han reportado los resultados de 20 pacientes (16 con LLA) con mediana de 30 años, donde la mayoría recibieron acondicionamiento mieloablativo y médula ósea, logrando una supervivencia del 58% en una mediana de seguimiento de 24 meses.³⁰ En este mismo centro, en conjunto con el Hospital Ángeles Lomas se reportó la incidencia de EICH agudo en adultos con leucemia al administrar ciclofosfamida postrasplante en 26 receptores haploidéticos de médula ósea y 22 HLA-idénticos con diferentes intensidades de acondicionamiento, reportando una incidencia del 41.6% con 14% grados III/IV.³¹ En el Instituto Nacional de Pediatría se han reportado resultados similares a nuestra experiencia de manera recurrente. En su último reporte, incluyen 76 pacientes con leucemias agudas de los que 27 recibieron un trasplante haploidético. El acondicionamiento se basó en irradiación corporal total (6 Gy), etopósido y ciclofosfamida para LLA y busulfán más ciclofosfamida para LMA. No se documentaron diferencias en los desenlaces de acuerdo con el tipo de trasplante con una supervivencia libre de evento del 46% en ambos y supervivencia global del 75.7 vs 61.5% para donantes idénticos y haploidéticos, respectivamente, en una mediana de 43 meses de seguimiento. Notablemente, aunque no existió una diferencia estadísticamente significativa en la SG, las personas que recibieron trasplante haploidético experimentaron mayor probabilidad de mortalidad no relacionada con recaída del 20.5 vs 5.6% atribuida a manifestaciones más graves de EICH agudo.³² Este mismo grupo, en conjunto con autores del Centro Médico ABC, han reportado 10 casos de pacientes pediátricos con LLA en recaída o resistente que recibieron blinatumomab y fueron consolidados con un trasplante haploidético con excelentes resultados.³³ Por otro lado, de manera interesante y reflejando lo realizado en otros países, el equipo Unidad Médica de Alta Especialidad del Noreste núm. 25 del IMSS en Monterrey ha utilizado el trasplante haploidético para tratar

pacientes con inmunodeficiencias primarias y anemia aplásica de manera exitosa, logrando una supervivencia a corto plazo cercana al 80 y 90%, respectivamente.^{34,35,36}

No existe en México un registro activo que revele cuántos trasplantes haploidénticos se realizan y cuántos centros los han implementado.³⁷ Otros grupos de nuestro país, también reconocidos por su trayectoria en el trasplante de médula ósea, han mencionado utilizar donantes haploidénticos en memorias de congresos y publicaciones en revistas académicas encontradas en una búsqueda realizada por los autores, pero con enfoque distinto al de reportar sus desenlaces al cruzar la barrera del HLA. En orden alfabético: Hospital Civil de Guadalajara Dr. Juan I Menchaca,³⁸ Hospital Infantil de México Federico Gómez³⁹ y el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán.^{40,41}

EL CAMINO A SEGUIR

Los cambios políticos sufridos en el país que han provocado desabasto de medicamentos, pérdida de recursos y falta de inversión y desarrollo en infraestructura en salud, en combinación con la emergencia epidemiológica por COVID-19, han provocado retrasos en el desarrollo del trasplante en nuestro país. Los donantes haploidénticos siempre serán una opción disponible y de bajo costo, en contraste con el crecimiento lento de los donantes no relacionados. Más centros mexicanos deberán colaborar, entrenarse y superar la curva de aprendizaje necesaria para llevar a cabo este procedimiento de manera segura y eficaz, y poder ofrecer esta terapia curativa a más personas en nuestro país.

CONCLUSIÓN

La disponibilidad de donantes haploidénticos ha sido una tecnología disruptiva en el mundo del trasplante alogénico, con un impacto más

pronunciado en países de medianos y bajos ingresos. El uso de donantes haploidénticos ha sido adoptado de manera exitosa por múltiples centros de trasplante en México y se espera que su uso continúe creciendo progresivamente en los años siguientes.

REFERENCIAS

1. Vazquez-Meraz JE, Arellano-Galindo J, Mendoza-García E, Jimenez-Hernandez E, Martinez Avalos A, Velazquez Guadarrama N, et al. Haploidentical bone marrow transplantation in Mexico. *Pediatr Blood Cancer* 2012; 59 (5): 950-2.
2. Gonzalez-Llano O, Rodriguez-Romo LN, Mancias-Guerra Mdel C, Tarin-Arzaga L, Jaime-Perez JC, Herrera-Garza JL, 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 (1): 10-7.
3. 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, posttransplantation cyclophosphamide. *Biol Blood Marrow Transplant* 2008; 14 (6): 641-50.
4. Kanakry CG, Fuchs EJ, Luznik L. Modern approaches to HLA-haploidentical blood or marrow transplantation. *Nat Rev Clin Oncol* 2016; 13 (2): 132.
5. Bashey A, Zhang MJ, McCurdy SR, St Martin A, Argall T, Anasetti C, et al. Mobilized Peripheral Blood Stem Cells Versus Unstimulated Bone Marrow As a Graft Source for T-Cell-Replete Haploidentical Donor Transplantation Using Post-Transplant Cyclophosphamide. *J Clin Oncol* 2017; 35 (26): 3002-9.
6. McCurdy SR, Kasamon YL, Kanakry CG, Bolanos-Meade J, Tsai HL, Showel MM, et al. Comparable composite endpoints after HLA-matched and HLA-haploidentical transplantation with post-transplantation cyclophosphamide. *Haematologica* 2017; 102 (2): 391-400.
7. Ciurea SO, Zhang MJ, Bacigalupo AA, Bashey A, Appelbaum FR, Aljotawi OS, et al. Haploidentical transplant with posttransplant cyclophosphamide vs matched unrelated donor transplant for acute myeloid leukemia. *Blood* 2015; 126 (8): 1033-40.
8. Gu Z, Wang L, Yuan L, Huang W, Li M, Guan L, et al. Similar outcomes after haploidentical transplantation with post-transplant cyclophosphamide versus HLA-matched transplantation: a meta-analysis of case-control studies. *Oncotarget* 2017; 8 (38): 63574-86.
9. Ringden O, Labopin M, Ciceri F, Velardi A, Bacigalupo A, Arcese W, et al. Is there a stronger graft-versus-leukemia effect using HLA-haploidentical donors compared with HLA-identical siblings? *Leukemia* 2016; 30 (2): 447-55.

10. Wieduwilt MJ, Metheny L, Zhang MJ, Wang HL, Estrada-Merly N, Marks DI, et al. Haploidentical vs. sibling, unrelated, or cord blood hematopoietic cell transplantation for acute lymphoblastic leukemia. *Blood Adv* 2021.
11. Yanada M, Konuma T, Yamasaki S, Harada K, Iwasaki M, Kobayashi A, et al. Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation from Alternative Donors in Acute Myeloid Leukemia: A Comparative Analysis. *Transplant Cell Ther* 2021.
12. Gooptu M, Romee R, St Martin A, Arora M, Al Malki M, Antin JH, et al. HLA-haploidentical vs matched unrelated donor transplants with posttransplant cyclophosphamide-based prophylaxis. *Blood* 2021; 138 (3): 273-82.
13. Niederwieser D, Baldomero H, Bazuaye N, Bupp C, Chaudhri N, Corbacioglu S, et al. One and a half million hematopoietic stem cell transplants: continuous and differential improvement in worldwide access with the use of non-identical family donors. *Haematologica* 2021.
14. Jaimovich G, Rolon JM, Baldomero H, Rivas M, Hanesman I, Bouzas L, et al. Latin America: the next region for hematopoietic transplant progress. *Bone Marrow Transplant* 2017; 52 (5): 798.
15. Gragert L, Eapen M, Williams E, Freeman J, Spellman S, Baitty R, et al. HLA match likelihoods for hematopoietic stem-cell grafts in the U.S. registry. *N Engl J Med* 2014; 371 (4): 339-48.
16. Toit JD, McDonald A, Brittain D, Cass M, Thomson J, Oosthuisen J, et al. Is haploidentical hematopoietic cell transplantation using post-transplantation cyclophosphamide feasible in Sub-Saharan Africa? *Transplant Cell Ther* 2021.
17. Carnot Uria J HCC, Muñio Perurena J, Torres Yribar W, de I Campa JD, del Castillo Carrillo C, Rodríguez Fraga Y, López Silva JA, Cepero Llauger K, Pardo Ramírez IK, García García A, Sweiss K, Patel PR, Rondelli D. Bone marrow transplantation in patients with acute leukemia in Cuba: results from the last 30 years and new opportunities through international collaboration. *J Glob Oncol* 2018; 4: 1-7.
18. Uppuluri R, Sivasankaran M, Patel S, Swaminathan VV, Ramanan KM, Ravichandran N, et al. Haploidentical stem cell transplantation with post-transplant cyclophosphamide for primary immune deficiency disorders in children: Challenges and outcome from a tertiary care center in South India. *J Clin Immunol* 2019; 39 (2): 182-7.
19. Uppuluri R, Sivasankaran M, Patel S, Swaminathan VV, Ravichandran N, Ramanan KM, et al. Haploidentical stem cell transplantation in children with benign disorders: improved survival and cost-effective care over 15 years from a single center in India. *Indian J Hematol Blood Transfus* 2019; 35 (3): 426-30.
20. Gonzalez-Llano O, Gonzalez-Lopez EE, Ramirez-Cazares AC, Marcos-Ramirez ER, Ruiz-Arguelles GJ, Gomez-Almaguer D. Haploidentical peripheral blood stem cell transplantation with posttransplant cyclophosphamide in children and adolescents with hematological malignancies. *Pediatr Blood Cancer* 2016; 63 (11): 2033-7.
21. Gómez-Almaguer D C-PP, Lozano-Morales RE, Cardenas-Araujo D, Santana-Hernandez P, Sotomayor-Duque G. Outpatient based haploidentical peripheral blood stem cell transplantation (HSCT) with post-transplantation cyclophosphamide in refractory/relapsed hematological malignancies. Single center experience in Mexico. *Biol Blood Marrow Transplant* 2016; 23 (3): S272.
22. Jaime-Perez JC, Melendez-Flores JD, Ramos-Davila EM, Hernandez-Coronado M, Gonzalez-Trevino M, Tarin-Arzaga L, et al. Outpatient hematopoietic cell transplantation for older adults with hematologic malignancies: Results at an academic tertiary-care center. *J Geriatr Oncol* 2021.
23. Colunga-Pedraza PR, Gomez-De Leon A, Rodriguez-Roque CS, Morcos-Sandino M, Colunga-Pedraza JE, Cantu-Rodriguez OG, et al. Outpatient haploidentical stem cell transplantation using post-transplant cyclophosphamide is safe and feasible. *Transplant Cell Ther* 2021; 27 (3): 259 e1-e6.
24. Gutierrez-Aguirre CH, Esparza-Sandoval AC, Palomares-Leal A, Jaime-Perez JC, Gomez-Almaguer D, Cantu-Rodriguez OG. Outpatient haploidentical hematopoietic stem cell transplant using post-transplant cyclophosphamide and incidence of hemorrhagic cystitis. *Hematol Transfus Cell Ther* 2020.
25. Gómez-De León A M-GC, Colunga-Pedraza PR, Santana-Hernandez P, Velasco IY, Jimenez-Antolínez V, Gomez-González D, Valencia-Alcocer AI, Cantu-Rodriguez OG, Gutiérrez-Aguirre CH, González-Llano O, Gómez-Almaguer D. HLA-matched related versus haploidentical peripheral blood stem cell transplantation in adults and children. Real world outcomes in Mexico. *Biol Blood Marrow Transplant* 2019; 25: S215.
26. Gómez-De León A C-PP, Garcia-Camarillo DE, Bustillos-Muñoz M, Salazar-Riojas R, López-Silva L, Cantu-Rodriguez OG, Gutierrez-Aguirre CH, Gómez-Almaguer D. The road to day 0: barriers from HLA typing to infusion in the era of haploidentical transplantation in Mexico. *Transplant Cell Ther* 2020; 26 (3): S196-7.
27. Jaime-Perez JC, Gonzalez-Trevino M, Melendez-Flores JD, Ramos-Davila EM, Colunga-Pedraza JE, Colunga-Pedraza PR, et al. Safety and feasibility of outpatient hematopoietic cell transplantation in pediatric patients during the COVID-19 pandemic: A single-center experience. *Pediatr Blood Cancer* 2021: e29252.
28. Colunga-Pedraza PR, Colunga-Pedraza JE, Melendez-Flores JD, Gonzalez-Trevino M, Ramos-Davila EM, Gomez-De Leon A, et al. Outpatient transplantation in the COVID-19 era: a single-center Latin American experience. *Bone Marrow Transplant* 2021; 56 (9): 2287-90.
29. Murrieta-Alvarez I, Ruiz-Arguelles GJ. Bien plus Encore: Haplos indeed can be completed on an outpatient basis. *Transplant Cell Ther* 2021; 27 (6): 519-20.
30. Pérez-Lozano U R-OJ, Cruz-Contreras D. Haploidentical bone marrow stem cell transplantation for hematological diseases: experience of a single public Mexican hospital. *Cellular Therapy and Transplantation* 2016; 5 (3): 62.

31. Ovilla-Martínez R P-LU, Cruz-Contreras D. High-dose cyclophosphamide after allogeneic stem cell transplantation as a graft-versus-host-disease prophylactic agent in adult acute leukemia: Experience of two Mexican hospitals. *Cellular Therapy and Transplantation (CTT)* 2016; 5 (3): 60.
32. López-Hernández G R-UN, Salazar-Rosales HD, Del Campo-Martínez MD, Maldonado-Silva K, Martínez-Talavera I, Torres-Girón Y, Velázquez-Isidro S, Altamirano-Lazarte F, Quinto-Morales G, Olaya-Vargas A. . Haploidentical transplant with post-transplant cyclophosphamide versus matched-sibling donor hematopoietic stem cell transplantation in pediatric patients with hematologic malignancies: we must continue to discuss whether one is better than the other or just decide according to the availability of graft source? *Transplantation and Cellular Therapy* 2021; 27 (3): S237.
33. Olaya-Vargas A RLR, Melchor-Vidal Y, Salazar-Rosales HD, López-Hernández G, Ramírez-Urbe RMN. Use of blinatumomab to achieve remission and consolidation with haploidentical transplant with cyclophosphamide post for the treatment of children with refractory acute lymphoblastic leukemia (ALL). *Bone Marrow Transplantation* 2019; 54: 163.
34. Gonzalez-Villarreal MG PLM, Baltazar-Arellano S, Sandoval-Gonzalez A, Martínez-Pozos G, Ortega-Vázquez A, Carrizales-Villarreal JA, Cedillo-Cerda JL, Sorkee-Dávila HP, Ramírez-López AN, Cruz-Contreras D, Guajardo-Leal ML, Sotomayor-Duque G, De León-Cantú RE, Hernández-Valdez R. First line haploidentical stem cell transplantation in children and adolescents with severe aplastic anemia using mobilized peripheral blood as source of CD34+ cells. *Biol Blood Marrow Transplant* 2020; 26: S250-1.
35. Staines-Boone AT, Pompa-Garza MT, Muñoz-Ronquillo T, Sandoval-Gonzalez AC, Muzquiz-Zermeño D, Padilla-Castro MA, García-Campos JA, Sanchez-Sanchez JM, Venegas-Montoya E, Lugo-Reyes SO. Post-transplant cyclophosphamide prevents graft-versus-host disease in haploidentical stem cell transplanted children with inborn errors of immunity: a single-center experience. *Authorea* 2020.
36. Gonzalez-Villarreal G, Pequeno-Luevano M, Baltazar-Arellano S, Sandoval A, Sotomayor-Duque G, Martínez-Pozos G, et al. First-line haploidentical stem cell transplantation in children and adolescents with severe aplastic anemia using mobilized peripheral blood as source of CD34+: Single-institutional experience in a transplant center from northeast Mexico. *Pediatr Transplant* 2021: e14082.
37. Rivera-Franco MM, Leon-Rodriguez E, Gomez-Almaguer D, Gutierrez-Aguirre CH, Valero-Saldana LM, Acosta-Maldonado BL, et al. Building a hematopoietic cell transplantation outcomes registry in Mexico. *Bone Marrow Transplant* 2020; 55 (12): 2279-85.
38. Flores-Jimenez JA, Pimentel-Morales MA, Gonzalez-Rameilla O, Vega-Cortes D, Zambrano-Velarde MA. Ambulatory hematopoietic stem cell transplantation in young adults with acute myeloid leukemia treated with venetoclax and low doses of cytarabine: Report of two cases. *J Adolesc Young Adult Oncol* 2019; 8 (4): 481-3.
39. Arellano-Galindo J, Eugenio VM, Elva JH, Jesus RS, Maria de Los Angeles MR, Rodolfo Norberto JJ, et al. A saprophytic fungus (*Sepedonium*) associated with fatal pneumonia in a patient undergoing stem cell transplantation. *J Int Med Res* 2017; 45 (4): 1430-4.
40. Bourlon C F-AO, García-Ramos JA, Camacho-Hernandez R, Demichelis R, Acosta-Medina AA. Latent tuberculosis in hematopoietic stem cell transplantation: diagnostic and therapeutic strategies to prevent disease activation in an endemic population. *Blood* 2019; 3259.
41. Rivera-Franco MM L-RE. Efecto del Seguro Popular en el trasplante de células progenitoras hematopoyéticas de un instituto nacional de salud. *Rev Hematol Mex* 2020; 21: 142-9.

¿Cómo afronta Latinoamérica la complejidad de los síndromes mielodisplásicos?

Marcelo Iastrebner

Grupo Latinoamericano de Mielodisplasia (GLAM). Servicio de Hematología del Sanatorio Universitario Sagrado Corazón, Buenos Aires, Argentina.

miaastrebner@gmail.com

Latinoamérica se caracteriza por la distribución heterogénea de su población, de sus recursos económicos y del acceso a los servicios de salud, lo cual afecta al diagnóstico y tratamiento de los pacientes con síndromes mielodisplásicos. Dada la complejidad para reconocer la enfermedad, estimar el riesgo pronóstico e indicar un tratamiento, el Grupo Latinoamericano de Mielodisplasia (GLAM) ha realizado encuestas y publicado trabajos procurando conocer la problemática y buscar soluciones a muchas de las necesidades planteadas.

Es nuestro objetivo relevar la experiencia profesional, conocer el ámbito de atención, describir el acceso a métodos diagnósticos, el uso de índices de pronóstico y difundir la experiencia con distintos tratamientos. Se resume el estado de arte de los síndromes mielodisplásicos en Latinoamérica. **Cuadros 1 y 2**

DATOS GENERALES DE LATINOAMÉRICA

20 países

629 millones de habitantes (2019)

Superficie: 22,222.000 km²

Grandes desigualdades sociales

Número de médicos/100,000 habitantes:

Uruguay 3.48, Argentina 3.34, Dominicana 1.22,

Chile 0.71, Perú: 0.38, Bolivia 0.32, Paraguay 0.31,

Ecuador 0.24

Fuente: CEPAL 2019.

RESULTADOS PRELIMINARES DE LA ENCUESTA REALIZADA EN EL VII SIMPOSIO GLAM (ABRIL-21)

Participaron 19 países latinoamericanos, la mayor parte de los consultados fueron hematólogos de adultos con más de 20 años de profesión que trabajaban en zonas urbanas y ejercían su labor principal en el ámbito público. Más de la mitad de ellos asistían al momento de la consulta a más de 5 pacientes con síndromes mielodisplásicos de bajo riesgo y a menos de 5 de alto riesgo.

Los encuestados contaban con servicio de anatomía patológica en su propio centro de atención. La citometría de flujo resultó ser una práctica muy empleada, los laboratorios eran propios de su institución y el citómetro en general de 8 colores. El acceso a los estudios citogenéticos fue muy bueno y más de la mitad de las veces el laboratorio era propio del centro. Un grupo de pacientes debía pagar adicionales para acceder a estos estudios. Para realizar FISH en general las muestras eran derivadas a laboratorios externos. Las principales mutaciones que se solicitan habitualmente son: FLT3-ITD, RUNX1, TK FLT3, ASXL1, TP53, IDH1/2, SF3B1, TET2 y NRAS, pero el acceso a los estudios de secuenciación (NGS) era limitado.

Los índices de pronóstico IPSS-R (principalmente) y el IPSS fueron señalados como los más utilizados en la región. Los hematólogos al dar el diagnóstico a su paciente, preferían referirse a la enfermedad como una "falla medular" y evitar la palabra neoplasia o preleucemia, además, en ese mismo momento, la mayoría de ellos elegían informar todas las alternativas terapéuticas disponibles. A la hora de indicar un tratamiento, las variables que pesaban eran

las comorbilidades, los índices de pronóstico, la edad, la calidad de vida, el subtipo de síndrome mielodisplásico y los efectos adversos asociados con la medicación. Las transfusiones de glóbulos rojos, plaquetas, la administración de filgastrim, la eritropoyetina, la lenalidomida, los quelantes de hierro y la azacitidina se mencionaron como parte del armamento terapéutico habitual. La decitabina no se encontraba disponible en muchos países. Para definir falla al tratamiento hipometilante o a lenalidomida, muchos hematólogos prefirieron esperar hasta completar 4 a 6 ciclos. Apenas un porcentaje muy pequeño de colegas han podido realizar ensayos clínicos en la región.

PUBLICACIONES LATINOAMERICANAS

Como se mencionó en los Cuadros 1 y 2, Latinoamérica no cuenta con un registro común de síndromes mielodisplásicos que permita jerarquizar, centralización o analizar la información proveniente de todos los profesionales, pero es promisorio que se esté construyendo el RELASMD: Registro Latinoamericano de SMD con fecha estimada de inauguración en diciembre de 2021.

A continuación se describirán datos relevantes de publicaciones recientes:

- I. Renée C. et al. Myelodysplastic syndromes in Latin America: state of the art. 60 Global Capacity-Building Showcase 30 November 2018 • Volumen 2, Supplement 1:60-62. **Cuadros 1 y 2**
- II. Flow cytometry diagnosis in myelodysplastic syndrome: Current practice in Latin America and comparison with other regions of the world. Grille S, et al, Leuk Res 2019; 79: 69-74.

En este trabajo se destacó que en Latinoamérica se utilizan 22 (R 17-26) marcadores inmunofenotípicos para el diagnóstico de síndrome mielodisplásico. En el análisis del compartimiento inmaduro se empleaban CD45, CD34, CD117, HLA-DR (92%), mientras que el marcador CD38 (52%), TdT (25%), identificación de linaje B CD10 y CD19 (93%) y marcadores megacariocíticos CD61 y CD42a (26%). Los índices de diagnóstico más usados en la región son Wells FCSS (6%) y Ogata (10%). Los ítems del inmunofenotipo que se incluyen en los reportes eran: progenitores mieloides (75%), aberraciones mieloides (82%), progenitores linfoides (64%) y aberraciones del compartimiento maduro (87%).

Cuadro 1.

Problemas y desventajas	Objetivos y proyectos
Falta de data epidemiológica y demográfica; acceso limitado a herramientas diagnósticas y terapéuticas	Encuestas cada 2 años. Obtención de datos disponibles para las distintas Sociedades o Asociaciones de Hematología y de autoridades gubernamentales
Ocasional información supervisada y centralizada de actualización en SMD	Entrenamiento y enseñanza. Actualización sobre fisiopatología, diagnóstico, sistemas de riesgos, nuevas terapias e investigación
Escasos estudios cooperativos y regionales	Registro Común Latinoamericano-RELASMD
Falta de ensayos clínicos y estudios de investigación básica	Cursos de Investigación y medidas de promoción de ensayos clínicos. Procedimientos de Almacenamiento de muestras. Biobancos
Soporte insatisfecho y falta de información para pacientes	Guías para pacientes y cuidadores. Convenios con alianzas, asociaciones y fundaciones de la especialidad

Cuadro 2.

Acciones tomadas	Resultados
Encuestas	En la primera encuesta explorando el mundo real participaron 458 profesionales de 9 países. 7 citometristas de Latinoamérica participaron en una encuesta en línea: 91 participantes de 15 países. Quedó en evidencia la falta de consenso a las recomendaciones. Como consecuencia se realizó una guía adaptada a la práctica clínica ²
Entrenamientos vía jornadas, simposios, congresos o cursos en línea	Reuniones académicas, simposios en diferentes países, curso en línea de actualización en SMD 3ra edición 2021-23. Pasantías para hematólogos jóvenes en centros de referencias de Latinoamérica (realizada en Bs As 2019)
Creación y mantenimiento de un registro latinoamericano para SMD	Registro Latinoamericano de SMD-RELASMD, (en construcción). Registros Locales: Argentina (http://www.registros-sah.com.ar/), México (https://www.amehac.org/), Perú (https://sph-peru.org/), Brasil (http://tmo.med.br/)
Desarrollo de ensayos clínicos y creación de una página web	Promoción de la investigación básica y ensayos clínicos. Creación de subcomisiones de trabajo
Provisión de información para pacientes	Guías para pacientes y cuidadores (http://www.grupoglam.org/)

- III. Predictive factors of overall survival and treatment response in high risk older patients with MDS and CMML under hypomethylating agents. Latin American MDS group—GLAM. Iastrebnier M, et al HemaSphere 2018; 2 (suppl 1): 569-570. Abstract 1256.

Se describió la supervivencia global de pacientes con síndrome mielodisplásico de alto riesgo no aptos a trasplante bajo tratamiento hipometilante y de la vida real. Se comparó información del registro italiano, español, alemán con datos de Latinoamérica. Las 4 curvas fueron similares entre sí, pero lejos de repetir resultados publicados en el protocolo AZA-001. Los resultados de Registro italiano, español, alemán y latinoamericano fueron respectivamente 16, 13, 17 y 13 meses de supervivencia global, lo que habla de una demanda insatisfecha y necesidad de nuevas terapias.

- IV. Experiencia argentina en síndromes mielodisplásicos. Hematología. Volumen 20. Número Extraordinario: 8-15. Arbelbide

J, et al. I Jornada Latinoamericana de la SAH: Agosto 2016.

El pronóstico de supervivencia en los síndromes mielodisplásicos debería considerar, por un lado, los factores relacionados con el paciente, como las comorbilidades, el estado funcional (cognitivo-geriátrico) y el estatus de desempeño (PS-ECOG por sus siglas en inglés) y, por otro lado, los factores propios de la enfermedad (índices-sistemas predictivos). En el registro argentino (RAEH) se evaluó el estado funcional utilizando el índice de ECOG, la comorbilidad mediante el índice de Charlson y los índices de pronóstico de IPSS, WPSS, IPSS-R, MD Anderson. Con todas estas variables, se analizaron la supervivencia global y el riesgo de evolución a LMA.

- V. Severe thrombocytopenia as a predictor of survival and response to hypomethylating agents in myelodysplastic syndromes: A Latin-American cohort of 212 patients. Lazzarino C, et al. Am J Hematol 2020; 1-3.

El recuento de plaquetas < 30,000/ μ L fue un factor adverso independiente en pacientes

con síndrome mielodisplásico en tratamiento hipometilante. Esta variable se asoció con baja tasa de respuesta y corta supervivencia aun en respondedores.

Este dato resulta muy significativo al momento de considerar la mejor estrategia terapéutica para el paciente.

- VI. Secondary acute myeloid leukemia: Demographic, physiopathogenic, clinical and therapeutic comparative study. Ovilla R, et al. *Blood* 2019; 134 (Supplement_1): 5096.

Esta experiencia publicada en ASH 2019 fue para Latinoamérica una gran demostración de compromiso y trabajo cooperativo. En este estudio se reclutaron 1011 pacientes (693 p-LMA y 318 s-LMA). El estatus de desempeño (ECOG \geq 2), edad \geq 60, recuento de leucocitos \geq 50 x 10⁹/L, citogenético de riesgo escaso y subtipo s-SMD tuvieron al diagnóstico un efecto significativamente desfavorable en la supervivencia global final. La mayoría de los pacientes con s-LMA eran añosos, con alta prevalencia de comorbilidades y de peor estatus de desempeño. Estos hallazgos corroboraron el mal pronóstico y conllevan un gran desafío terapéutico.

CONCLUSIÓN

Los síndromes mielodisplásicos en Latinoamérica son cada vez más diagnosticados y mejor

estudiados. Las herramientas terapéuticas mínimas indispensables están a disposición, aunque se remarca la necesidad de contar con más ensayos clínicos. La comunidad médica reconoce la necesidad de estar actualizada y es cada más ostensible el espíritu de trabajo cooperativo regional.

BIBLIOGRAFÍA

1. René C, et al. Myelodysplastic syndromes in Latin America: state of the art. *Blood Adv* 2018; 2 (Suppl 1): 60-62.
2. Grille S, et al. Flow cytometry diagnosis in myelodysplastic syndrome: Current practice in Latin America and comparison with other regions of the world. *Leuk Res* 2019; 79: 69-74.
3. Iastrebner M, et al. Predictive factors of overall survival and treatment response in high risk older patients with MDS and CMML under hypomethylating agents. Latin American MDS group—GLAM. *HemaSphere* 2018; 2 (suppl 1): 569-570. Abstract 1256.
4. Arbelvide J. Experiencia Argentina en Síndromes Mielodisplásicos. *Hematología* 2016; 20. Número extraordinario: 8-15. I Jornada Latinoamericana de la SAH: Agosto 2016.
5. Lazzarino C, et al. Severe thrombocytopenia as a predictor of survival and response to hypomethylating agents: data from a Latin American cohort. *HemaSphere* 2018; 2 (suppl 1): 570-571. Abstract 1259.
6. Ovilla R, et al. Secondary acute myeloid leukemia: Demographic, physiopathogenic, clinical and therapeutic comparative study. *Blood* 2019; 134 (Supplement_1): 5096.
7. Crisp R, Vidal G, Navarro J, et al. Access to diagnostic and therapeutic 3. tools for myelodysplastic syndromes in general practice: survey among Latin American hematologists. *HemaSphere* 2018; 2 (suppl 1): 940. Abstract 2092.
8. Fenaux P, et al. Challenges of phase III trial design for novel treatments in diseases with no standard treatment: the AZA-001 myelodysplasia study model. *Leuk Res* 2014; 38 (2): 258-62.

Protocolo diagnóstico de la trombocitemia esencial

Elena Juventina Tuna-Aguilar

Médico adscrito al Departamento de Hematología y Oncología. Coordinadora de la Clínica de Leucemias Crónicas y Neoplasias Mieloproliferativas Crónicas, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, Ciudad de México.

elenatuna@yahoo.fr

INTRODUCCIÓN

La trombocitemia esencial (TE) es una neoplasia mieloproliferativa crónica (NMPc) clásica, Filadelfia (Ph) negativa, caracterizada por trombocitosis sostenida ($\geq 450 \times 10^9/L$), megacariocitos grandes y maduros y riesgo incrementado de eventos trombóticos y hemorrágicos y evolución clonal a mielofibrosis, leucemia mieloide aguda o ambas.^{1,2}

En 1934 dos patólogos austriacos, Epstein y Goedel, reportaron un caso de “trombocitemia hemorrágica” en un paciente con trombocitosis extrema y sangrado mucocutáneo recurrente.³ Posteriormente se describieron casos similares en pacientes con médula ósea con hiperplasia megacariocítica.^{4,5} En 2016 la Organización Mundial de la Salud (OMS) definió a la TE combinando datos de laboratorio con hallazgos morfológicos, moleculares y clínicos.¹

EPIDEMIOLOGÍA

La mediana de edad al diagnóstico es de 60 años; sin embargo, una proporción significativa (20%) de personas jóvenes, menores de 40 años, puede llegar a diagnosticarse de TE.⁶ La TE es más frecuente en mujeres con relación hombre-mujer 1:2.⁶ La incidencia de la TE se ha calculado entre 0.21 y 2.5/100,000 personas/año y la prevalencia es de 38-57/100,000 personas/año.²

La mediana de supervivencia es de 18 años (26.7 años en pacientes con riesgo bajo de trombosis), una frecuencia de supervivencia significativa-

mente más corta que la de la población general pareada por edad y sexo.⁷

PATOGÉNESIS MOLECULAR

En TE, como en el resto de las NMPc clásicas (policitemia vera y mielofibrosis primaria), el avance en el conocimiento de los marcadores moleculares, además de los nuevos criterios de la OMS 2016, ha mejorado la exactitud diagnóstica de estas neoplasias. El descubrimiento de la mutación en JAK2 V617F en 2005, seguida por mutaciones en MPL en 2006 y CALR en 2013, ha contribuido a una comprensión más profunda de la patogénesis de la enfermedad y ha facilitado la capacidad diagnóstica.⁸ Estas son mutaciones somáticas siempre adquiridas, aunque existen casos familiares y posiblemente causados por predisposición genética para adquirirlas.⁹

En TE, cerca del 90% de los casos muestran un marcador molecular clonal, llamado mutación desencadenante o mutación canónica, que afecta los genes JAK2, MPL y CALR.

1. JAK2 codifica para una tirosina cinasa intracelular que juega un papel esencial en la hematopoyesis. La ganancia de función (GDF) de la mutación *JAK2V617F* (mutación del exón 14 del gen que codifica la proteína Janus Kinasa 2) es responsable de una mieloproliferación independiente de citocinas vía activación JAK-STAT.²
2. Las dos mutaciones más frecuentes del gen que codifica para el receptor de trombopoyetina, MPL (virus de la leucemia mieloproliferativa por sus siglas en inglés), que afectan el exón 10 y que se han asociado con neoplasias mieloproliferativas, son MPLW515L y MPLW515K, pero se han descrito otras como W515R, W515A, y W515G.^{2,10} Los efectos del MPL mutado son similares a la mutación de JAK2 en la vía JAK-STAT.²

- Las mutaciones más frecuentes en CALR son la delección de 52bp (CALR tipo 1) y la inserción de 5bp (CALR tipo 2); las mutaciones CALR tipo 1-like y la tipo 2-like comparten similitudes estructurales a las dos mencionadas previamente.^{8,11} CALR es una proteína chaperona intracelular, que en su forma mutante es responsable de la exportación de MPL a la superficie celular, llevando activación de la vía JAK-STAT independiente de trombopoyetina.¹²

Aunque las mutaciones desencadenantes se han considerado mutuamente excluyentes, existen estudios que demuestran que el 10-15% de los casos de TE con mutaciones en JAK2V617F con baja carga alélica pueden coexistir con mutaciones de CALR y MPL. El efecto de estas combinaciones aún está por definirse.¹³

En el 10% de los casos de TE no se detectan mutaciones de JAK2, CALR o MPL, denominándose triple negativos, pudiéndose encontrar mutaciones heredadas o somáticamente adquiridas no canónicas por GDF de JAK2 o MPL. En los pacientes triple negativos, las mutaciones no desencadenantes que se detectan más frecuentemente por secuenciación de siguiente generación (NGS) son TET2 (16%), ASXL1 (11%), DNMT3A (6%) y SF3B1 (5%).^{2,14} El verdadero efecto de estas mutaciones en obre el pronóstico de la TE aún no está claro y el uso de NGS en TE no debe ser rutinario.

DIAGNÓSTICO

En pacientes con trombocitosis adquirida y persistente $\geq 450 \times 10^9$ plaquetas/L, la existencia de algunos de los siguientes síntomas o condiciones sugiere una neoplasia mieloides subyacente: síntomas vasomotores (migraña o prurito), síntomas constitucionales (fatiga, diaforesis nocturna, pérdida de peso), esplenomegalia, trombosis en múltiples sitios, trombosis en sitios inusuales

(portal, venas suprahepáticas o venas esplácnicas).¹⁵

En el abordaje de una trombocitosis, es necesario considerar que hay enfermedades que deben excluirse previamente a establecer el diagnóstico de TE. La trombocitosis puede ser de tres tipos: reactiva (o secundaria), trombocitosis clonal (neoplasias mieloides) y la trombocitosis familiar o hereditaria.

El primer paso es descartar una trombocitosis secundaria o reactiva. El grado de trombocitosis no ayuda a distinguir la forma primaria de la secundaria, ya que la trombocitosis extrema ($> 1000 \times 10^9/L$) puede observarse frecuentemente en pacientes con tumores sólidos o enfermedades inflamatorias del intestino. Por el contrario, los pacientes con TE pueden tener un conteo plaquetario entre $450-600 \times 10^9/L$, por lo que el diagnóstico de trombocitosis debe considerarse en el contexto clínico observado.¹³

Los procesos reactivos son la causa más frecuente de trombocitosis; debe iniciarse por la historia clínica y el examen físico en búsqueda de datos de anemia ferropénica o de procesos infecciosos, reumatológicos y neoplásicos,^{3,16} y complementarse con estudios de laboratorio que orienten a dichos diagnósticos, como perfil de hierro y proteína C reactiva.^{3,15} Los estudios de imagen y endoscópicos son de utilidad en los pacientes en quienes se ha descartado anemia ferropénica o procesos infecciosos o inflamatorios, y cuya condición, como edad o manifestaciones clínicas orienten al médico a descartar neoplasia.¹⁵ El algoritmo diagnóstico de trombocitosis se muestra en la **Figura 1** y los diagnósticos diferenciales de las trombocitosis en el **Cuadro 1**.

Una vez descartadas las causas de trombocitosis secundaria, debe realizarse un perfil mutacional, inicialmente la mutación JAK2V617F, si esta

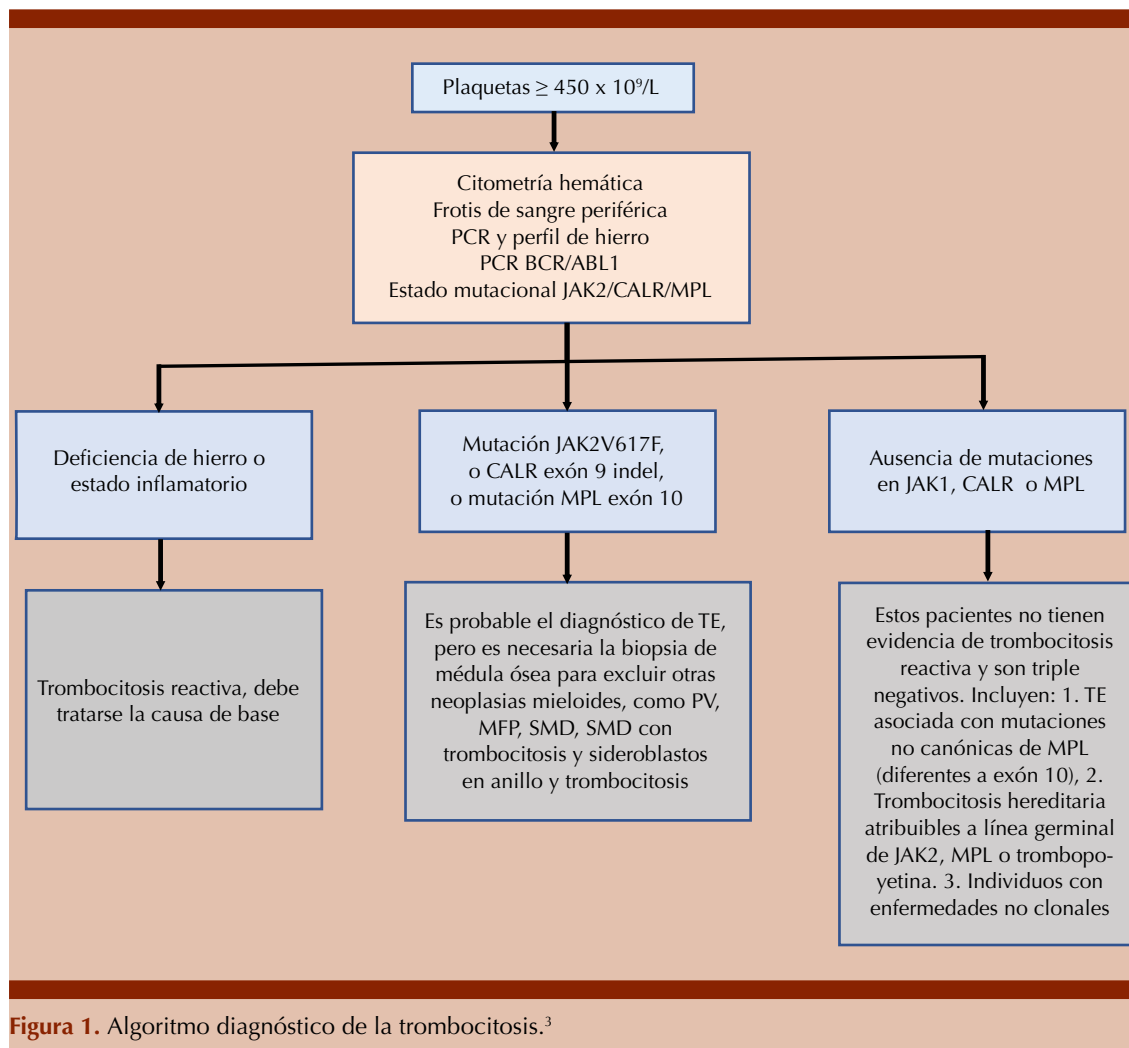


Figura 1. Algoritmo diagnóstico de la trombocitosis.³

es negativa continuar con CALR y, por último, con MPL.

Las causas comunes de trombocitosis primaria (clonal), fuera de TE, incluyen otras neoplasias mieloproliferativas, como la leucemia mieloide crónica Ph+ (que se excluye con la realización de una PCR para BCR/ABL), la policitemia vera o la mielofibrosis primaria, por lo que deben aplicarse los criterios de la OMS 2016.

El sistema de clasificación de la OMS 2016 define criterios mayores y menores para el diagnóstico formal de las neoplasias mieloproliferativas. El **Cuadro 2** muestra los criterios para distinguir entre la TE, mielofibrosis primaria prefibrótica, mielofibrosis primaria evidente temprana y policitemia vera. Incluye la evaluación morfológica de la médula ósea, que actualmente cobra gran importancia.¹ Diferenciar entre una TE y una mielofibrosis primaria prefibrótica o

Cuadro 1. Diagnóstico diferencial de trombocitosis²³

Trombocitosis secundaria	Trombocitosis reactiva	<ul style="list-style-type: none"> Infección Deficiencia de hierro Inflamación Trauma (incluyendo cirugía) Posesplenectomía Pérdida aguda de sangre
	Trombocitosis paraneoplásica	<ul style="list-style-type: none"> Cáncer de pulmón Cáncer de ovario Cáncer cervical Cáncer renal Cáncer gástrico Cáncer de mama
Trombocitosis primaria	Neoplasias mieloproliferativas	<ul style="list-style-type: none"> Trombocitemia esencial Policitemia vera Mielofibrosis primaria
	Otras neoplasias hematológicas	<ul style="list-style-type: none"> Mielodisplasia con del(5q) Mielodisplasia con sideroblastos en anillo y trombocitosis

Cuadro 2. Criterios revisados de la Organización Mundial de la Salud 2016. Neoplasias mieloproliferativas

<p>Policitemia vera (el diagnóstico requiere los tres criterios mayores o los dos primeros mayores y uno menor)</p>	<p>Trombocitemia esencial. (el diagnóstico requiere los 4 criterios mayores o los primeros tres criterios mayores y un criterio menor)</p>	<p>Mielofibrosis prefibrótica o estadio temprano de mielofibrosis (el diagnóstico requiere los 4 criterios mayores o al menos un criterio menor)</p>
<p>Criterios mayores</p> <ol style="list-style-type: none"> Hemoglobina > 16.5 g/ en hombres o > 16 g/dL en mujeres; o hematocrito > 49% en hombres o > 48% en mujeres (I) o incremento de la masa eritrocitaria Médula ósea con proliferación trilineaje (panmielosis) con megacariocitos maduros pleomórficos Presencia de la mutación JAK2 	<p>Criterios mayores</p> <ol style="list-style-type: none"> Plaquetas ($\geq 450 \times 10^9/L$) Biopsia de médula ósea con proliferación de megacariocítica y en pequeños cúmulos No cumplir criterios de la OMS para otras neoplasias mieloides JAK2/CALR/MPL mutado 	<p>Criterios mayores</p> <ol style="list-style-type: none"> Proliferación megacariocítica y atipia, sin fibrosis reticulínica > grado 1, incremento de celularidad en médula ósea ajustada por edad, proliferación megacariocítica y en muchos casos disminución de eritropoyesis. No cumplir criterios para LMC BCR/ABL1 positivo, policitemia vera, TE, síndrome mielodisplásico, u otra neoplasia mieloide. Presencia de mutación para JAK2 V617F CALR o MPL u otro marcador clonal o de menor fibrosis reticulínica reactiva en médula ósea. (II)
<p>Criterio menor Nivel subnormal de eritropoyetina sérica</p>	<p>Criterio menor Otro marcador clonal presente o no encontrar evidencia de trombocitosis reactiva</p>	<p>Criterio menor Anemia no atribuida a una condición coexistente Leucocitosis ($\geq 11,000 \text{ cél/mm}^3$) Esplenomegalia palpable Lactato deshidrogenasa por arriba del límite superior normal para el rango de referencia institucional.</p>

- I. La biopsia de médula ósea puede no ser necesaria si hay hb > 18.5 g/dL (hematócrito 55.5%) en hombres o > 16.5 g/dL (hematócrito 49.5%) en mujeres.
- II. En ausencia de algunos de las tres mutaciones mayores clonales, la búsqueda de otras mutaciones asociadas con neoplasias mieloides (ej: mutaciones ASXL1, TET2, IDH1, IDH2, SRSF2 y SF3B1) puede ser de ayuda en determinar la naturaleza clonal de la enfermedad. La fibrosis reticulínica menor (grado 1) causada por infecciones es notable, como lo son enfermedades autoinmunitarias y otras condiciones inflamatorias crónicas, leucemia de células peludas u otras neoplasias linfoides, cáncer metastásico o mielopatías tóxicas.^{1,15}

evidente temprana es indispensable, porque a pesar de que clínicamente son muy similares y el tratamiento puede llegar a ser idéntico, distinguir estas enfermedades marca el riesgo de progresión y transformación a leucemia aguda, de mayor frecuencia en estas últimas. Las diferencias morfológicas entre trombocitosis reactiva, TE y mielofibrosis primaria prefibrótica se muestran en la **Figura 2**.

Algunos pacientes con TE pueden mostrar concentraciones de eritropoyetina (EPO) subnormales y tales pacientes podrían estar predispuestos a padecer policitemia vera durante su curso clínico, expresar mayores concentraciones de hemoglobina (hb) y tener mutaciones en JAK2.^{20,21}

El tipo de mutación somática influye el curso clínico de la enfermedad. Los pacientes con JAK2V617F mutado tienen mayor incidencia de eventos cardiovasculares y progresión a mielofibrosis primaria que el tipo silvestre.¹⁷ Los pacientes con mutantes de CALR son predominantemente masculinos, más jóvenes, con mayores conteos plaquetarios, menores concentraciones de hemoglobina y menor riesgo de

trombosis;¹⁸ más del 80% tienen mutaciones de CALR tipos 1 y 2, siendo este último estrechamente asociado con mayor conteo plaquetario.¹⁹

La evaluación de la carga sintomática en NMPC ha mostrado que aunque la TE tiene síntomas menos severos, la prevalencia de síntomas constitucionales reportados por los pacientes es relativamente alta.^{3,22} La aplicación de la escala de carga sintomática MPN-SAF TSS (*Myeloproliferative Neoplasm Symptom Assessment Form total symptom score*), por sus siglas en inglés, debe aplicarse en cuanto se establece el diagnóstico de TE.²²

RIESGO TROMBÓTICO Y HEMORRÁGICO

La estratificación actual de TE y policitemia vera se designa para estimar la probabilidad de trombosis recurrente; en TE, ésta incluye cuatro categorías (**Cuadro 3**): muy bajo riesgo (edad \leq 60 años, sin antecedente de trombosis y JAK2 no mutado), bajo riesgo (edad \leq 60 años, sin antecedente de trombosis y JAK2 mutado), riesgo intermedio (edad $>$ 60 años, sin antecedente de trombosis y JAK2 no mutado) y riesgo alto (edad $>$ 60 años, antecedente de trombosis

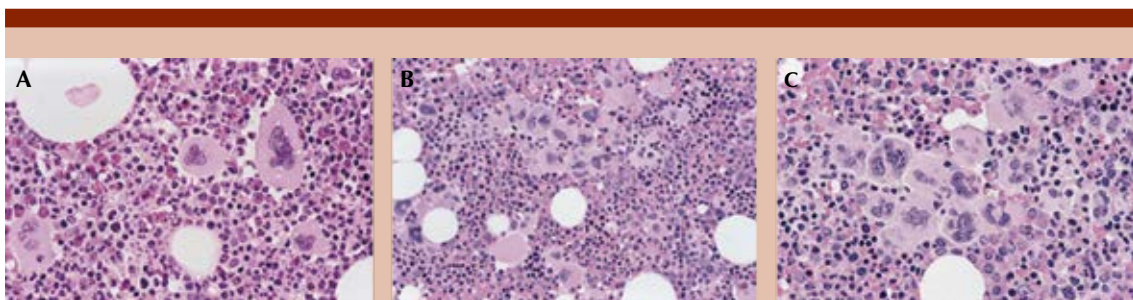


Figura 2. Hallazgos morfológicos de médula ósea con trombocitosis reactiva (A), trombocitemia esencial (B) y mielofibrosis prefibrótica (C). En la trombocitosis reactiva, los megacariocitos son morfológicamente normales y dispersos. En trombocitemia esencial tienen apariencia de megacariocitos maduros, multilobulados, que pueden semejar cuernos de ciervo y forman pequeños cúmulos; en contraste en la mielofibrosis prefibrótica tienen núcleos hipercromáticos e irregulares y forman cúmulos gruesos.¹⁵

y JAK2 mutado). En adición, la trombocitosis extrema (plaquetas > 1000 x 10⁹/L) puede estar asociada con enfermedad de von Willebrand adquirido (EvWA) y, en consecuencia, aumento de riesgo de sangrado.²¹ Es relevante establecer su presencia al diagnóstico de TE. A diferencia de la EvW congénita, en EvWa, el factor de von Willebrand (FvW) se sintetiza normalmente; sin embargo, es rápidamente removido del plasma mediante proteólisis.

Con o sin trombocitosis extrema la relación cofactor de ristocetina:factor de von Willebrand antigénico (FvW:RCo/FvW:Ag) < 0.6 es un estudio que sugiere EvWa y no debe faltar cuando se diagnostica un paciente con TE, teniendo presente que la prueba más confiable, pero poco accesible para diagnosticarla es la medición de

las concentraciones de multímeros de alto peso molecular del FvW.¹⁵

La estratificación de riesgo es de suma utilidad en cuanto se ha establecido el diagnóstico, porque orienta el tratamiento a seguir. La clasificación de riesgo por NCCN y generalidades del tratamiento ajustado a riesgo se muestran en el **Cuadro 3**.

CONCLUSIONES

El avance en el conocimiento de los marcadores moleculares, además de los nuevos criterios de la OMS 2016, ha mejorado la exactitud diagnóstica de la TE.

Diferenciar entre TE y mielofibrosis primaria prefibrótica y evidente temprana es importante

Cuadro 3. Guías NCCN de tratamiento basado en riesgo en trombocitemia esencial

Riesgo	Muy bajo	Bajo	Intermedio	Alto
Características del paciente	Edad ≤ 60 años, sin antecedente de trombosis y JAK2 no mutado	Edad ≤ 60 años, sin antecedente de trombosis y JAK2 mutado	Edad > 60 años, sin antecedente de trombosis y JAK2 no mutado	Edad > 60 años, antecedente de trombosis y JAK2 mutado
Frecuencia de trombosis	0.44%/año, sin factores de riesgo cardiovascular; 1.05%/años, con factores de riesgo cardiovascular	1.59%/año sin factores de riesgo cardiovascular; 2.57%/año con factores de riesgo cardiovascular	1.44%/año, sin factores de riesgo cardiovascular; 1.64%/años, con factores de riesgo cardiovascular	2.63%/año, sin factores de riesgo cardiovascular; 4.17%/años, con factores de riesgo cardiovascular
Manejo de factores de riesgo cardiovascular	Aspirina 81-100 mg/día por síntomas vasculares	Aspirina 81-100 mg/día por síntomas vasculares	Aspirina 81-100 mg/día por síntomas vasculares	Aspirina 81-100 mg/día por síntomas vasculares
Tratamiento TE	Terapia citorreductora NO se recomienda como tratamiento inicial	Terapia citorreductora NO se recomienda como tratamiento inicial	Terapia citorreductora NO se recomienda como tratamiento inicial	Tratamiento de primera línea con hidroxiurea o interferón alfa 2a o anagrelide. Segunda línea con hidroxiurea, interferón alfa 2a, o anagrelide, o referir a ensayo clínico

La aspirina debe prescribirse con precaución en pacientes con trombocitosis extrema o EvWA, o sangrado. La aspirina puede no reducir el riesgo de trombosis e incrementar el de sangrado entre pacientes con TE de bajo riesgo y CALR mutada. La aspirina puede no prevenir trombosis en los pacientes con TE de muy bajo riesgo y quienes no tiene factores de riesgo cardiovascular.

Recomendaciones de experto consideran que dosis bajas de aspirina **dos veces** diarias en pacientes con TE, incluye pacientes con trombocitosis de bajo riesgo con factores de riesgo cardiovascular, riesgo intermedio para trombosis y pacientes con trombosis arterial que tienen alto riesgo de recurrencia.¹⁵

por sus implicaciones de pronóstico. Los criterios de la OMS 2016 han sido de gran utilidad ya que muestran las diferencias morfológicas de los megacariocitos y el grado de mielofibrosis primaria entre estas afecciones.

La comunicación entre el hematólogo y el hematopatólogo es relevante para lograr un diagnóstico preciso.

En TE establecer el riesgo de trombosis al diagnóstico, así como la carga sintomática, repercutirá en el tratamiento y, en consecuencia, en la calidad de vida y supervivencia del paciente.

REFERENCIAS

1. Barbui T, et al. The 2016 WHO classification and diagnostic criteria for myeloproliferative neoplasms: document summary and in-depth discussion. *Blood Cancer J* 2018; 8: 15.
2. Mora B, Passamonti F. Developments in diagnosis and treatment of essential thrombocythemia. *Expert Rev. Hematol* 2019; 12: 159-171.
3. Rumi E, Cazzola M. How i treat essential thrombocythemia. *Blood* 2016; 128: 2403-2414.
4. Fanger H. *N Engl J Med* 1954; 250: 456-461.
5. Ozer FL. Primary hemorrhagic thrombocythemia. *Am J Med* 1960; 28: 807-823.
6. Chuzi S, Stein BL. Essential thrombocythemia: a review of the clinical features, diagnostic challenges, and treatment modalities in the era of molecular discovery. *Leuk Lymphoma* 2017; 58: 2786-2798.
7. Szuber N, et al. 3023 Mayo Clinic patients with myeloproliferative neoplasms: Risk-stratified comparison of survival and outcomes data among disease subgroups. *Mayo Clin Proc* 2019; 94: 599-610.
8. Klampfl T, et al. Somatic mutations of calreticulin in myeloproliferative neoplasms. *N Engl J Med* 2013; 369: 2379-2390.
9. Rumi E, et al. Familial chronic myeloproliferative disorders: Clinical phenotype and evidence of disease anticipation. *J Clin Oncol* 2007; 25: 5630-5635.
10. Vainchenker W, Kralovics R. Genetic basis and molecular pathophysiology of classical myeloproliferative neoplasms. *Blood* 2017; 129: 667-679.
11. Pietra D, et al. Differential clinical effects of different mutation subtypes in CALR-mutant myeloproliferative neoplasms. *Leukemia* 2016; 30: 431-438.
12. Chachoua I, et al. Thrombopoietin receptor activation by myeloproliferative neoplasm associated calreticulin mutants. *Blood* 2016; 127: 1325-1335.
13. Mansier O, et al. Clinical and biological characterization of MPN patients harboring two driver mutations, a French intergroup of myeloproliferative neoplasms (FIM) study. *Am J Hematol* 2018; 93: E84-E86.
14. Tefferi A, et al. Targeted deep sequencing in polycythemia vera and essential thrombocythemia. *Blood Adv* 2016; 1: 21-30.
15. Tefferi A. Essential thrombocythemia. *N Engl J Med* 2019; 381: 2135-2144.
16. Lin RJ, Afshar-Kharghan V, Schafer AI. Paraneoplastic thrombocytosis: The secrets of tumor self-promotion. *Blood* 2014; 124: 184-187.
17. Vannucchi AM, et al. Clinical profile of homozygous JAK2 617V>F mutation in patients with polycythemia vera or essential thrombocythemia. *Blood* 2007; 110: 840-846.
18. Rotunno G, et al. Impact of calreticulin mutations on clinical and hematological phenotype and outcome in essential thrombocythemia. *Blood* 2014; 123: 1552-1555.
19. Tefferi A, Pardanani A. Myeloproliferative neoplasms: A contemporary review. *N Engl J Med* 2019; 381: 2135-2144.
20. Szuber N, et al. Serum erythropoietin levels in essential thrombocythemia: phenotypic and prognostic correlates. *Blood Cancer J* 2018; 8: 0-3.
21. Tefferi A, Barbui T. Polycythemia vera and essential thrombocythemia: 2021 update on diagnosis, risk-stratification and management. *Am J Hematol* 2020; 95: 1599-1613.
22. Emanuel RM, et al. Myeloproliferative neoplasm (MPN) symptom assessment form total symptom score: Prospective international assessment of an abbreviated symptom burden scoring system among patients with MPNs. *J Clin Oncol* 2012; 30: 4098-4103.
23. Appleby N, Angelov D. Clinical and laboratory assessment of a patient with thrombocytosis. *Br J Hosp Med* 2017; 78: 558-564.

Coagulopatía asociada con LAM M3: etiopatogenia y tratamiento

Gregorio Campos-Cabrera

Laboratorios Fátima de Michoacán. Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo, Morelia, Michoacán, México.

gregorio_campos@hotmail.com

INTRODUCCIÓN

La leucemia promielocítica aguda o leucemia aguda mieloblástica M3 (LAM M3) es una neoplasia hematológica agresiva caracterizada por la traslocación recíproca entre el gen del receptor alfa de ácido retinoico en el cromosoma 17 y el gen de la leucemia promielocítica en el cromosoma 15 en el 95% de los casos, denominada t(15;17)(q22;q21) o PML-RAR α . En el restante 5% de los casos la traslocación del cromosoma 17 se da con otros genes localizados en diferentes cromosomas.¹ Constituye aproximadamente entre el 5 y el 13% de todas las leucemias agudas mieloblásticas, en Estados Unidos y entre el 15 y 20% en México.²⁻⁵ Descrita por primera vez en 1949, se hizo evidente que este tipo de LAM se asociaba con complicaciones hemorrágicas, principalmente por fibrinólisis, aunque también complicaciones tromboticas.^{6,7} Se comentará la coagulopatía asociada con LAM M3 con t(15;17).

Las manifestaciones hemorrágicas a cualquier nivel son comunes en la manifestación inicial de la LAM M3, encontrándose hasta en el 84 % de los casos. Esto incluye muerte por sangrado, al sistema nervioso central en el 65 % de los casos y por sangrado pulmonar en el 32%, el restante 3% a otros órganos, lo que considera muerte temprana por LAM M3 si ocurre en los primeros 30 días desde el diagnóstico y el tratamiento de inducción.^{8,9} Las concentraciones de fibrinógeno menores a 150 mg/dL y leucopenia por neutropenia en un paciente con diagnóstico de leucemia aguda mieloblástica debe hacernos sospechar clínicamente que se trata de una LAM M3.¹⁰

La mayoría de los casos cursan con trombocitopenia, con mediana de 29,000/ μ L, el tiempo de protrombina alargado con mediana de 63 segundos, tiempo de tromboplastina parcial normal con mediana de 26 segundos y fibrinógeno disminuido con mediana de 134 mg/dL.^{7,11,12} Lo que supone que la coagulación intravascular diseminada, por sí sola, no es el componente más importante en la coagulopatía de la LAM M3,^{10,11,12} y sugiere el papel de la hiperfibrinólisis primaria como la responsable de las manifestaciones de sangrado.

Los dos mecanismos que contribuyen a la coagulopatía de la LAM M3 son la CID inducida por factor tisular con fibrinólisis secundaria y la hiperfibrinólisis primaria. Esta última es la que predomina en la fisiopatología y ocasiona riesgo elevado de sangrado mayor.^{7,13}

El factor tisular es el principal mediador de la hemostasia normal y patológica. Se expresa dentro de las células del endotelio vascular y es expuesto en una forma activa en la superficie de la célula cuando hay daño a la pared vascular. El factor tisular (FT) fija al factor VII y lo activa (FVIIa). El complejo FT+FVIIa activa a los factores IX y X, lo que culmina con la formación de trombina que a su vez convierte al fibrinógeno en fibrina. Este mecanismo en condiciones patológicas puede llevar a la CID. Los promielocitos malignos contienen grandes cantidades de FT debido a que el oncogén RAR α activa al promotor del factor tisular y aumenta su expresión por apoptosis de los promielocitos.^{13,14,15} El resultado final de esta sobreexpresión de FT es coagulopatía por consumo, con disminución de los factores de la coagulación y del fibrinógeno, además de fibrinólisis secundaria ocasionada por la presencia de fibrina. Existen concentraciones altas de dímeros D, complejo trombina antitrombina fragmento 1.2 de la protrombina debido al consumo de los factores de la coagulación; sin embargo, el TTPa no se encuentra alargado y

las concentraciones de fibrinógeno no están tan disminuidas como en la CID por sepsis, además, las concentraciones de proteína C, proteína S y antitrombina III están preservadas, a diferencia de las concentraciones en la CID por sepsis, lo que ha llevado a pensar que en la coagulopatía de la LAM M3, la CID no es la característica principal.^{7,10,13,16}

Los promielocitos malignos expresan en su superficie concentraciones altas de anexina II, la cual al fija plasminógeno y al activador tisular del plasminógeno (tPA), potenciando la formación de plasmina en 60 veces. La plasmina fragmenta la fibrina e inactiva y degrada al fibrinógeno junto a los factores V y VIII de la coagulación. Esta fibrinólisis primaria condiciona concentraciones bajas de fibrinógeno y se ha considerado un mecanismo importante de las manifestaciones de sangrado en la LAM M3.^{7,13,17} El tPA y el activador del plasminógeno tipo uroquinasa se expresan en los promielocitos malignos. La interacción de ambos con la anexina II incrementa la fibrinólisis independiente de la trombina. Además, existe deficiencia de alfa-2-antiplasmina y del inhibidor del activador del plasminógeno, lo que exacerba la hiperfibrinólisis,^{18,19} aunado a incremento en las concentraciones del inhibidor de la vía del factor tisular.¹³ Lo anterior explica el estado de hiperfibrinólisis que lleva al sangrado y es el predominante en las manifestaciones de la coagulopatía de la LAM M3.

También tenemos un estado de hipercoagulabilidad que puede ocasionar eventos trombóticos. El factor tisular derivado de micropartículas (FTMP) se encuentra elevado en el plasma de los pacientes con LAM M3. Este FTMP proviene fragmentos de las membranas de los promielocitos malignos, de las plaquetas, de las células endoteliales y de los monocitos, activa al factor X e induce la generación de trombina. Los promielocitos malignos producen en exceso varias citocinas con actividad procoagulante: interleucina 1b,

interleucina 6 y factor de necrosis tumoral alfa; que aumentan la actividad del FT y del inhibidor del activador del plasminógeno, además de reducir las concentraciones de trombomodulina, lo que puede ocasionar eventos trombóticos que se observan en el 5 al 20% de los pacientes con LAM M3.^{7,13,16}

Existen varias revisiones de la estratificación de riesgo de sangrado en pacientes con LMA M3. Entre los marcadores más utilizados están la cuenta total de leucocitos elevada, la cuenta baja de plaquetas, el tiempo de protrombina alargado, el tiempo de tromboplastina parcial activada alargado, concentraciones bajas de fibrinógeno y el ECOG de 2 o más. Sin embargo, el que se repite constantemente en todos estudios es la cuenta de leucocitos mayores a 10,000/ μ L y se asocia como factor independiente para complicaciones por sangrado mayor y muerte, ya que se relaciona directamente con mayor masa tumoral y, por tanto, mayor carga de FT y mayor actividad de anexina II.^{7,8,11,12,13,16}

Antes de la administración de ácido transretinoico (ATRA) la mortalidad temprana por hemorragia era de 10 al 20%. Ésta se ha reducido a un 5% con el uso de ATRA en forma temprana, incluso cuando hay sospecha clínica de que el paciente tiene una LAM M3. No se conoce completamente el mecanismo mediante el cual el ATRA ayuda a controlar la coagulopatía, pero se sabe que induce diferenciación de los promielocitos y, por tanto, disminuyen las concentraciones de FT y de anexina II e incrementando las de trombomodulina. En estudios pivote usando trióxido de arsénico en la inducción junto con ATRA o quimioterapia no hubo reporte de muertes tempranas asociadas con sangrado en pacientes con LMA M3 de riesgo bajo; sin embargo, no hay datos en pacientes en alto riesgo. El trióxido de arsénico se fija a la oncoproteína PML y la degrada lo disminuye su actividad y contribuye a disminución de la

coagulopatía. Existe una nueva forma de muerte celular llamada ETosis que se observa en LAM M3, en la que la cromatina nuclear tiene contacto directo con enzimas intracelulares y sus restos pueden ser liberados a la circulación en forma de trampas extracelulares de neutrófilos, lo que ocasiona daño endotelial y activación de la coagulación con sangrado intracraneal, hemorragia alveolar y síndrome de diferenciación, lo que contribuye a un sangrado tardío en este tipo de pacientes.^{7,13,16,20,21,22}

Además del tratamiento temprano con ATRA el apoyo transfusional es trascendental para la prevención del sangrado en LAM M3. La transfusión de plasma fresco congelado, crioprecipitados, fibrinógeno y plaquetas debe ser administrada una vez al día cuando menos, para mantener concentraciones de fibrinógeno entre 100 y 150 mg/dL, la cuenta de plaquetas por arriba de 30,000 a 50,000/ μ L y el INR por debajo de 1.5. Los estudios de laboratorio para la coagulopatía que deben realizarse diario, y más seguido en caso necesario, hasta la desaparición de la coagulopatía son: biometría hemática, tiempo de protrombina, tiempo de protrombina parcial activada, fibrinógeno, dímero D y productos de la degradación de fibrina y fibrinógeno. La utilización de heparina y otros anticoagulantes, ácido tranexámico y otros antifibrinolíticos es cuestionable y no deben utilizarse de forma rutinaria fuera de ensayos clínicos. Los procedimientos invasivos, como colocación de catéter venoso central, punción lumbar, broncoscopia y otros, deben evitarse antes y durante la inducción a la remisión por el riesgo de complicaciones de sangrado.^{20,23,24}

CONCLUSIONES

La LAM M3 se asocia con coagulopatía en la que predomina el sangrado por hiperfibrinólisis, pero también pueden existir complicaciones trombóticas. La administración temprana de ATRA y

apoyo transfusional son estrategias efectivas para disminuir las complicaciones y la mortalidad temprana durante la inducción a la remisión.

REFERENCIAS

1. Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, Thiele J, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood* 2016; 127: 2391-2405.
2. Ribeiro RC, Rego E. Management of APL in developing countries: epidemiology, challenges and opportunities for international collaboration. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2006: 162-168.
3. Douder D. The epidemiology of acute promyelocytic leukemia. *Best Pract Res Clin Hematol* 2003; 16: 357-367.
4. Ruiz-Argüelles GJ. Promyelocytic Leukemia in Mexican Mestizos. *Blood* 1997; 89: 348.
5. Campos-Cabrera G, et al. Acute Leukemias in West Central Mexico: Interinstitutional Experience. *Blood* 2017; 130: 5037.
6. Croizat P, Favre-Gilly J. Les aspects du syndrome hémorragique des leucémies. *Sang* 1949 ; 20 : 417-421.
7. Mantha S, Tallman MS, Soff GA. What's new in the pathogenesis of coagulopathy in acute promyelocytic leukemia. *Curr Opin Hematol* 2016; 23: 121-126.
8. Mitrovic M, Suvajdzic N, Bogdanovic A. International Society of Thrombosis and Hemostasis Scoring System for disseminated intravascular coagulation ≥ 6 : a new predictor of hemorrhagic early death in acute promyelocytic leukemia. *Med Oncol* 2013; 30: 478.
9. De la Serna J, Montesinos P, Vellenga E. Causes and prognostic factors of remission induction failure in patients with acute promyelocytic leukemia treated with all-trans retinoic acid and idarubicin. *Blood* 2008; 111: 3395-3402.
10. Lee HJ, Park HJ, Kim HW, Park SG. Comparison of laboratory characteristics between acute promyelocytic leukemia and other subtypes of acute myeloid leukemia with disseminated intravascular coagulation. *Blood Res* 2013; 48: 250-253.
11. Mantha S, Tallman MS, Devlin SM, Soff GA. Predictive factors of fatal bleeding in acute promyelocytic leukemia. *Thromb Res* 2018; 164: S98-S102.
12. Naymagon L, Moshier E, Tremblay D, Mascarenhas J. Predictors of early hemorrhage in acute promyelocytic leukemia. *Leukemia Lymphoma* 2019. DOI: 10.1080/10428194.2019.1581187.
13. Hambley BC, Tomuleasa C, Ghiur G. Coagulopathy in Acute Promyelocytic Leukemia: Can We Go Beyond Supportive Care? *Front Med* 2021. DOI: 10.3389/fmed.2021.722614.
14. Yan J, Wang K, Dong L, et al. PML/RAR α fusion protein transactivates the tissue factor promoter through a GAGC-containing element without direct DNA association. *Proc Natl Acad Sci USA* 2010; 107: 3716-3721.

15. Wang J, Weiss I, Svoboda K, Kwaan HC. Thrombogenic role of cells undergoing apoptosis. *Br J Haematol* 2001; 115: 382-391.
16. David S, Mathews V. Mechanism and management of coagulopathy in acute promyelocytic leukemia. *Throm Res* 2018; 164: S82-S88.
17. Liu Y, Wang Z, Jiang M, et al. The expression of annexin II and its role in the fibrinolytic activity in acute promyelocytic leukemia. *Leuk Res* 2001; 35: 879-884.
18. Avvisati G, Ten Cate JW, Sturk A et al. Acquired alpha-2-antiplasmin deficiency in acute promyelocytic leukemia. *Br J Haematol* 1988; 70: 43-48.
19. Sakata Y, Murakami T, Noro A, et al. The specific activity of plasminogen activator inhibitor-1 in disseminated intravascular coagulation with acute promyelocytic leukemia. *Blood* 1991; 1949-1957.
20. Sanz MA, Montesinos P. Advances in the management of coagulopathy in acute promyelocytic leukemia. *Throm Res* 2020; 191S1: S63-S67.
21. Zhu HH, Gou ZP, Jia JS, et al. The impact of oral arsenic trioxide on coagulopathy in acute promyelocytic leukemia. *Leuk Res* 2018; 65: 14-19.
22. Stahl M, Tallman MS. Acute promyelocytic leukemia (APL): remaining challenges towards a cure for all. *Leuk Lymphoma* 2019; 60: 3107-3115.
23. Sanz MA, Grimwade D, Tallman MS, et al. Management of acute promyelocytic leukemia: recommendations from an expert panel of the European LeukemiaNet. *Blood* 2009; 113: 1875-1891.
24. Sanz MA, Fenaux P, Tallman MS, et al. Management of acute promyelocytic leukemia: updated recommendations from an expert panel of the European LeukemiaNet. *Blood* 2019; 133: 1630-1643.

Enfermedad injerto contra huésped aguda, cómo diagnosticarla y tratarla

Cesar Homero Gutiérrez Aguirre

Profesor del Servicio de Hematología, Hospital Universitario Dr. José E González, Universidad Autónoma de Nuevo León, Nuevo León, México
hematohu@yahoo.com

INTRODUCCIÓN

La enfermedad injerto contra huésped aguda (EICHa) es una complicación del trasplante alogénico de células hematopoyéticas (alo-TCH) que generalmente se manifiesta en los primeros 100 días postrasplante, constituyéndose en una de las principales causas de morbilidad y mortalidad. Se han implementado diferentes estrategias para prevenir esta complicación, como el uso de técnicas de alta resolución en la determinación de los HLA, la depleción de linfocitos T en la bolsa de células hematopoyéticas recolectadas y el uso de diferentes medicamentos en el acondicionamiento o después del trasplante de células, como inhibidores de calcineurina (ciclosporina y tacrolimus), metotrexato, ciclofosfamida, esteroides, micofenolato mofetil, sirolimus, alemtuzumab (anticuerpo monoclonal anti-CD52, bortezomib, tocilizumab, vorinostat, ruxolitinib, etc. Sin embargo, a pesar de todas estas medidas la incidencia de EICHa permanece entre 20% y 80% dependiendo de diversos factores y manifestándose de manera inicial con afección a piel en 75% de los casos, tracto gastrointestinal en 30% de los casos y con menor frecuencia en hígado en 8% de los casos.^{1,2} La EICHa se puede considerar una “emergencia hematológica” ya que de no establecerse un plan terapéutico de manera oportuna el paciente morirá por complicaciones como sepsis, desequilibrio hidroelectrolítico, falla orgánica, entre otras.

FISIOPATOLOGÍA

Como ya es bien sabido, la EICHa se origina por la acción de los linfocitos T de donante que

reconocen y reaccionan en contra las diferencias de histocompatibilidad entre el donante y el receptor. Esta reacción es favorecida por condiciones que se ocurren en cada etapa del alo-TCH. Durante el acondicionamiento, los esquemas de quimioterapia o radiación lesionan tejidos, como el epitelio intestinal ocasionando la liberación de mediadores inflamatorios, como el factor de necrosis tumoral (TNF), interleucina 1 (IL-1), entre otras moléculas que promueven la activación y maduración de células presentadoras de antígenos (APCs) y crecimiento de los linfocitos T del donador. Posteriormente la activación y estimulación de los linfocitos T del donador es seguida del reconocimiento e interacción con el receptor de células T (TCR) y la molécula coestimuladora CD28 expresada en la superficie de las APCs. En un tercer paso se observa la diferenciación y expansión de las células T alorreactivas en diferentes subsets, incluyendo células T efectoras, de memoria, reguladoras, ayudadoras y citotóxicas, como Th1/Tc1, Th2/Tc2, entre otras. Posteriormente ocurre el desplazamiento de las células T activadas hacia los órganos blanco de la EICHa activando el reclutamiento de otros leucocitos efectores. Finalmente, las células T efectoras producen citocinas tóxicas y otros efectores inmunitarios que inducen la muerte celular de los tejidos afectados. Los principales efectores son los linfocitos T citotóxicos CD4+ y CD8+. El tejido dañado incrementa las señales inflamatorias perpetuando y aumentando el proceso inflamatorio.³ Los neutrófilos también participan como efectores de la EICHa al promover la activación de linfocitos T y producir especies reactivas de oxígeno (ROS).⁴

Tradicionalmente se han descrito diferentes factores de riesgo que favorecen esta complicación en el trasplante alogénico, como la disparidad en los HLA entre donante y receptor, incluyendo las diferencias entre los antígenos de histocompatibilidad menor, toxicidad del esquema de

acondicionamiento utilizado, uso de células hematopoyéticas obtenidas por aféresis, el esquema de profilaxis utilizado, edad avanzada del paciente, donante femenino para receptor masculino, donante no relacionado, entre otros.³

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

A diferencia de la EICH crónica (EICHc) que se caracteriza por un proceso autoinmunitario y fibrosis, la EICHa se caracteriza por un potente proceso inflamatorio que ocurre en los primeros 100 días del trasplante, aunque es aceptado que ambas formas de EICH pueden coexistir.⁵ La EICHa es conducida principalmente por los linfocitos Th1 y Th17, mientras que en la forma crónica participan principalmente los linfocitos Th2.

Las manifestaciones clínicas de la EICHa se observan exclusivamente en la piel, el tubo digestivo y el hígado. En la piel la manifestación típica es un exantema eritematoso maculopapular que puede observarse en cualquier sitio, incluyendo las palmas y las plantas e, incluso, afectar toda la piel del cuerpo y su gravedad puede ir desde un aspecto de quemadura solar hasta la eritrodermia con ampollas y descamación con lesiones semejantes a la necrólisis epidérmica tóxica. En el aparato digestivo la manifestación más frecuente es la diarrea típicamente verde y líquida ocasionada por la inflamación del colon, otros síntomas son anorexia, náusea, vómito, sangrado de tubo digestivo, íleo y dolor abdominal. En el hígado, la EICHa se manifiesta clínicamente con ictericia, aunque frecuentemente es asintomática detectándose en los exámenes de laboratorio, caracterizada por hiperbilirrubinemia y elevación de enzimas con patrón colestático, aunque también puede observarse elevación de las transaminasas.

Otros órganos que aún no son aceptados como sitio blanco de la EICHa, pero que algunos au-

tores piensan que también pueden ser afectados por la EICHa, son los riñones (caracterizado por incremento en la creatinina sérica, micro o macroalbuminuria, hipertensión arterial y síndrome nefrótico), la médula ósea (manifestada como mala función de injerto), el sistema nervioso central (caracterizado por encefalitis, mioclonías y síndrome vestibular) y los pulmones (caracterizado por síndrome de neumonía idiopática con neumonitis intersticial, hemorragia alveolar difusa y síndrome de dificultad respiratoria periprendimiento.⁶ En la mayoría de los casos el diagnóstico se establece por exclusión de otras enfermedades que estén afectando estos órganos.

DIAGNÓSTICO Y ESTADIFICACIÓN

El diagnóstico de la EICHa se establece por las manifestaciones clínicas y la exclusión de otras causas; sin embargo, en ocasiones puede ser difícil establecerlo con certeza, por lo que debe recurrirse a la biopsia de tejido afectado. El objetivo de la respuesta inmunitaria en la EICHa son las células epiteliales, como las células basales y suprabasales de la epidermis, de la mucosa intestinal y del epitelio de los ductos biliares, caracterizado en los tres órganos por un infiltrado de células inmunitarias junto a células apoptóticas llamadas células satélites de necrosis.⁷

Ante la sospecha de EICHa, es deseable, aunque no imprescindible, el diagnóstico histológico antes de iniciar tratamiento; sin embargo, el tratamiento debe iniciarse de inmediato cuando la EICHa afecta más del 50% de la piel, si se observa bilirrubina mayor a 3.1 mg/dL, diarrea mayor a 500-1000 mL diarios o náusea y vómito persistentes. Cuando hay afección del tubo gastrointestinal es necesario incluir en el diagnóstico diferencial infecciones por rotavirus, adenovirus o *Clostridium difficile*, así como daño tisular causado por la quimioterapia o radioterapia administrada pretrasplante.⁸ Cuando la EICHa afecta la piel puede confundirse con otras causas

de exantema maculopapular, como el que se observa en las reacciones de hipersensibilidad inducidas por medicamentos y en exantemas virales.⁹ Para estadiar la enfermedad, se utiliza la escala modificada de Glucksberg, considerada el mejor predictor, que clasifica la EICHa en 4 estadios: leve (I), moderado (II), grave (III) y muy grave (IV), considerando que en los grados III-IV la mortalidad puede ser tan alta como del 50 al 70%.¹⁰ **Cuadros 1 y 2**

TRATAMIENTO DE LA EICH AGUDA

A pesar de que con la administración de esteroides se obtienen repuestas modestas y sus efectos adversos pueden ser importantes, éstos se consideran el tratamiento de primera línea contra la EICHa debido a su efecto en la producción de citocinas inflamatorias. Los principales efectos adversos son hiperglucemia, inmunosupresión y osteopenia, además de que aproximadamente el 50% de los pacientes no responden a esteroides y es necesario agregar medicamentos de segunda línea.¹¹ Los esteroides tópicos son de utilidad en la EICHa leve (grado I); sin embargo, en los grados II-IV se recomienda prescribir esteroides sistémicos a dosis elevadas, como prednisona

Cuadro 2. Grados de enfermedad injerto contra huésped aguda (EICHa) de acuerdo con los criterios de Glucksberg

Grado de EICHa	Sitios afectados
I	Solo piel 1 o 2
II	Piel 3, y/o hígado 1, y/o gastrointestinal 1
III	Hígado 2 o 3, y/o gastrointestinal 2 o 3
IV	Piel 4, y/o hígado 4

1-2 mg/kg/día o metilprednisolona 1-2 mg/kg/día o su equivalente, durante al menos 14 días, combinado con el inmunosupresor prescrito y, de acuerdo con la respuesta observada, disminuir la dosis gradualmente. No se ha observado mayor respuesta al administrar dosis mayores a 2 mg/kg/día de esteroides.¹² Por otra parte, los esteroides orales no absorbibles, como la budesonida y beclometasona, son útiles en el tratamiento de la EICHa intestinal; sin embargo, al inicio siempre deben prescribirse en combinación con esteroides sistémicos. Los esteroides deben cambiarse rápidamente a medicamentos de segunda línea si el paciente tiene efectos adversos importantes o si la EICHa intestinal se agrava en los primeros 3 días de tratamiento. Si la EICHa permanece estable o se observa mejoría inicial, es necesario

Cuadro 1. Criterios de Glucksberg modificados para estadiación de enfermedad injerto contra huésped aguda (EICHa)

Estadio	Piel (porcentaje de superficie corporal afectada por exantema)	Hígado (bilirrubina total en mg/dL)	Gastrointestinal inferior (diarrea en mL/día)	Gastrointestinal superior
0	Sin exantema	< 2	< 500	Sin náusea ni evidencia de EICHa en el estómago o duodeno
1	< 25%	2-3	> 500	Náusea persistente con evidencia histológica de EICHa en estómago o duodeno
2	25-50%	3.1-6	> 1000	-
3	> 50%	6.1-15	> 1500	-
4	Eritrodermia generalizada	>15	Dolor abdominal grave/ íleo	-

mantener el tratamiento durante 5 a 14 días para evaluar la necesidad de cambio de tratamiento. Se considera que la EICHa es resistente a esteroides si después de 3 días de tratamiento (≥ 2 mg/kg/día de prednisona o equivalente) se observa progresión de la enfermedad, o si después de 3 a 5 días de tratamiento no hay mejoría, o si la respuesta es incompleta después de 28 días de tratamiento. También puede considerarse que la EICHa es dependiente de esteroides cuando se observa respuesta inicial a los esteroides con progresión al disminuir la dosis o suspenderlos.¹⁰

Tratamiento de segunda línea

Existen diferentes opciones terapéuticas de segunda línea; sin embargo, la respuesta que puede obtenerse continúa siendo baja, observando algún grado de respuesta en el 20 al 40% de los casos, con supervivencia a largo plazo de solo el 5 al 30%. Los agentes terapéuticos que se prescriben solos o combinados con esteroides incluyen rituximab, agentes anti-CD25 como daclizumab (respuesta global: 40-85%), sirolimus (respuesta global: 57-76%), globulina antitimocito (respuesta global: 54%), fotoféresis extracorpórea (respuesta global: 60%), mico-fenolato, tacrolimus, alemtuzumab (respuesta global: 62-83%), agentes antifactor de necrosis tumoral como etanercept (respuesta global: 69%) e infliximab (respuesta global: 15-60%), pentostatina (respuesta global: 7-43%), células mesenquimales (respuesta global: 72%) y trasplante de microbiota fecal. (**Cuadro 3**).^{3,13,14} En 2019 ruxolitinib fue aprobado por la FDA para el tratamiento de la EICHa resistente a esteroides en niños y adultos con respuesta global que va del 38 al 80% al suprimir la proliferación de linfocitos T y la producción de citocinas. El ruxolitinib es un inhibidor de cinasa JAK1 y JAK 2 prescrito inicialmente en el tratamiento de mielofibrosis y policitemia vera. El estudio INCB 18424-271 incluyó 49 pacientes con EICH aguda (II-IV) resistente a esteroides quienes

recibieron ruxolitinib 5 mg c/12 h/180 días vía oral, combinado con metilprednisolona 2 mg/kg/día observando una respuesta global al día 28 del 57.1% (30% respuesta completa) con mediana de duración de la respuesta de 16 días, mediana de supervivencia global de 10.9 meses y mortalidad del 49%.¹⁵

MEDICAMENTOS EN INVESTIGACIÓN

Existen diferentes opciones terapéuticas de segunda línea que aún se encuentran en resultados preliminares, algunos de estos medicamentos son el Itacitanib, un inhibidor selectivo Jak1 con respuestas globales del 78% a 28 días de tratamiento;¹⁶ Begelomab, un anticuerpo monoclonal anti-CD26 con respuesta global entre del 56 al 69% al día 28 de tratamiento incluyendo pacientes con EICHa grave en el hígado y el intestino; vedolizumab, un anticuerpo monoclonal que inhibe la interacción de $\alpha 4\beta 7$ de linfocitos T con su ligando MAdCAM-1 en el endotelio con respuesta global del 35% al día 28 de tratamiento.¹⁷ Neihulizumab, anticuerpo monoclonal que actúa sobre linfocitos T activados y su desplazamiento a zonas de inflamación con respuesta global del 91% sólo en la piel y Brentuximab vedotin, un anticuerpo monoclonal conjugado contra el CD30 presente en las células T activadas con respuesta global del 38.2% a 28 días de tratamiento, entre otros.¹⁸

CONCLUSIÓN

La EICHa es frecuentemente resistente a las opciones terapéuticas de primera línea causando alta morbilidad y mortalidad en los pacientes con alotrasplante, aunque se han utilizado múltiples opciones terapéuticas, aún no contamos con un tratamiento estándar de alta efectividad, por lo que la elección del tratamiento de segunda línea dependerá de las condiciones clínicas del paciente, la experiencia del centro de trasplante y la disponibilidad del medicamento, tratando

Cuadro 3. Opciones terapéuticas para enfermedad injerto contra huésped aguda (EICHa) y su mecanismo de acción

Agente	Respuesta global	Mecanismo de acción
Sirrolimus (Rapamune®)	57-76%	Inhibe de mTOR bloqueando el ciclo celular de linfocitos T
Daclizumab (Zinbryta®)	40-85%	Anti-receptor de IL2 de linfocitos T
Etanercept (Embrel®)	69%	Anti-TNF α
Infliximab (Remicade®)	15-60%	Anti-TNF α
Fotoféresis extracorpórea	60%	Inducción de células T regs
Pentostatina (Nipent®)	7-43%	Apoptosis de células T y NK
Globulina antitimocito (Timoglobulina®)	54%	IgG contra linfocitos T
Alemtuzumab (Campath®)	62-83%	Anti CD52 contra linfocitos
Ruxolitinib (Jakavi®)	38-80%	Inhibidor JAK, reduce citocinas y activación de células T reguladoras
Células mesenquimales	72%	Inhiben activación de células B y T
Trasplante de microbiota fecal	72%	Mediación de citocinas antiinflamatorias

en la medida de lo posible, iniciar el tratamiento elegido en cuanto el paciente muestre las primeras manifestaciones de esta complicación.

REFERENCIAS

1. Saad A, De Lima M, Anand S, Raj Bhatt V, Bookout R, Chen G, Couriel D, et al. Hematopoietic Cell Transplantation, Version 2.2020. *J Natl Compr Canc Netw* 2020; 18 (5): 599-634.
2. Srinagesh H, Levine J, Ferrara J. Biomarkers in acute graft-versus-host disease: new insights. *Ther Adv Hematol* 2019; 10: 1-8. doi: 10.1177/2040620719891358.
3. Villa N, Rahman M, McFadden G, Cogle Ch. Therapeutics for graft-versus-host disease: from conventional therapies to novel virotherapeutic strategies. *Viruses* 2016; 8 (85): 1-30. doi:10.3390/v8030085.
4. Schwab L, Goroncy L, Palaniyandi S, Gautam S, Triantafyllou A, Mocsai A, Reichardt W, Karlsson F, Radhakrishnan S, Hanke K., et al. Neutrophil granulocytes recruited upon translocation of intestinal bacteria enhance graft-versus-host disease via tissue damage. *Nat Med* 2014, 20: 648-654.
5. Blazar BR; Murphy WJ, Abedi M. Advances in graft-versus-host disease biology and therapy. *Nat Rev Immunol* 2012; 12: 443-458.
6. Mariotti J, Penack O, Castagna L. Acute graft-versus-host-disease other than typical targets: between myths and facts. *Transplantation Cellular Therapy* 2021; 27: 115-124.
7. Holler E, Greinix H, Zeiser R. The EBMT handbook. Primera edición. Open access publication. EBMT 2019.

8. Renteria A, Levine J, Ferrarab J. Therapeutic targets and emerging treatment options in gastrointestinal acute graft-versus-host disease. *Expert Opin Orphan Drugs* 2016; 4 (5): 469-484. doi:10.1517/21678707.2016.1166949
9. Chanprapaph K, Leerunyakul K, Niparuck P, Rutnin S. A clinical and histological comparison between acute cutaneous graft-versus-host disease and other maculopapular eruptions following hematopoietic stem cell transplantation: a retrospective cohort. *Int J Dermatol* 2021; 60: 60-69.
10. Schoemans H, Lee S, Ferrara J, Wolff D, Levine J, Schultz K, et al. EBMT-NIH-CIBMTR Task Force position statement on standardized terminology & guidance for graft-versus-host disease assessment. *Bone Marrow Transplantation* 2018; 53: 1401-1415.
11. Friend B, Schiller G. Beyond steroids: A systematic review and proposed solutions to managing acute graft-versus-host disease in adolescents and young adults. *Blood Rev* 2021; 100886. doi:10.1016/j.blre.2021.100886.
12. Jamil M, Mineishi S. State-of-the-art acute and chronic GVHD treatment. *Int J Hematol* 2015; 101 (5): 452-66. doi: 10.1007/s12185-015-1785-1.
13. Renteria A, Levine J, Ferrara J. Therapeutic targets and emerging treatment options in gastrointestinal acute graft-versus-host disease. *Expert Opin Orphan Drugs* 2016; 4 (5): 469-484. doi: 10.1517/21678707.2016.1166949.
14. Hamilton BK. Current approaches to prevent and treat GVHD after allogeneic stem cell transplantation. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2018; 2018 (1): 228-235. doi: 10.1182/asheducation-2018.1.228
15. Przepiorka D, Luo L, Subramaniam S, Qiu J, Gudi R, Cunningham LC, et al. FDA Approval Summary: Ruxolitinib for treatment of steroid-refractory acute graft-versus-host

- disease. *Oncologist* 2020; 25 (2): e328-e334. doi: 10.1634/theoncologist.2019-0627.
16. Schroeder M, Khoury J, Jagasia M, Ali H, Schiller G, Staser K, et al. A phase 1 trial of itacitinib, a selective JAK1 inhibitor, in patients with acute graft-versus-host disease. *Blood Adv* 2020; 4 (8): 1656-1669.
 17. Mehta R, Saliba R, Jan A, Shigle T, Wang E, Nieto Y, et al. Vedolizumab for Steroid Refractory Lower Gastrointestinal Tract Graft-Versus-Host Disease. *Transplant Cellular Ther* 2021; 27: 272.e1.
 18. Abedin S, Hamadani M. Experimental pharmaceuticals for steroid-refractory acute graft-versus-host disease. *J Exp Pharmacol* 2020; 12: 549-557.

Utilidad e interpretación de la citometría de flujo en neoplasias hematológicas

Pedro Arturo Zárate-Rodríguez

Hospital Central Sur de Alta Especialidad Pemex, CDMX. Laboratorios Diagnómicos. CDMX.

zarate.pedro2011@gmail.com

INTRODUCCIÓN

Desde finales de del decenio de 1980, la información fenotípica y genética se ha ido incorporando continuamente a la práctica diagnóstica a través de las nuevas clasificaciones de consenso, de uso extendido en el diagnóstico y clasificación de las hemopatías malignas. Aunado al comportamiento clínico, en la clasificación actual de la OMS, la mayor parte de las distintas entidades y subgrupos de hemopatías clonales consideran criterios citomorfológicos, histopatológicos, genético-moleculares e inmunofenotípicos.

Estas herramientas confirman el diagnóstico de los métodos convencionales y mejora su clasificación, por lo que han cambiado su papel diagnóstico de segunda línea a su aplicación directa tanto para el diagnóstico inicial, como para la vigilancia del tratamiento, al menos en las neoplasias más frecuentes. En la citometría de flujo este cambio ha sido especialmente notable ya que puede realizarse un recuento confiable, específico, sensible y reproducible de las distintas subpoblaciones celulares presentes en una muestra biológica donde las células se encuentran suspendidas individualmente en un compartimiento celular específico (sangre, médula ósea, LCR y algunos otros fluidos), diferenciando células neoplásicas de su contrapartida normal.

Esta metodología avanzada, automatizada, objetiva y altamente sensible permite realizar análisis multiparamétricos de la célula individual a través de sus características físico-químicas, de

la expresión de proteínas celulares, tanto de superficie como intracelulares; usando anticuerpos monoclonales (AcMo) unidos a fluorocromos, que son detectados y visualizados mediante un sistema informático apropiado y de forma rápida, lo que permite analizar mayor número de partículas en un corto lapso, obteniendo información simultánea de varios parámetros celulares, identificando antígenos de superficie y citoplasmáticos, cuantificando la intensidad antigénica por medio de los canales medios de fluorescencia, usando múltiples marcajes para detectar la coexpresión de antígenos aberrantes, sobre la misma célula anormal.

EL PAPEL PRINCIPAL DEL ANTIGENO CD45 EN EL ESTUDIO DE LAS HEMOPATÍAS MALIGNAS

El antígeno pan leucocitario CD45 es una proteína expresada de manera constitutiva en todas las células hematopoyéticas, que incrementa su densidad de expresión en los estadios finales de la hematopoyesis, en los diferentes linajes celulares leucocitarios y permanece de manera estable en las células maduras. Las células eritroides y las plaquetas pierden la expresión de esta proteína a lo largo de su diferenciación. El CD45 pertenece a una familia compleja de glicoproteínas de alto peso molecular, compuesto por cinco isoformas, tiene actividad tirosin-fosfatasa y realiza una función importante en la regulación de la diferenciación celular. La determinación del grado de expresión del antígeno CD45 es de particular importancia, porque permite:

1. Discriminar entre las células blásticas inmaduras normales (CD45+débil) y maduras (CD45 +brillante).
2. Identificar si la población a estudiar es inmadura o madura.
3. Definir el linaje celular, en conjunto con el parámetro SS (complejidad celular) por lo que el Dot plot de estos dos

indicadores, separa las poblaciones de una muestra de sangre periférica o de un aspirado de médula ósea

4. Inferir el estadio de maduración.

ABORDAJE PARA EL ANÁLISIS E INTERPRETACIÓN DEL INMUNOFENOTIPO EN NEOPLASIAS HEMATOLÓGICAS

Debido a que los paneles de anticuerpos multicolores utilizados en los laboratorios de diagnóstico proporcionan cada vez mayor información sobre células individuales que dan como resultado conjuntos de datos complejos, se requiere una amplia experiencia para la interpretación correcta de los datos de citometría de flujo. Muchos laboratorios clínicos aún continúan confiando en sus propios paneles de anticuerpos y configuraciones de instrumentos, con niveles altos de subjetividad en el análisis; un resultado depende de la experiencia y el conocimiento de los expertos locales y del reactivo específico utilizado, que es altamente variable entre los laboratorios. Los paneles utilizados en diferentes laboratorios son muy diversos. Con el fin de disminuir la subjetividad y variabilidad en las mediciones de inmunotipificación, varios grupos de expertos han generado recomendaciones y pautas de consenso. Pero ninguno de estos grupos intentó estandarizar todo el proceso de análisis, fundamental para obtener datos reproducibles y comparables, tanto a nivel intra e interlaboratorio. A estos paneles creados por expertos, se les identifica como Paneles Armonizados. Es indiscutible que actualmente, las mediciones estandarizadas son indispensables para el diagnóstico y vigilancia de enfermedades residuales mínimas en leucemias agudas, linfomas y mieloma múltiple. Asimismo, los datos comparables entre laboratorios son esenciales para los estudios multicéntricos y ensayos clínicos. Por lo que será más conveniente para los pacientes e Instituciones, utilizar paneles que cuentan con una estandarización reconocida,

siendo la del Consorcio Euroflow la que mejor cumple con lo señalado.

PANELES DE DIAGNÓSTICO DE EUROFLOW

El Consorcio EuroFlow, apoyado por la Unión Europea, tuvo como objetivo la innovación y estandarización del inmunofenotipo para el diagnóstico y clasificación de neoplasias hematológicas mediante la introducción de citometría de flujo de 8 colores con procedimientos de laboratorio y paneles de anticuerpos completamente estandarizados, para lograr resultados comparables entre diferentes laboratorios. Se requirió la selección de combinaciones óptimas de fluorocromos compatibles y el diseño y evaluación de procedimientos operativos estándar (POS) adecuados para la configuración de los instrumentos (citómetros de flujo automatizados), compensación de fluorescencia, así como la preparación de muestras. Euroflow desarrolló herramientas de software para la evaluación tanto de anticuerpos individuales y paneles de anticuerpos. La evaluación multicéntrica demostró altos niveles de reproducibilidad basados en la implementación estricta de los POS y sus paneles de anticuerpos. Los más de 6 años de extensos experimentos de colaboración y el análisis de cientos de muestras de células de pacientes y controles sanos en los centros EuroFlow han proporcionado por primera vez protocolos de laboratorio y herramientas de software para la inmunofenotipificación por citometría de flujo de 8 colores completamente estandarizada para leucocitos normales y neoplásicos en médula ósea y sangre periférica; obteniendo datos muy comparables, que se integraron en una sola base de datos.

ALGORITMO EUROFLOW

Dependiendo de los datos clínicos y morfológicos del paciente, se inicia el proceso realizando el tamizaje para leucemias agudas (Tubo ALOT) o un *screening* de linfocitosis (tubo LST); asimismo,

un tubo de *screening* para el análisis de las discrasias de células plasmáticas (PCST). Analizado el *screening*, se decide la selección del panel correspondiente y específico para el caso.

Esta plataforma se ajusta al algoritmo de diagnóstico EuroFlow, que se define por parámetros clínicos y de laboratorio (por esta razón es de suma importancia anexar toda la información clínica posible del paciente, además de su laminilla para evaluar morfología y la presencia de blastos).

Los paneles Euroflow en conjunto con el *software* Infinicyt (que se caracteriza por realizar análisis de datos multivariados de poblaciones celulares), ofrece un análisis personalizado y resultados altamente especializados. Estos experimentos podrán compararse con otros laboratorios que también cuenten con el protocolo Euroflow, así, la estandarización garantiza su reproducibilidad. **Figura 1**

LEUCEMIAS AGUDAS

Utilizando un panel de *screening*, como el de la estrategia estandarizada de Euroflow, con 8 marcadores (tubo ALOT) puede realizarse el estudio de análisis para diagnóstico por inmunofenotipo hasta del 95% de las leucemias agudas: de precursores B, T o mieloides. **Figura 2**

LEUCEMIA AGUDA LINFOBLÁSTICA B

A partir del *screening*, para clasificar adecuadamente se utiliza el panel estandarizado Euroflow para LAL de precursores B, definiendo entonces LAL-ProB, Pre B I, Pre B II y LAL B madura (EGIL, 2000). **Cuadro 1**

MIELODISPLASIA (SMD)

Los síndromes mielodisplásicos son un grupo de enfermedades clonales de la stem cell hemato-

poyética caracterizada por citopenia(s), displasia de una o más líneas celulares mieloides, hematopoyesis inefectiva y mayor riesgo de padecer leucemia mieloide aguda.

Se caracteriza por alteraciones morfológicas, acumulación de anomalías genéticas y diversas alteraciones fenotípicas en precursores y células maduras en M.O. La morfología tradicionalmente ha definido a los síndromes mielodisplásicos, pero no siempre es clara en el diagnóstico.

En el contexto clínico, la citogenética es el parámetro más importante en síndromes mielodisplásicos ya que tiene implicaciones diagnósticas, pronósticas y terapéuticas.

Sin embargo, los casos más frecuentes de consulta clínica son los pacientes citopénicos con citogenética no concluyente, donde existe la necesidad de confirmar o descartar un diagnóstico, para poder establecer el tratamiento.

En el diagnóstico de SMD, el análisis por citometría de flujo (CMF) de células de médula ósea se ha introducido como cocriterio (apoyo diagnóstico).

Basados en la diferenciación fenotípica de un proceso de maduración normal en las líneas celulares eritroide, mieloide, linfoide, etc. pueden identificarse alteraciones fenotípicas de pacientes en cuya hematopoyesis, el proceso de maduración no es normal.

La CMF describirá anomalías fenotípicas (anormalidades en la expresión antigénica de células individuales), en diferentes líneas celulares que contribuyen al diagnóstico diferencial entre procesos mielodisplásicos y condiciones reactivas u otras neoplasias hematológicas o no hematológicas causantes de las citopenias. Consensos de grupos experimentados, como el ELN, han definido y publicado criterios fenotípicos com-

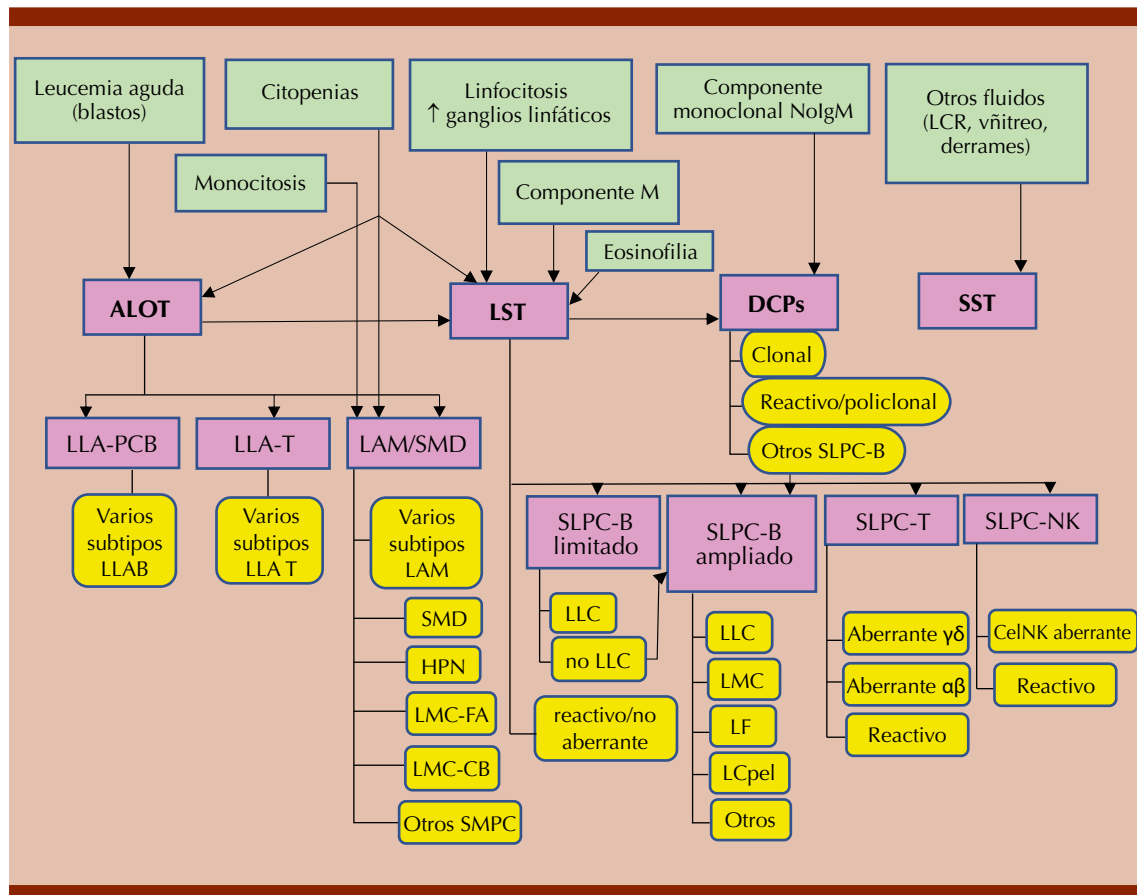


Figura 1. Algoritmo de diagnóstico con la estrategia EUROFLOW.

patibles con mielodisplasia de las tres líneas celulares. Son múltiples criterios, por lo que solamente analistas experimentados podrán establecer compatibilidad diagnóstica, utilizando el panel Euroflow para diagnóstico de LAM/SMD o alguna estrategia no estandarizada, pero basada en el análisis de la maduración de cada línea.

El adecuado análisis morfológico y los estudios citogenéticos nunca son sustituibles en el diagnóstico del síndrome mielodisplásico; lamentablemente, ante la falta de estos dos elementos, se excede la demanda de inmunofenotipo, conllevando a un exceso inadecuado. **Figura 3**

El inmunofenotipo indiscutiblemente tiene utilidad demostrada en la clasificación de los síndromes mielodisplásicos con exceso de blastos (OMS 2017); la cuenta de mieloblastos siempre será más precisa que la cuantificada morfológicamente.

SÍNDROMES LINFOPROLIFERATIVOS CRÓNICOS

Como en las leucemias agudas, Euroflow cuenta con un *screening* para la identificación de linfocitos maduros, T y B (tubo LST) usando el algoritmo de la **Figura 4** para el análisis:

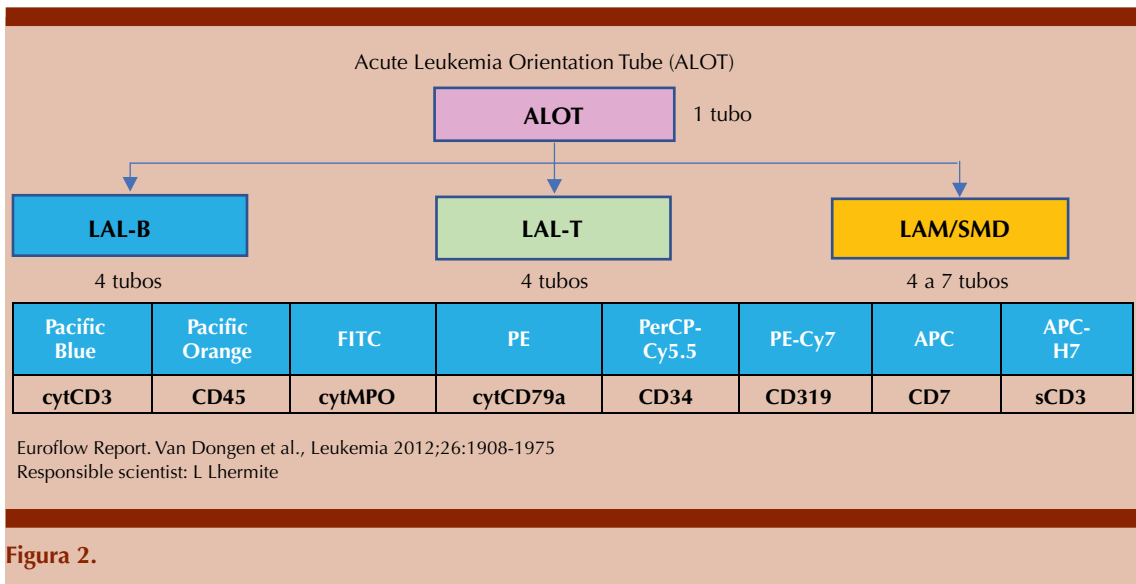


Figura 2.

Cuadro 1. Panel Euroflow: clasificación de leucemias agudas de precursores de células B

Tubo	V450	V500c	FITC	PE	PERCP CY5.5	PE CY7	APC	APC H7
1	CD20	CD45	CD58	CD66c	CD34	CD19	CD10	CD38
2	slgk	CD45	cylgμ	CD33	CD34	CD19	slgμ /CD117	cylgλ
3	CD9	CD45	nuTdT	CD13	CD34	CD19	CD22	CD24
4	CD21	CD45	CD15		CD34	CD19	CD123	CD81

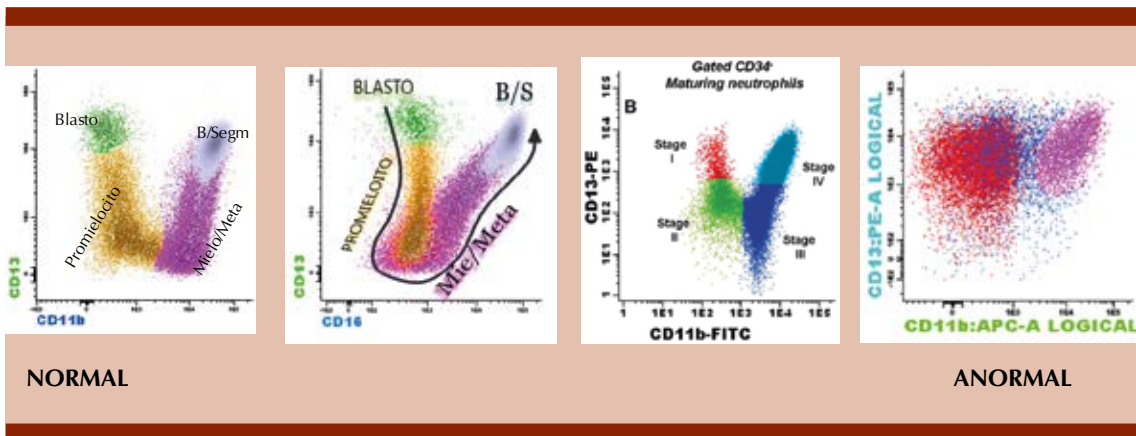


Figura 3. Patrones alterados en la diferenciación fenotípica de serie neutrófila compatibles con síndrome mielodisplásico. El análisis siempre se basa en la comparación con el proceso normal, en todas las líneas celulares presentes en la muestra.

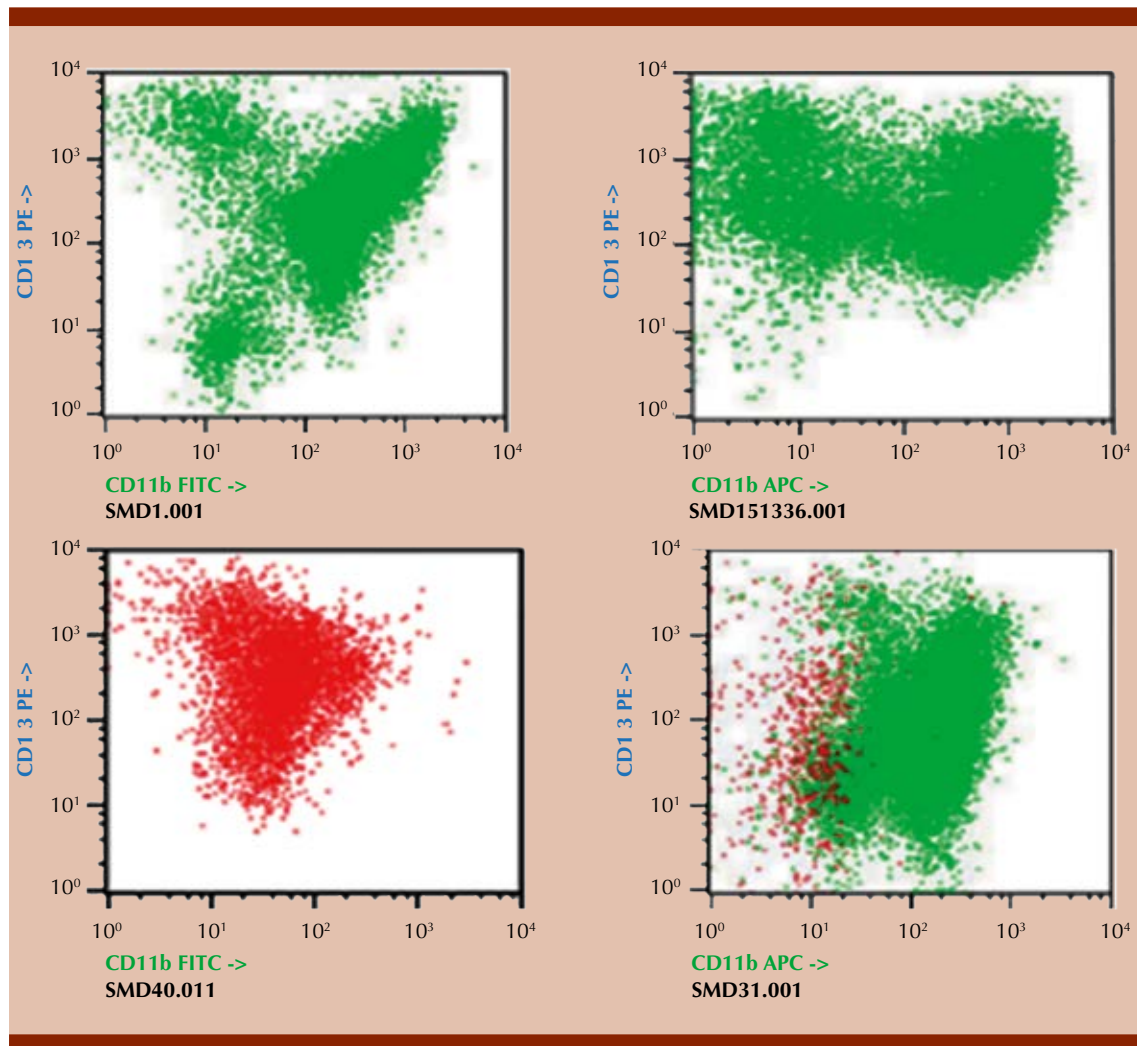


Figura 4.

Luego se determinará cual será el panel Euroflow a realizar: síndromes linfoproliferativos crónicos B (SLPC-B), síndromes linfoproliferativos crónicos T (SLPC-T), o para discrasias de células plasmáticas (DCPs).

Las neoplasias linfoproliferativas crónicas B (que incluyen la leucemia linfocítica crónica) son las hemopatías más frecuentes, que se identifican con el panel del **Cuadro 2**.

No es indispensable realizar todo el panel, cuando con el tubo LST y tubo 1 se confirme alguna compatibilidad diagnóstica (LLC o LCM). Con el conocimiento del fenotipo característico de las células B originadas a nivel de los diferentes sitios del ganglio linfático, se han podido identificar las diferentes neoplasias linfoproliferativas crónicas B. Esto será posible cuando se procese todo el panel Euroflow señalado arriba. **Figura 5**

Cuadro 2. Panel Euroflow para enfermedades linfoproliferativas crónicas B (identificada la clonalidad kappa o lambda con el tubo LST)

Tubo	V450	V500c	FITC	PE	PERCP CY5.5	PE CY7	APC	APC H7	Diagnóstico
LST	CD4/CD20	CD45	CD8/Lambda	CD56/Kappa	CD5	CD19/TCRgd	CD3	CD38	Clonalidad
1	CD20	CD45	CD23	CD10	CD79b	CD19	CD200	CD43	LLC vs LCM
2	CD20	CD45	CD31	LAIR1	CD11c	CD19	smlgu	CD81	LCP/Trico)
3	CD20	CD45	CD103	CD95	CD22	CD19		CD49D	Burkitt/LCP
4	CD20	CD45	CD62L	CD39	HLADR	CD19	CD27		CentroGerm

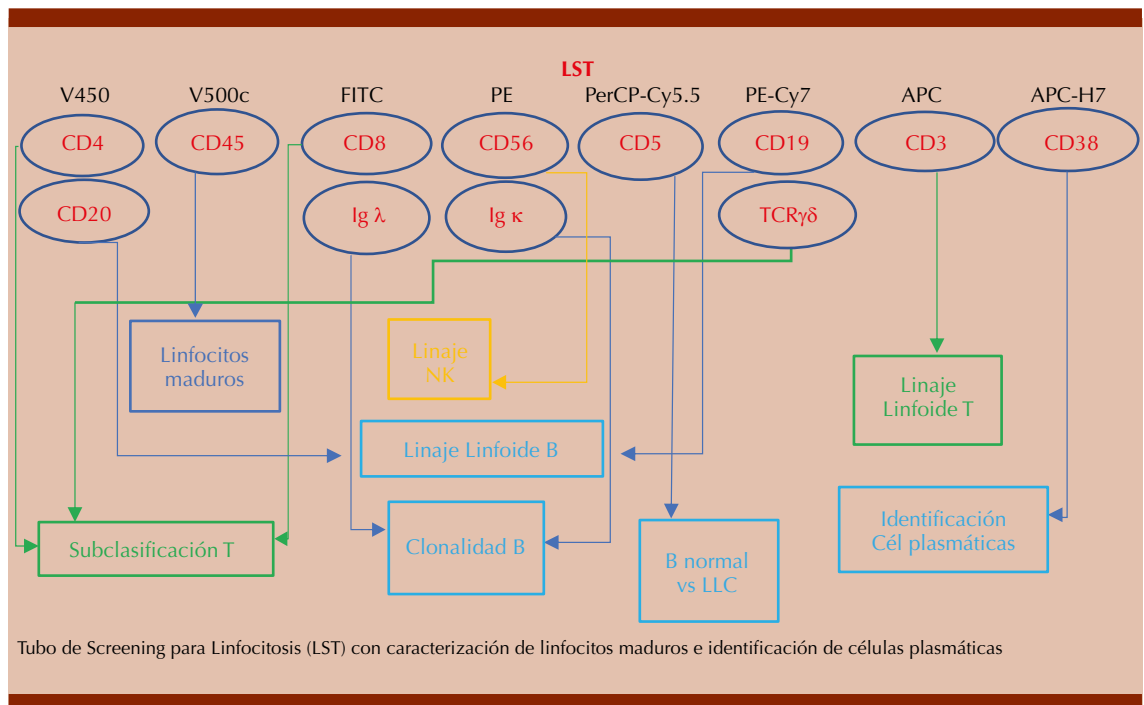


Figura 5. Origen de los síndromes linfoproliferativos crónicos B según su célula homóloga normal.

LEUCEMIA AGUDA MIELOIDE

El panel Euroflow para LAM es extenso debido a la heterogeneidad de la hematopoyesis de la serie mieloide, en donde se ha reconocido que son enfermedades distintas. A partir de la identificación de mieloblastos con el panel de Screening (tubo ALOT). **Cuadro 3**

MIELOMA MÚLTIPLE

El panel Euroflow para mieloma fue consensado con más rapidez prácticamente por todos los participantes en su estandarización que en otras neoplasias hematológicas. Se realizó con fenotipos de pacientes con mieloma, GMSI, plasmocitosis reactivas, así como células plasmáticas

normales de personas sanas. Incluyó marcadores de identificación primaria de célula plasmática, de identificación secundaria y valor pronóstico, marcadores aberrantes, así como cadenas kappa y lambda, para la importante determinación de la clonalidad, característica primordial que muchos paneles armonizados no consideran. **Cuadro 4**

PANELES DE ENFERMEDAD MÍNIMA RESIDUAL (EMR) EN LEUCEMIAS AGUDAS, LLC Y MIELOMA EN LA PRÁCTICA CLÍNICA

Las técnicas más sensibles para detectar niveles de EMR son la citometría de flujo (CMF) y las técnicas moleculares. Los problemas que ha presentado la detección de EMR por CMF han sido la inconsistencia de los puntos de corte, la falta de estandarización de las técnicas y las dudas entre los momentos adecuados posteriores al tratamiento, en los que la técnica es más informativa.

La EMR es la presencia de células neoplásicas remanentes después de una intervención terapéutica. Tiene gran importancia debido al valor pronóstico que ahora representa. Hay diferentes estrategias para su análisis y realización: identificando células residuales del fenotipo al diagnóstico, búsqueda de inmunofenotipos diferentes al normal (DiffN) o búsqueda de fenotipos característicos aberrantes asociados (LAIP)

Tiene ventajas sobre otros métodos, como los moleculares, pero su valor similar a éstos lo establecerá la sensibilidad con la que se realice, con base en el número de eventos que sea

capaz de adquirirse y analizarse. Obteniendo el mínimo de 5 millones de eventos se obtiene la sensibilidad requerida de reconocer una célula neoplásica en 100,000 células normales; a esto se le ha denominado EMR de alta sensibilidad o citometría de nueva generación (NGF), porque alcanza una sensibilidad del 98%.

EMR EN LEUCEMIA AGUDA LINFOBLÁSTICA B

Con los regímenes de quimioterapia estándar para adultos con leucemia linfoblástica aguda, aproximadamente el 90% de los pacientes logran una remisión completa. Sin embargo, hasta la mitad de los pacientes tienen enfermedad residual mínima/medible (ERM) persistente no reconocida por microscopia de rutina, que constituye el principal determinante de la recaída. Muchos estudios en poblaciones pediátricas y adultas han demostrado que el logro de la negatividad de la ERM después de la quimioterapia de inducción o durante la consolidación se asocia con resultados a largo plazo significativamente mejores, por lo que la ERM constituye un marcador pronóstico independiente, que a menudo reemplaza a otros factores de riesgo convencionales. La persistencia de la ERM después de la quimioterapia intensiva indica resistente al tratamiento y enfoques alternativos que incluyan el trasplante alogénico, fármacos como blinatumomab, así como terapias como inotuzumab ozogamicina o células T receptoras de antígeno quimérico. Se recomienda una sensibilidad de una célula residual en 100,000 células normales, adquiriendo al menos 5 millones de eventos. Utilizando el panel Euroflow estandarizado para EMR en LAL B.

Cuadro 4. Panel Euroflow para diagnóstico de discrasias de células plasmáticas (mieloma múltiple)

Tubo	Pac Blue	Pac Orange	FITC	PE	PerCP Cy5.5	PECy7	APC	APC H7
1 (Para Dx)	CD45	CD138	CD38	CD56	CD27	CD19	CyIg Kappa	CyIg Lambda
2 (Para Px)	CD45	CD138	CD38	CD28	Beta2Mi-crog	CD19	CD117	CD81

EMR PARA LEUCEMIA AGUDA MIELOBLÁSTICA

No existe un panel estandarizado hasta el momento. Distintos consensos de unificación de criterios lo han establecido de manera armonizada. En 2018, el consenso del European Leukemia Net ha señalado algunas recomendaciones, como son: establecer sensibilidad del 0.1% (punto de corte), analizando por lo menos 500,000 a 1 millón de eventos para poder obtenerla; recomendando ampliar a un panel de anticuerpos mucho mayor posible y utilizando la estrategia de análisis de preferencia, conociendo el inmunofenotipo inicial al diagnóstico, dada la heterogeneidad de este grupo de neoplasias hematológicas. Por esta razón muchos protocolos y ensayos clínicos utilizan los métodos moleculares, específicamente mutaciones de oncogenes asociados para evaluar las respuestas a tratamiento, e incluso para evaluar realización de trasplante alogénico.

EMR EN LEUCEMIA LINFOCÍTICA CRÓNICA

En la leucemia linfocítica crónica B, las entidades regulatorias de medicamentos como EMA y FDA han establecido para ensayos clínicos, obtener una sensibilidad de identificar una célula neoplásica en 10,000 células normales, por lo que tradicionalmente este requisito se ha utilizado en la práctica clínica. ERM por encima del 0.01% es un predictor independiente de supervivencia libre de progresión y supervivencia general en pacientes con CLL tratados con quimioinmunoterapia. Paneles armonizados como el del consenso ERIC de 8 colores que comprende CD19, CD20, CD5, CD43, CD79b, CD81, CD22 y CD3, permitió la detección confiable de células CLL residuales hasta del 0.001%. No obstante, Euroflow ha propuesto versiones de un panel estandarizado, que obtenga mayor sensibilidad, de 1 célula de enfermedad en 100,000 células normales tal y como es en LAL

y mieloma múltiple. Dicho panel se actualiza y en pronto tiempo se podrá disponer, una vez que sea publicado.

EMR EN MIELOMA MÚLTIPLE

Euroflow cuenta con un panel estandarizado para EMR de alta sensibilidad (NGF) para mieloma múltiple publicado y reconocido internacionalmente. La EMR no detectable en mieloma mejora significativamente la calidad de vida, evidenciado por cientos de estudios publicados donde los pacientes que alcanzaron EMR negativa tuvieron un 50% más en supervivencia global (SG) y supervivencia libre de progresión (SLP). Realizado con el panel estandarizado, la adquisición de por lo menos 5 millones de eventos para análisis, con personal competente para identificar las células residuales con cualquiera de las dos estrategias: búsqueda de fenotipo inicial (si se conoce) o búsqueda de fenotipo aberrante característico y diferente al normal.

CONCLUSIONES SOBRE LA UTILIDAD DE LA CITOMETRÍA DE FLUJO

Ya señaladas las ventajas de la utilidad de la citometría de flujo estandarizada, el médico hematólogo debe aceptar que los alcances de la CMF para el diagnóstico y enfermedad residual es limitado. En estos casos deberá complementar con métodos como la citogenética o técnicas moleculares, como PCR o NGS.

Con la finalidad de optimizar recursos, debemos concientizar el estado actual del diagnóstico morfológico a nivel nacional, así como el acceso a la citogenética y biología molecular; definir en guías de manejo institucionales, protocolos de enseñanza y consensos de expertos, la adecuada utilización de los métodos especializados en el diagnóstico y clasificación de las neoplasias hematológicas, precisando en cuáles la citometría no aporta información. **Cuadro 5**

Cuadro 5. Indicaciones del inmunofenotipo por citometría de flujo con paneles estandarizados y de consenso (armonizados)

Utilidad demostrada	Utilidad relativa	Utilidad no demostrada
Leucemias agudas: LAL B LAL T LAL bifenotípica LAM	Síndromes mielodisplásicos	Síndromes de falla medular
Leucemias crónicas: fase acelerada y crisis blástica de IgC	Citopenias en estudio: bicitopenia	Trombocitopenias
Síndromes linfoproliferativos crónicos B: LLC y otros	LMMC	Síndromes mieloproliferativos crónicos: mielofibrosis policitemia vera trombocitemia primaria
Discrasias cel plasmáticas: -Mieloma múltiple: -Leucemia de cel plasmáticas	Pancitopenia por hipoplasia medular	Síndromes hemofagocíticos
Síndromes linfoproliferativos crónicos T	Diferenciación entre leucocitosis y linfocitosis reactivas	Histiocitosis
Enfermedad mínima residual : LAL B LLC B Mieloma múltiple	Enfermedad mínima residual: LAL T Otros síndromes linfoproliferativos cónicos B LAM	Linfoma de Hodgkin
HPN (panel específico, no para leucemias agudas)		Linfomas B y T que no infiltran la médula ósea (sin fase leucémica)

Para que sea óptima la utilidad de la citometría de flujo en nuestro medio, los laboratorios de diagnóstico preferentemente deben utilizar paneles estandarizados; recurriendo a los paneles armonizados más reconocidos y mejor calificados por las publicaciones que los avalen, cuando aún no exista un panel estandarizado para una neoplasia hematológica específica.

BIBLIOGRAFÍA

- van Dongen JJM, Orfao A, et al. on behalf of the EuroFlow Consortium. EuroFlow antibody panels for standardized n-dimensional flow cytometric immunophenotyping of normal, reactive and malignant leukocytes *Leukemia* 2012; 26: 1908-1975.
- Flores-Montero J, Paiva B, San-Miguel J, Mateos MV, Durie B, van Dongen JJM, Orfao A. Next Generation Flow for highly sensitive and standardized detection of minimal residual disease in multiple mieloma. *Leukemia* 2017; 31: 2094-2103.
- Hallek M, et al. iwCLL guidelines for diagnosis, indications for treatment, response assessment, and supportive management of CLL. *Blood* 2018; 131: 2745-2760.
- Theunissen P, Orfao A, VanDongen JJ. Standardized flow cytometry for highly sensitive MRD measurements in B-cell acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2017; 129 (3): 347-357.
- Berry DA, Zhou S, Higley H, Mukundan L, Fu S, Reaman G, Wood B, Kelloff G, Jessup M, Radich P. Association of Minimal Residual Disease With Clinical Outcome in Pediatric and Adult Acute Lymphoblastic Leukemia A meta-analysis. *JAMA Oncol* 2017; 3 (7): e170580. doi:10.1001/jamaoncol.2017.0580 Published online May 11, 2017.
- Schuurhuis G, Heuser M, Freeman S, Bene MC, Buccisano F, Cloos J, et al. Minimal/measurable residual disease in AML: a consensus document from the European LeukemiaNet MRD Working Party. *Blood* 2018; 131: 1275-1291.
- Guideline on the use of minimal residual disease as a clinical endpoint in multiple myeloma studies EMA/CHMP/459559/2018.
- Guideline on the use of minimal residue disease as an endpoint in chronic lymphocytic leukaemia studies. EMA/629967/2014.
- Use of Minimal Residual Disease in Development of Drug and Biological Products for Treatment Guidance for Industry. <https://www.fda.gov/drugs/guidance-compliance-regulatory-information/guidances-drugs>.
- Wierda W, Rawstron A, Cymbalista F, Badoux X, Rossi D, Brown JR, Egle A, Abello V, Cervera Ceballos E, Herishanu Y, Mulligan SP, Niemann CU, Diong CP, Soysal T, et al. Mea-

- surable residual disease in chronic lymphocytic leukemia: expert review and consensus recommendations. *Leukemia*. <https://doi.org/10.1038/s41375-021-01241-1>.
11. Costa ES, Pedreira CE, Barrena S, Lecrevisse Q, Flores J, Quijano S, Almeida J, et al, on behalf of the EuroFlow Consortium. Automated pattern-guided principal component analysis vs expert-based immunophenotypic classification of B-cell chronic lymphoproliferative disorders: a step forward in the standardization of clinical immunophenotyping. *Leukemia* 2010; 24: 1927-1933.
 12. Sandes AF, Rizzatti EG, et al. CD200 has an Important Role in the Differential Diagnosis of Mature B-Cell Neoplasms by Multiparameter Flow Cytometry. *Cytometry Part B (Clinical Cytometry)* 2014; 86B: 98-105.
 13. Nuevas estrategias inmunofenotípicas aplicadas al diagnóstico y clasificación de síndromes linfoproliferativos crónicos. Tesis doctoral. Susana Barrena Delfa 2011. https://gredos.usal.es/bitstream/handle/10366/108942/DME_Barrena_Delfa_S.

¿Cómo obtener el máximo beneficio en los analizadores hematológicos?: interpretación integral de los gráficos

Juana Wendy Aguilera-Caldera

Químico jefe de la Sección de Hematología Especial, Hospital General, Centro Médico Nacional La Raza, IMSS, Ciudad de México.

wen070576@hotmail.com

La hematología, como una de las principales líneas de trabajo del laboratorio clínico, no ha permanecido ajena al desarrollo de la automatización y el incremento de ampliar sus potencialidades diagnósticas con el surgimiento y perfeccionamiento de los contadores o analizadores hematológicos.¹ El hemograma es una de las pruebas más solicitadas en el área médica, es un coadyuvante indispensable en el diagnóstico y control de la evolución de las enfermedades oncohematológicas, en el seguimiento de la quimioterapia, la radioterapia, entre otros padecimientos.² El término fue introducido por V Schilling en 1931,¹ también conocido como cuadro hemático, biometría hemática, recuento de células sanguíneas, CBC (por su significado en inglés *Complete Blood Count*, o BCC por *Blood Cell Count*), aporta información al médico sobre la homeostasia de un individuo.⁴ A través del tiempo, el hemograma ha sido objeto de múltiples modificaciones. Desde el punto de vista del desarrollo tecnológico, acorde con la época y la disponibilidad de los laboratorios clínicos, el hemograma puede estar compuesto por varios parámetros que lo integran, así como la forma de obtenerlos, los grados de precisión, de exactitud y la manera de interpretarlo.^{3,15} El recuento de las diferentes células sanguíneas a través del tiempo ha evolucionado en la precisión óptica, eléctrica, al igual que en la representación de gráficos del hemograma.⁴ **Figura 1**

El desarrollo de estos instrumentos comenzó en el decenio de 1950, cuando los hermanos Coulter, Wallace y Joseph, desarrollaron un analizador⁵ por impedancia, de modo que se

han ido perfeccionando utilizando otras metodologías diferentes, como son: conductividad de RF (radiofrecuencia), dispersión de luz, citoquímica, fluorescencia y actualmente la citometría de flujo.⁶ El hemograma, a pesar del alto grado de automatización, depende de los principios de medición que se empleen, la estabilidad de la muestra y el control de calidad,¹ por lo que se cuenta con una gran variedad de fabricantes (**Cuadro 1**)⁶ y cada laboratorio elegirá el equipo que sea más conveniente, dependiendo del centro de trabajo y el tipo de pacientes a estudiar.¹⁶

Para la interpretación de los gráficos de un hemograma, es necesario conocer la tecnología usada, los parámetros provistos, la manera de expresar los resultados, la adecuada correlación con la clínica y la patología. Todos los contadores actuales realizan un conjunto de determinaciones básicas, que incluyen un eritrograma, leucograma y plaquetograma que deben ser acompañados con microscopía óptica, mediante un frotis de sangre periférica, según las advertencias dadas por alarmas acorde con el equipo utilizado. A continuación se incluye una lista de algunas tecnologías:²

Espectrofotometría: se usa de modo universal para la determinación de hemoglobina, las diversas líneas de instrumentos difieren en cuanto a la conversión de la hemoglobina (Hgb) antes de la colorimetría: cianometahemoglobina (Beckman Coulter), hemoglobina-lauril sulfato de sodio (Advia y Sysmex), metahemoglobina-imidazol (Cell Dyn).²

Medición y recuento de los pulsos por impedancia causados por el paso de las células sanguíneas, al atravesar un orificio por el cual fluye una corriente continua (principio Coulter); obteniendo el cálculo y medición del volumen de los eritrocitos, plaquetas, leucocitos con su diferencial en 5 partes (linfocitos, monocitos,

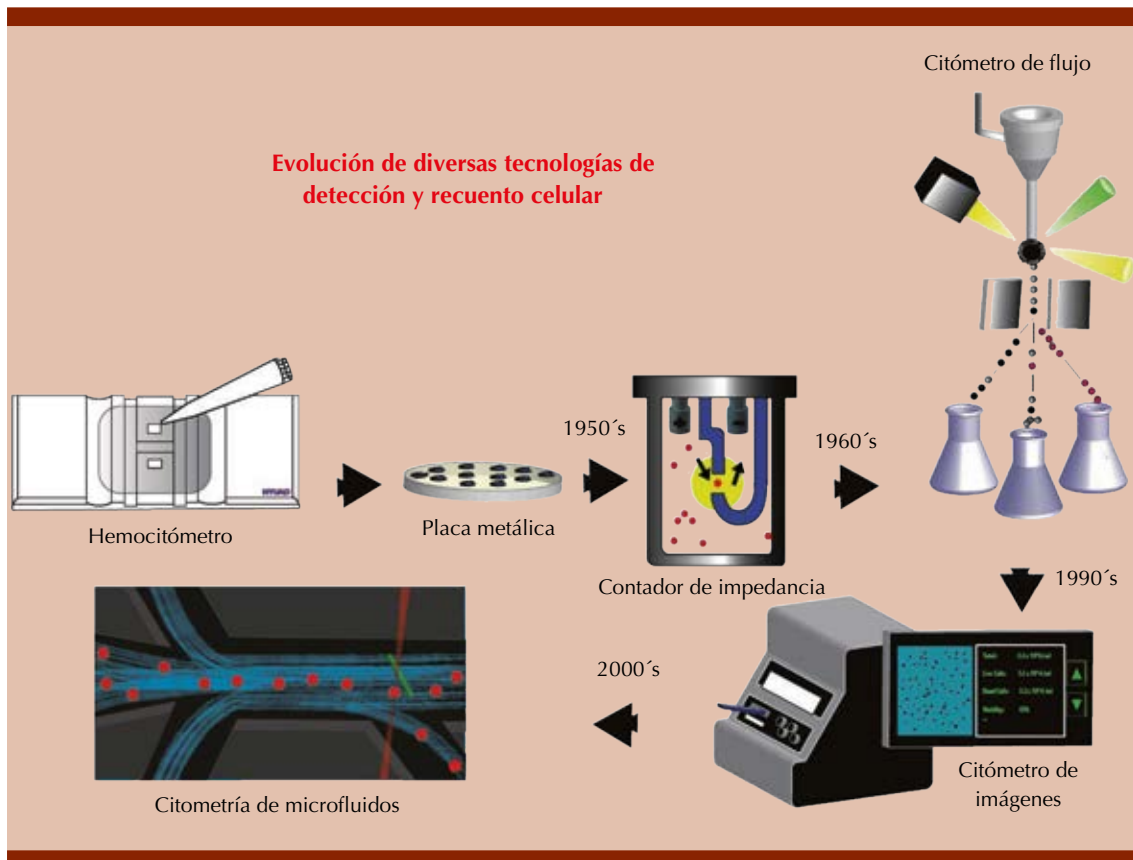


Figura 1. Descripción general cronológica de todas las metodologías de recuento celular. Tomada y modificada de la referencia 4.

neutrófilos, eosinófilos y basófilos) realizados en la mayor parte de los instrumentos.²

Medición de la conductividad eléctrica por radiofrecuencia en el orificio de impedancia: es sensible a la estructura interna de las células usada para diferenciar los tipos de leucocitos. Podemos encontrarla en las líneas de fabricantes, como Beckman Coulter y Sysmex, donde proporcionan más información sobre la constitución celular, como el tamaño, la complejidad y composición química.²

Medición de la dispersión y la difracción de la luz por citometría de flujo (foco luminoso de tungste-

no o láser) focalizada en los diferentes glóbulos, permitiendo la identificación (en algunos, recuento) de los tipos celulares en todos los instrumentos. Se miden múltiples ángulos de dispersión, como la frontal llamada Forward Scatter (FSC) o 0° , que corresponde al tamaño celular, la dispersión lateral Side Scatter (SSC) de 10° que se refiere a la complejidad interna y la de 90° que implica la granularidad citoplasmática.^{6,7} **Figura 2**

Las técnicas de dispersión de luz proporcionan un histograma, los glóbulos blancos muestran una autofluorescencia característica cuando son interrogados por el láser, que ayuda aún más en la clasificación.^{7,8,9,17} **Figura 3**

Cuadro 1.

Fabricante	Instrumento	Metodología	Parámetro
Beckman Coulter (Beckman Coulter, Inc., Brea, CA, EUA)	DxH 800 LH780 LH750	- Impedancia - Conductividad radio frecuencia (RF) - Dispersión de luz láser - Citometría de flujo	Conteo de leucocitos diferencial en 5 partes
Sysmex (Sysmex América, Inc, Lincolnshire, IL, EUA)	XE-2100 XE-5000 XN-2000 XN-1000	- Impedancia - Conductividad radio frecuencia (RF) - Dispersión de luz láser - Intensidad de fluorescencia - Citometría de flujo	- Conteo de leucocitos - Granulocitos inmaduros - Índice de granularidad - Blastos
Siemens (Siemens AG, Berlin, Alemania)	Advia 2120 Advia 120	- Citoquímica - Dispersión de luz láser - Intensidad de fluorescencia	- Conteo de leucocitos - LUC
Abbott (Abbott Laboratories, North Chicago, IL, EUA)	Cell-DYN 4000 Sapphire CD 3500 CD3700	- Impedancia - Intensidad de fluorescencia - Dispersión de luz láser	-Conteo de leucocitos - Granulocitos inmaduros - Linfocitos atípicos - Blastos
Mindray (Mindray Medical International Limited, Shenzhen, China)	BC-6800 BC-5800	- Intensidad de fluorescencia - Dispersión de luz láser	- Conteo de leucocitos - Granulocitos inmaduros - Células de alta fluorescencia (blastos y linfocitos atípicos)
Horiba (Horiba Ltd, Kioto, Japón)	Pentra DF Nexus	- Impedancia - Dispersión de luz láser - Citoquímica	- Conteo de leucocitos - Linfocitos atípicos - Monocitos inmaduros - Granulocitos inmaduros

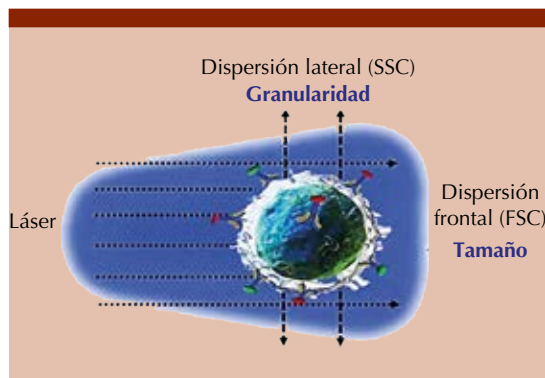


Figura 2. Dispersión de luz. La imagen representa la dispersión de la luz emitida una vez que el haz de luz incidió sobre la membrana celular. La desviación frontal de la luz determina el tamaño celular (FSC) mientras que la dispersión lateral determina la granularidad (SSC). Tomada y modificada de la referencia 7.

Dispersión y absorción de la luz (láser) después de la reacción de la mieloperoxidasa: permite la identificación de los granulocitos (peroxidasa positiva) en la línea Advia.²

Evaluación de la fluorescencia después de la marcación del ARN citoplasmático con derivados de la fluoresceína: se logra la identificación de los reticulocitos, presentes en las líneas Cell Dyn, Sysmex y Advia.²

Evaluación de fluorescencia en leucocitos después de tornar permeable la membrana, mediante un solvente y la marcación con un colorante fluorescente de polimetina: lo que hace posible la identificación de diversos leucocitos (Figura 4)¹⁰ y plaquetas reticuladas en la línea Sysmex.²

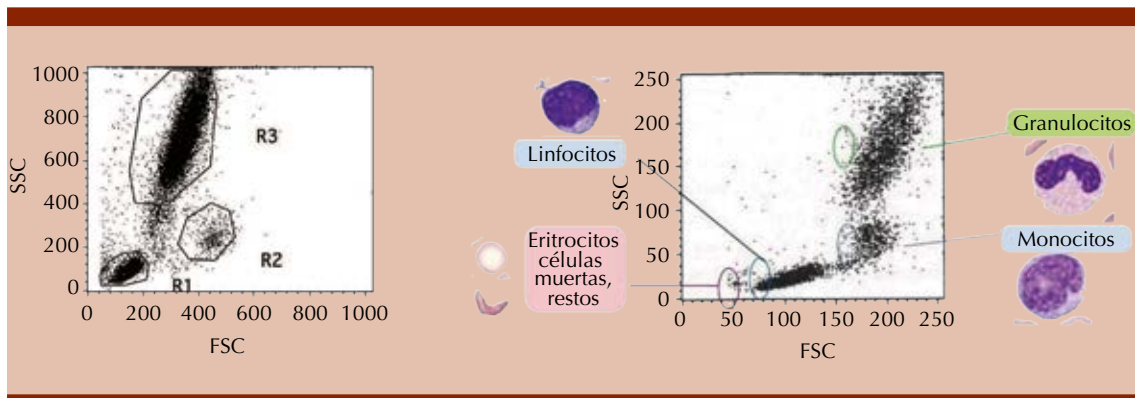


Figura 3. Histogramas de dispersión de puntos, de diferentes subpoblaciones celulares normales en sangre periférica. En el eje de las X se muestra el tamaño celular (FSC) y en el eje de las Y, la granularidad celular (SSC). Representación dot-plot de los parámetros FSC/SSC de poblaciones leucocitarias. La región R1 corresponde a los linfocitos, la R2 a los monocitos y la R3 a neutrófilos (la baja cantidad de eosinófilos y basófilos hace que en general no se definan con base en FSC y SSC). Tomada y modificada de las referencias 8 y 9.

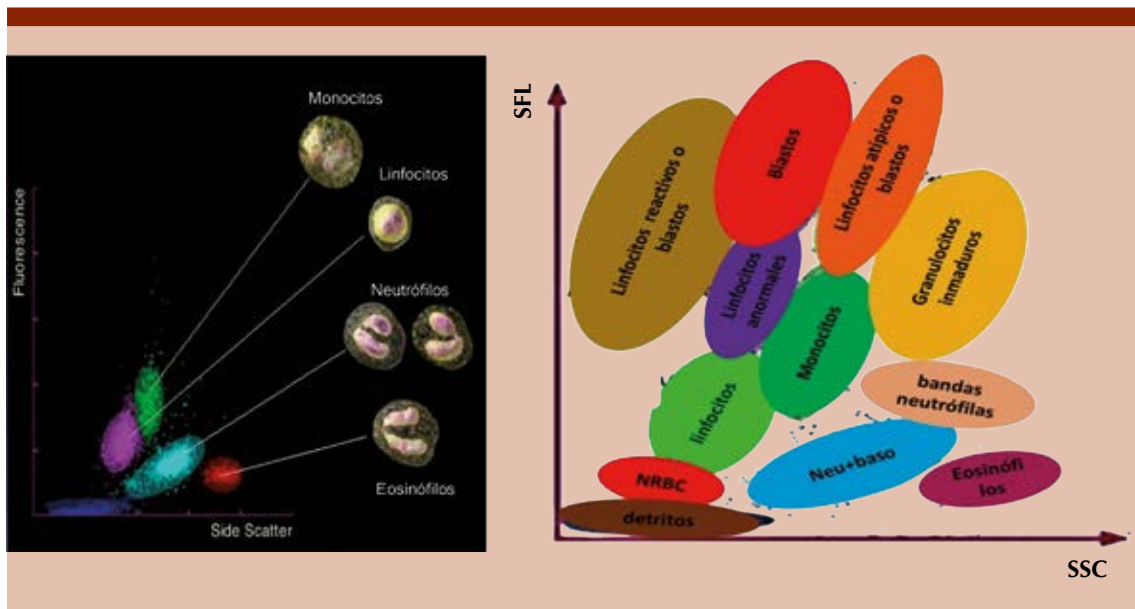


Figura 4. Recuento diferencial normal de leucocitos en sangre periférica y distribución anormal con posibles alarmas de acuerdo con la intensidad de fluorescencia por inmadurez celular. Se muestra en el eje de la X la dispersión lateral, Side Scatter (SSC) y en el eje de las Y, la intensidad de fluorescencia (SFL). Sysmex XE-1000®. Tomada y modificada de las referencias 10 y 19.

El desarrollo de plataformas automatizadas para el análisis de imágenes y gráficos digitales ha facilitado el proceso de cuantificación y observación de anomalías en una biometría hemática, donde la revisión e interpretación de los resultados dependerá de la habilidad y la capacitación del profesional químico, de acuerdo con la sospecha diagnóstica en la solicitud del laboratorio que se genera por el médico tratante. **Figura 5**

Medición por citometría de flujo usando anticuerpos monoclonales, técnica multiparamétrica de análisis que permite identificar, cuantificar y caracterizar a diferentes poblaciones celulares simultáneamente, así como obtener información de ellas dependiendo de las proteínas que expresen.^{7,11} El principio consiste en la dispersión de la luz y la relación con la emisión de luz por los fluorocromos acoplados, presentes por el marcaje celular con anticuerpos monoclonales,

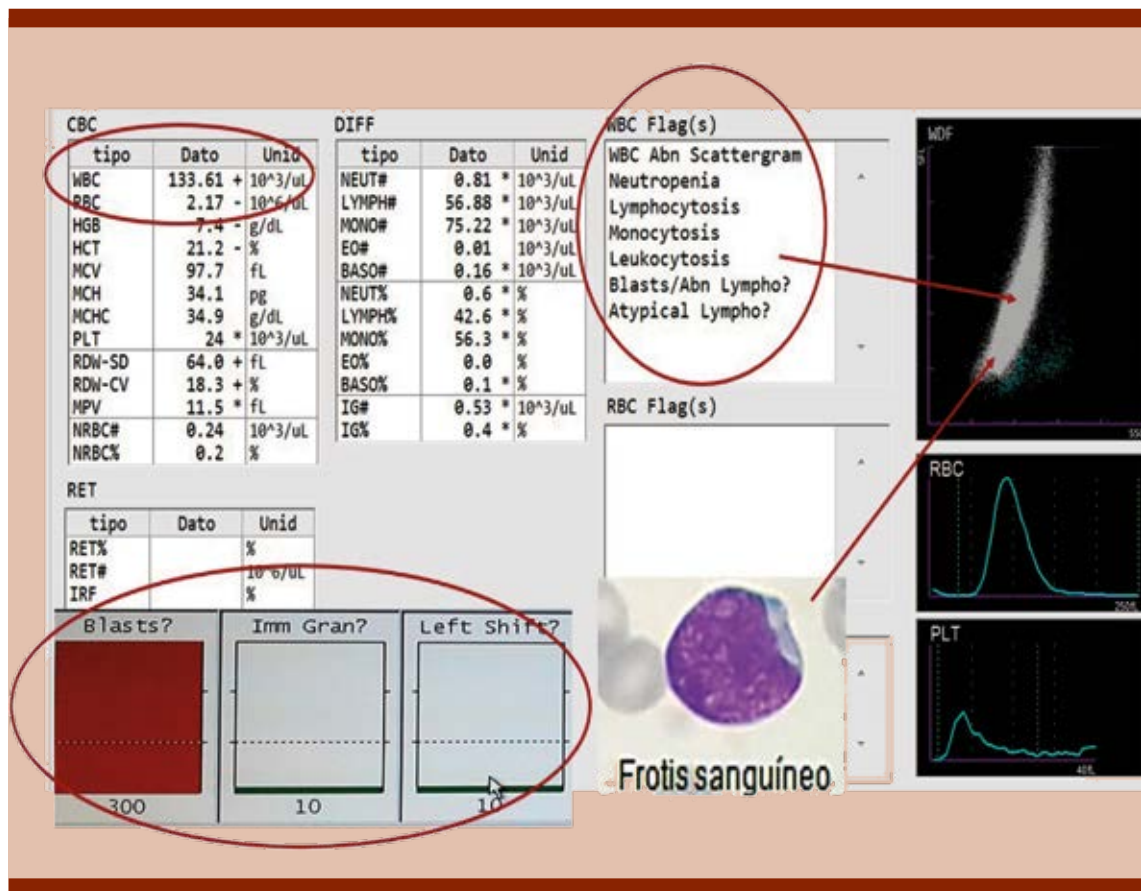


Figura 5. Datos de un hemograma en médula ósea de un paciente con una probable leucemia aguda. Sysmex XN-1000®. Laboratorio Clínico, Hematología Especial, Hospital General, Centro Médico La Raza (HGCMR). Se muestra aumento en el conteo del número de leucocitos (WBC). Nótese el histograma de granularidad (SSC) en el eje de las X y la intensidad de fluorescencia (SFL) en el eje de las Y, donde existe aumento de linfocitos y monocitos, el equipo reporta alarmas que deben considerarse. Se realiza el frotis de médula ósea, hallándose blastos de aspecto linfoide. El segundo histograma muestra el volumen de los eritrocitos y el tercero el volumen de plaquetas.

permitiendo detectar y “etiquetar” poblaciones específicas de células.^{7,11,12} **Figura 6**

Las diferentes estrategias de estudio de los gráficos en algunos equipos hematológicos han permitido discriminar entre células blásticas leucémicas y

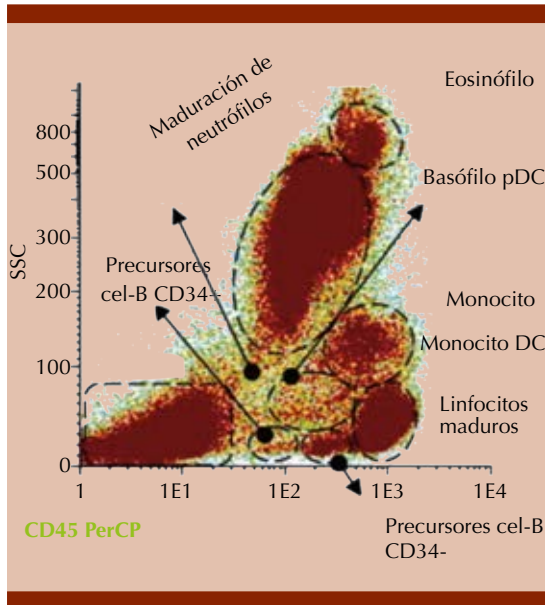


Figura 6. Histograma de subpoblaciones celulares. Los diferentes compartimientos de células precursoras y maduras de distintos linajes de células hematopoyéticas se identificaron en una muestra de médula ósea normal. El eje de las X, el CD45 con el fluorocromo PerCP (peridininclorofila) y el eje de las Y, la dispersión lateral: Side Scatter (SSC).^{11, 12}

CPH: célula progenitora hematopoyética; DC: célula dendrítica; NRBC: normoblasto; p: precursor. Tomada y modificada de la referencia 12.

el componente celular normal, de acuerdo con la complejidad celular (SSC) *versus* expresión de fluorescencia (SFL) cuando esta última sea intensa, logrando indicar inmadurez celular o la presencia de blastos en sangre periférica (SP) o médula ósea (MO), lo que habrá de corroborarse con el extendido sanguíneo.¹³ **Figura 7**

La importancia de usar el anticuerpo monoclonal CD45 por citometría de flujo radica en que facilita la marcación y el análisis para la inmunofenotipificación eficiente entre los linajes celulares y estadios de maduración presentes en una matriz compleja de SP o MO. El CD45 pertenece a una familia compleja de glicoproteínas de alto peso molecular (180-220 kDa) compuesta por cinco isoformas y tiene actividad tirosín-fosfatasa jugando un papel importante en la regulación de la diferenciación celular. Su intensidad de expresión no es la misma en todos los leucocitos normales, lo mismo que en las diferentes neoplasias hematológicas,^{13,14,18} permitiendo detectar subpoblaciones celulares inmaduras y maduras anormales.

Agradecimientos

A todo el equipo que conforma la AMEH, al personal del Laboratorio Clínico del Hospital General, Centro Médico La Raza, pacientes, médicos hematólogos del servicio de hematología pediátrica y hematología de adultos del Hospital General de México.

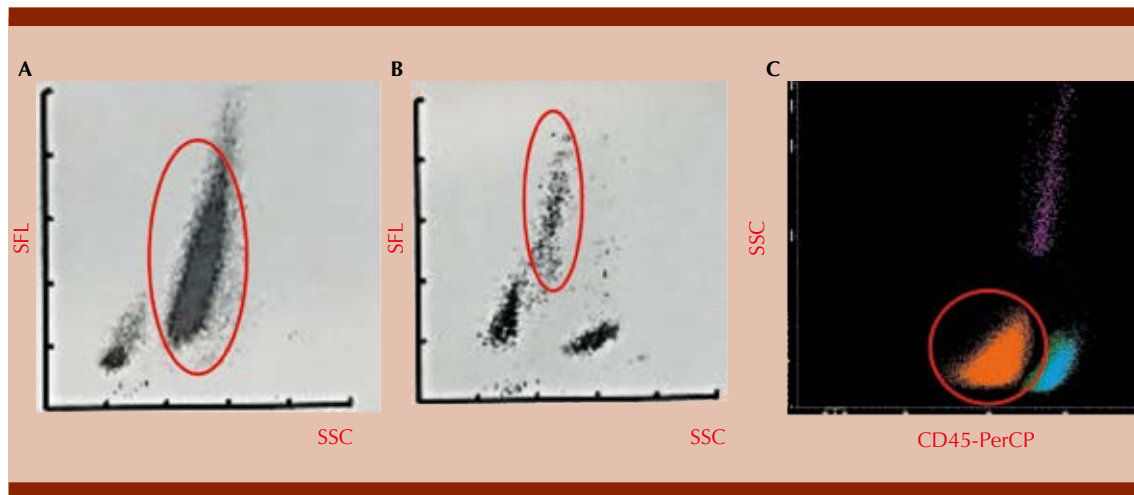


Figura 7. Diferentes histogramas de citómetros de flujo. **A y B.** Representan gráficos de dos hemogramas en sangre periférica de dos pacientes con sospecha de leucemia aguda, del equipo Sysmex XN-1000® (Laboratorio Clínico Hematología Especial, Hospital General, Centro Médico La Raza). Nótese el histograma de granularidad (SSC) en el eje de las X y la intensidad de fluorescencia (SFL) en el eje de las Y, donde existe aumento en la intensidad de fluorescencia, el equipo reporta alarmas de blastos de ambos gráficos. En el histograma **C** se muestra CD45/SSC del equipo FACS CANTO II (HGCMR), en donde la intensidad de expresión de CD45 es menor, lo que hace referencia a la existencia de blastos en médula ósea del paciente con probable leucemia, fíjese que el compartimiento de las subpoblaciones celulares no es el mismo que en la **Figura 6**.

REFERENCIAS

1. Hernández RL. El hemograma: nueva clasificación y perspectivas. *Revista Cubana de Hematología, Inmunología y Hemoterapia* 2014; 30 (1): 89-92.
2. Failace, Fernandes. (2015). Hemograma: Manual de interpretación. 6ª ed. Buenos Aires. Edit. Médica Panamericana.
3. Campuzano MG. Del hemograma manual al hemograma de cuarta generación. *Medicina & Laboratorio* 2007; 13: 511-550.
4. Vembadi A, et al. Cell cytometry: Biotechnological advances. *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology* 2019; 7 (147): 1-20.
5. Guinea de Castro JM. Interpretación del hemograma en pediatría. *Servicio de Hematología y Hemoterapia Hospital Universitario de Álava*. 2013: 1-43.
6. Devon S, et al. White blood cell counts reference methodology. *Clin Lab Med* 2015; 35: 11-24.
7. Pérez LJ, Santiago CW, Romero R H, Rodríguez A.J. Fundamentos de citometría de flujo: Su aplicación diagnóstica en la investigación biomédica y clínica. *Revista Médica de la Universidad Veracruzana* 2018; 18 (2): 41-52.
8. Otero M, et al. Aplicaciones clínicas de la citometría de flujo. *Ed Cont Lab Clín* 2013; 17: 62-70.
9. Roubalová L. Průtoková cytometrie. *Laboratorn technologie*. Recuperado de <http://www.bulletinfons.cz/22012/labo1.pdf>.
10. Campuzano MG. Interpretación del hemograma automatizado: claves para una mejor utilización de la prueba. *Medicina & Laboratorio* 2013; 1: 11-684.
11. Orfao A. Inmunofenotipaje de hemopatías malignas: de la investigación básica a la práctica asistencial. *Hematológica* 2008; 93(1): 79-86.
12. Matarraz S, et al. Bone marrow cells from myelodysplastic syndromes show altered immunophenotypic profiles that may contribute to the diagnosis and prognostic stratification of the disease: a pilot study on a series of 56 patients. *Cytometry Part B* 2010; 78B: 154-168.
13. Collino C, et al. Utilización estratégica de CD45 en la identificación de células blásticas por citometría de flujo. *Acta Bioquímica Clínica Latinoamericana* 2006; 40 (2).
14. Brahimi, et al. The use of CD45/SSC dot plots in the classification of acute leukemias. *J Hematol Thromb Dis* 2014, 2: 2.
15. Celkan TT. What does a hemogram say to us? *Turk Pediatr Ars* 2020; 55 (2): 103-116.
16. Buttarello, Plebani. Automated blood cell counts. *Am J Clin Pathol* 2008; 130: 104-116.
17. Dennis B, et al. Advances in hematology analyzers. *Topical review* 2011; 26 (2).

18. Lhermitte, et al. Automated database-guided expert-supervised orientation for immunophenotypic diagnosis and classification of acute leukemia. *Leukemia* 2018; 32: 874-881.
19. Jones AS, et al. The value of the white precursor cell channel (WPC) on the Sysmex XN-1000 analyser in a specialist pediatric hospital. *Clin Pathol* 2015; 68: 161-165.

Nuevos avances y direcciones futuras en el estudio histopatológico de las neoplasias hematológicas linfoides. Conferencia : Técnicas novedosas en el estudio histopatológico

Johanna Alexandra Cevallos-Espinel,¹ María del Carmen Lome-Maldonado²

¹ Médico especialista en Anatomía Patológica-Hematopatología, Ministerio de Salud Pública del Ecuador, Ecuador

² Médico especialista en Anatomía Patológica-Hematopatología, Diagnóstico Patología de Alta Especialidad, CDMX, México.

lome.carmen@gmail.com

johannacevallospinel@gmail.com

Con el pasar de los años, el estudio histopatológico se ha convertido en más que una herramienta diagnóstica y actualmente también tiene un alto impacto en la selección del tratamiento y en el pronóstico de diversas afecciones hematológicas, principalmente neoplásicas, constituyendo una pieza elemental la aplicación de la medicina personalizada. La hematología es una de las ramas con mayores avances tanto en la investigación de procesos fisiopatológicos como en estudios genéticos y moleculares. Es así que, si nos remontamos a los acontecimientos históricos, en 1970 se descubrió que el gen de fusión BCR-ABL está ligado directamente con la leucemia mieloide crónica. Con el pasar de los años se han ido integrando nuevas técnicas, como el perfil de expresión génica y la secuenciación de última generación que han permitido identificar genes específicos relacionados, dilucidar nuevos mecanismos de tumorigénesis y nuevas dianas terapéuticas. **Figura 1**

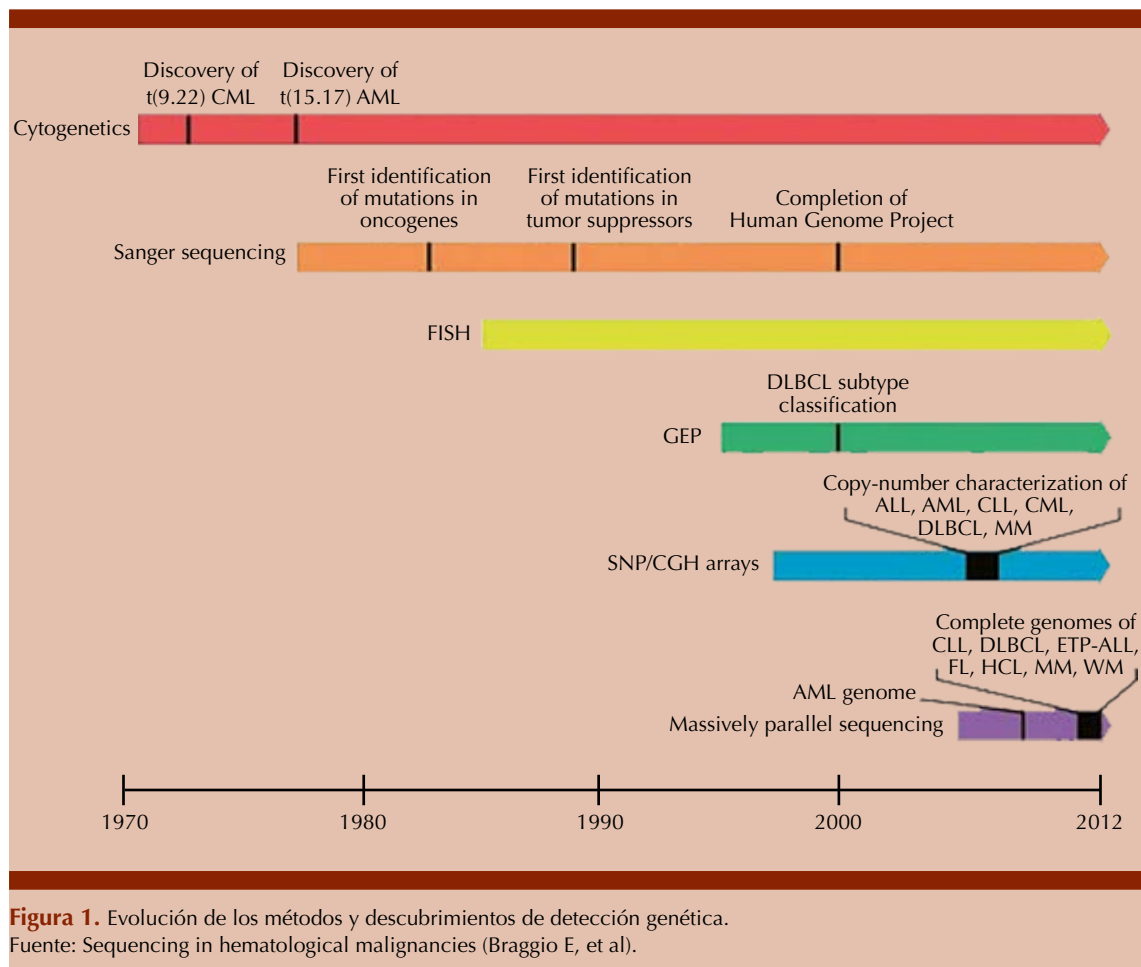
El papel del patólogo, del biólogo molecular y del citogenetista toma particular relevancia en la integración de un diagnóstico que además de dar una referencia nominativa de acuerdo con la última clasificación de la OMS, es susceptible de incluir información genética relevante para el tipo específico de enfermedad. Así es como muchos de los biomarcadores que ahora conocemos se determinan a través de diferentes

técnicas inmunohistoquímicas y/o moleculares (FISH y NGS) cuya integración al diagnóstico se ha convertido en un reto en la práctica clínica y patológica diaria.

En la actual clasificación de los tumores de tejidos linfohematopoyéticos de la Organización Mundial de la Salud (OMS) de 2017, se describen como entidades definitivas numerosas neoplasias hematológicas. Uno de los objetivos de esa edición fue incorporar la sección de anomalías genéticas recurrentes y factores de pronóstico en cada una de sus entidades, no solo con el fin de proporcionar criterios objetivos para el reconocimiento de afecciones específicas, sino también para la identificación de vías de señalización con posibles dianas terapéuticas.

El **Cuadro 1** describe varios ejemplos de neoplasias hematológicas con sus respectivos factores de pronóstico por inmunohistoquímica y las mutaciones genéticas asociadas.

Por otra parte, la identificación de mutaciones somáticas permite la estratificación genética de ciertos tipos de neoplasia y como ejemplo el heterogéneo grupo de linfoma difuso de células grandes B quizá constituya el mejor ejemplo, en la clasificación de la OMS 2008 se reconocieron ya los subgrupos de LDCCGB de acuerdo con su origen celular dividiéndolo en dos grupos principales: los de origen centrogerminal y el grupo de los denominados de origen no centrogerminal o de células B activadas (ABC), todo esto basado en estudios de perfil de expresión génica, pero reproducible por inmunohistoquímica a través de la determinación de la hiperexpresión de 3 proteínas (CD10, BCL6 y MUM1) y mediante la aplicación de algoritmos específicos, como el publicado por Hans y colaboradores¹ permitía la definición de dos grupos principales que difieren en alteraciones genéticas, cromosómicas, vías de señalización implicadas y sobre todo en pronóstico clínico, se reconoció también la existencia



de un grupo de linfomas que aún aplicando cualquiera de los algoritmos hasta ese momento descritos no permitía clasificarlos en ninguno de los dos grupos principales y se les denominó “inclasificables”; la gran aportación de estos trabajos fue que sentaron las bases para ampliar el campo de investigación en bases moleculares con el fin de determinar una asociación más clara entre pronóstico y características moleculares de este grupo de neoplasias. Posteriormente se vio que la asociación de alteraciones genéticas que implicaran el reordenamiento de un grupo específico de genes (*BCL2*, *BCL6* y *C-MYC*) tomó particular relevancia implicando que la existencia de alteraciones genéticas complejas tipo

doble y triple “hit” dependiendo de los genes implicados susceptibles de ser determinadas por estudios de FISH (*fluorescence in situ hybridization*) definía un grupo de lesiones de pronóstico particularmente adverso que fue denominado linfomas de células B de alto grado. En 2018 Chapuy y colaboradores² realizaron un estudio retrospectivo con un grupo de 340 pacientes con LDCGB a los que se les realizó secuenciación masiva del exoma y los dividieron en 5 grupos moleculares, posterior a este trabajo, el grupo de Lacy³ realizó un trabajo similar incluyendo un mayor número de casos con la propuesta de una nueva subdivisión de grupos moleculares más específicos. Estos dos trabajos demuestran

Cuadro 1. Neoplasias hematológicas y factores de pronósticos

Tipo de neoplasia hematológica	Factores asociados con mal pronóstico por inmunohistoquímica	Mutaciones, rupturas, translocaciones y deleciones genéticas más frecuentes
Linfoma de Hogkin clásico	-Índice histiocítico > 25% (CD163, CD68) -Expresión aberrante de marcadores T (CD2, CD5, CD4, CD8)	<i>BRAF</i> <i>SOCS1</i> <i>JAK2</i>
Linfomas no Hodgkin		
Linfoma de células del manto	-Expresión de p53 > 30% -Elevado índice de proliferación > 30%	<i>P53 (del 17p)</i> <i>CDKN2A (del 9p)</i> <i>CCND1</i> <i>NOTCH 1</i> <i>ATM</i> <i>KMT2D</i>
Leucemia linfocítica crónica	-Expresión de ZAP 70 > 20% -Expresión de CD38 > 30%	<i>Mutación de la IGHV</i> <i>P53 (del 17p)</i> <i>NOTCH 1</i> <i>ATM</i> <i>SF3B1</i> <i>BIRC3</i>
Linfoma folicular	-Expresión de Ki67 > 40%	<i>BCL2, KMT2D (MLL2), TNFRSF14, EZH2, EPHA7, CREBBP, BCL6, MEF2B</i>

que, de acuerdo con el grupo molecular, cada subtipo de LDCGB tiene diferente pronóstico.^{2,3}

Cuadro 2

Esta clasificación molecular permite confirmar que el LDCGB es un grupo de afecciones sumamente heterogéneo también desde el punto de vista genético, ya que, como los autores describen, la mediana de alteraciones citogenéticas en cada grupo es de 17 eventos aproximadamente, de particular relevancia y con implicaciones de pronóstico directas; cabe mencionar las alteraciones en *TP53*, *NOTCH1* y *MYD88*;⁴ sin embargo el conocimiento de estos grandes avances quizá permita en un futuro cercano el desarrollo y la implementación de tratamientos más específicos basados en el conocimiento de las alteraciones genéticas relacionadas y la vías de señalización implicadas.

En el grupo de los linfomas T cabe destacar la identificación de mutaciones recurrentes que afectan un número significativo de casos de linfo-

ma T angioinmunoblástico (LTAI), coincidiendo también en los casos de linfoma T folicular, así como en los casos de linfomas T periféricos no específicos (PTCL NOS) con inmunofenotipo de linfocitos T ayudadores (*T follicular helper* o TFH) caracterizado por la existencia de al menos 2 de los siguientes marcadores: CD279/PD1, CD10, BCL6, CXCL13, ICOS, SAP y CCR5. Este grupo de lesiones fueron entonces unificadas por compartir también anomalías genéticas recurrentes consistentes en mutaciones sumamente frecuentes en *TET2*, *IDH2*, *DNMT3A*, *RHOA* y *CD28*; se ha descrito también la asociación con genes de fusión como *ITK-SYK* y *CTLA4-CD28* que funcionan como promotores de señales de activación de células T, todos ellos implicados en el proceso de linfomagénesis y podrían representar dianas terapéuticas a través de modificadores epigenéticos.^{5,6,7}

En el resto de los linfomas T periféricos no especificados (PTCL-NOS) conformado por casos con características citológicas e inmunofenotípicas

Cuadro 2. Grupos moleculares del LDCGB

Denominación del grupo y equivalente para cada clasificación	Genes implicados	Observaciones
Lacy: MYD88 Chapuy: C5 Schmitz: MCD	<i>MYD88, PIM1, CD79B, ETV6, CDKN2A, TBL1XR1</i>	Estrechamente asociado con un fenotipo ABC (no centro germinal). Es el grupo mejor definido, incluye la mayoría de casos de DLBCL primario del SNC y DLBCL primario de testículo. Mal pronóstico
Lacy: BCL2 Chapuy: C3 Schmitz: EZB	<i>EZH2, BCL2, CREBBP, TNFRSF14, KMT2D</i>	Estrechamente asociado con DLBCL de origen CG, comparte perfil molecular con LF. Incluye los casos doble "hit". Pronóstico generalmente favorable
Lacy: SOC1/SGK1 Chapuy: C4	<i>SOCS1, CD83, SGK1, NFKBIA, HIST1H1E, BRAF, CD83</i>	Predominantemente de origen CG, comparten perfil genético con el linfoma B primario mediastinal. Asociado con el grupo de pronóstico más favorable del estudio
Lacy: TET2/SGK1	<i>TET2, BRAF, SGK1, KLHL6, ID3</i>	Grupo más indefinido, muy similar al grupo SOC1/SGK1, pero con adición de TET2 y BRAF y ausencia de SOCS1 y CD83. Pronóstico favorable
Lacy: NOTCH2 Chapuy: C1 Schmitz: BN2	<i>NOTCH2, BCL1, TNFAIP3, CCND3, SPEN, BCL6, UBE2A, CD70</i>	Comparte perfil mutacional con linfoma de la zona marginal (excluyendo casos MZL transformado), considerado un grupo poco definido
Lacy: NEC Schmitz: otros	<i>NOTCH1, REL, TP53</i>	Incluye casos molecularmente inclasificables, casos con mutaciones no detectadas, aunque también incluye casos de otros subgrupos como NOTCH1 y TP53/CNA
Chapuy: C2 Lacy: algunos casos del grupo NEC	<i>TP53</i> (deleciones frecuentes)	Grupo caracterizado por la existencia de mutaciones y deleciones frecuentes en TP53. Las mutaciones en TP53 se asocian con mal pronóstico especialmente cuando ocurren en los casos de los grupos BCL2, NEC y MYD88 se asocian con mal pronóstico
Chapuy: C0 Lacy: algunos casos del grupo NEC	Sin anomalías genéticas detectadas	Grupo conformado por aquellos casos en los que no se detectaron mutaciones
Schmitz: N1 Lacy: algunos casos del grupo NEC	<i>NOTCH1</i>	Casos en los que las mutaciones en NOTCH1 fueron significativamente elevadas. Asociado con mal pronóstico

extremadamente heterogéneas, gracias a los estudios de perfil génico ha sido posible identificar al menos tres grupos caracterizados por la sobreexpresión de genes como *GATA3*, *TBX21* y genes citotóxicos, así como su sobreexpresión por inmunohistoquímica en tejido fijado e incluido en parafina, mostrando el subtipo *GATA3* un pronóstico significativamente inferior que el resto de los casos. Aunque también se han identificado diversas mutaciones relacionadas con mediadores epigenéticos como: *KMT2D*(*MLL2*), *TET2*, *KDM6A*, *ARID1B*, *DNMT3A*, *CREBBP*, *MLL* y *ARID2*, así como genes implicados en

vías de señalización, como son: *TNFAIP3*, *APC*, *CHD8*, *ZAP70*, *NF1*, *TNFRSF14*, *TRAF3* y en genes supresores de tumores, como: *TP53*, *FOXO1*, *BCORL1*, *ATM*.^{8,9}

Por último, en el caso del grupo de los linfomas T anaplásicos ALK negativos cabe señalar la relevancia de ser reconocidos ahora como una entidad definitiva con características moleculares relacionadas con la activación constitutiva de la vía JAK/STAT3, como en el grupo de los linfomas T anaplásicos ALK positivos; sin embargo, estos estudios han permitido la definición de

grupos moleculares específicos como los casos con rearrreglos genéticos en locus cromosómicos específicos como 6p25 que codifican *DUSP22* e *IRF4* relacionados con buen pronóstico, mientras que un pequeño grupo de casos caracterizados por rearrreglo en *TP63* tiene pronóstico particularmente agresivo.¹⁰

En este contexto las futuras clasificaciones de afecciones hematológicas neoplásicas se beneficiarán de la inclusión de variantes moleculares gracias a estudios de FISH, PCR, NGS y de perfiles de expresión genética con el fin de mejorar la comprensión de las mismas y la expectativa pronóstica y terapéutica de los pacientes afectados por este grupo extremadamente heterogéneo de enfermedades neoplásicas.

REFERENCIAS

1. Hans CP, Weisenburger DD, Greiner TC, Gascoyne RD, Delabie J, Ott G, Müller-Hermelink HK, Campo E, Braziel RM, Jaffe ES, Pan Z, Farinha P, Smith LM, Falini B, Banham AH, Rosenwald A, Staudt LM, Connors JM, Armitage JO, Chan WC. Confirmation of the molecular classification of diffuse large B-cell lymphoma by immunohistochemistry using a tissue microarray. *Blood* 2004; 103 (1): 275-282. <https://doi.org/10.1182/blood-2003-05-1545>.
2. Chapuy B, Stewart C, Dunford AJ, Kim J, Kamburov A, Redd RA, Lawrence MS, Roemer M, Li AJ, Ziepert M, Staiger AM, Wala JA, Ducar MD, Leshchiner I, Rheinbay E, Taylor-Weiner A, Coughlin CA, Hess JM, Pedamallu CS, Livitz D, Shipp MA. Molecular subtypes of diffuse large B cell lymphoma are associated with distinct pathogenic mechanisms and outcomes. *Nature Medicine* 2018; 24 (5): 679-690. <https://doi.org/10.1038/s41591-018-0016-8>.
3. Lacy SE, Barrans SL, Beer PA, Painter D, Smith AG, Roman E, Cooke SL, Ruiz C, Glover P, Van Hoppe S, Webster N, Campbell PJ, Toze RM, Patmore R, Burton C, Crouch S, Hodson DJ. Targeted sequencing in DLBCL, molecular subtypes, and outcomes: a Haematological Malignancy Research Network report. *Blood* 2020; 135 (20): 1759-1771. <https://doi.org/10.1182/blood.2019003535>.
4. Cevallos J, Montalvo N. Nuevos horizontes y direcciones futuras en la terapéutica del linfoma difuso de células grandes B. *Metro Ciencia* 2020; 25 (1): 32-35. Recuperado a partir de <https://revistametrociencia.com.ec/index.php/revista/article/view/27>.
5. Cairns RA, Iqbal J, Lemonnier F, Kucuk C, de Leval L, Jais JP, Parrens M, Martin A, Xerri L, Brousset P, Chan LC, Chan WC, Gaulard P, Mak TW. IDH2 mutations are frequent in angioimmunoblastic T-cell lymphoma. *Blood* 2012; 119 (8): 1901-1903. <https://doi.org/10.1182/blood-2011-11-391748>.
6. Lemonnier F, Couronné L, Parrens M, Jais JP, Travert M, Lamant L, Tournillac O, Rousset T, Fabiani B, Cairns RA, Mak T, Bastard C, Bernard OA, de Leval L, Gaulard P. Recurrent TET2 mutations in peripheral T-cell lymphomas correlate with TFH-like features and adverse clinical parameters. *Blood* 2012; 120 (7): 1466-1469. <https://doi.org/10.1182/blood-2012-02-408542>.
7. Odejide O, Weigert O, Lane AA, Toscano D, Lunning MA, Kopp N, Kim S, van Bodegom D, Bolla S, Schatz JH, Teruya-Feldstein J, Hochberg E, Louissaint A, Dorfman D, Stevenson K, Rodig SJ, Piccaluga PP, Jacobsen E, Pileri SA, Harris NL, Weinstock DM. A targeted mutational landscape of angioimmunoblastic T-cell lymphoma. *Blood* 2014; 123 (9): 1293-1296. <https://doi.org/10.1182/blood-2013-10-531509>.
8. Iqbal J, Wright G, Wang C, et al; Lymphoma Leukemia Molecular Profiling Project and the International Peripheral T-Cell Lymphoma Project. Gene expression signatures delineated biological and prognostic subgroups in peripheral T-cell lymphoma. *Blood* 2014; 123 (19): 2915-2923.
9. Wang T, Feldman AL, Wada DA, et al. GATA3 expression identifies a high-risk subset of PTCL NOS with distinct molecular and clinical features. *Blood* 2014; 123 (19): 307-3015.
10. Agnelli L, Mereu E, Pellegrino E, et al; European T-Cell Lymphoma Study Group. Identification of 3-gene model as a powerful diagnostic tool for the recognition of ALK-negative anaplastic large-cell lymphoma. *Blood* 2012; 120 (6): 1274-1281.

Linfoma de Hodgkin en primera y segunda línea

Oscar González-Llano

Profesor de Pediatría. Responsable de la especialidad de Hematología Pediátrica, Hospital Universitario Dr. José E González, Universidad Autónoma de Nuevo León, Nuevo León, México.

droscargonzalezllano@gmail.com

Los linfomas son, después de las leucemias agudas y los tumores del sistema nervioso central, la tercera causa de cáncer en niños y adolescentes.¹ Asimismo, el linfoma de Hodgkin (LH) en particular es una de las neoplasias en las que se han reportado algunas de las tasas de supervivencia libre de enfermedad (SLE) más elevadas.² Sin embargo, el pronóstico no es tan favorable en países en vías de desarrollo como el nuestro,³ entre las razones que explican esto se incluyen el diagnóstico más frecuente en estadios avanzados, abandonos de tratamiento que persisten a pesar de las estrategias realizadas y, en la actualidad, el problema del desabasto de medicamentos en muchos centros que hacen más complicada la administración de los esquemas recomendados.⁴

Mientras nosotros aún tenemos dificultades para establecer diagnósticos oportunos y ofrecer de manera sistemática los mejores tratamientos disponibles y que éstos no sean suspendidos por problemas sociales o económicos, los países del primer mundo orientan sus estrategias no solo en obtener la curación de los enfermos, sino en lograrlo ocasionado la menor cantidad de efectos adversos relacionados con el tratamiento.⁵

Antes de mencionar información importante con respecto al tratamiento de primera y segunda líneas del LH en niños conviene mencionar algunos aspectos acerca de la determinación del estadio de la enfermedad, que ha tenido modificaciones muy relevantes en los últimos años donde se han abandonado por completo procedimientos de rutina, como la laparotomía exploradora o la biopsia de médula ósea. En condiciones ideales los pacientes con LH deben

contar con una tomografía con emisión de positrones con fluorodeoxiglucosa en combinación con una tomografía axial computada (PET-SCAN) al momento del diagnóstico, estudio que permite conocer el grado de afectación de la enfermedad de la manera más exacta. Un resultado negativo después de la administración de dos ciclos de quimioterapia indica muy buena respuesta al tratamiento y de esta manera puede planearse la mejor opción de tratamiento;⁶ por otro lado, un resultado positivo después de terminado el tratamiento no parece tener la misma sensibilidad.⁷

De la misma manera en que ocurre en las leucemias agudas, en el LH se recomienda separar los casos en diferentes grupos de riesgo y así atender con esquemas más sencillos a los casos de riesgo bajo y ofrecer manejos más intensos a los pacientes con enfermedad más agresiva. Aunque existen diferentes maneras de llevar a cabo esta clasificación de riesgo, se acepta que los pacientes con estadios IA y IIA sin gran enfermedad tumoral (*bulky*) corresponden a los casos de bajo riesgo, en el grupo de grado intermedio se incluyen a aquéllos con estadios IA y IIA-*bulky* y a los pacientes con estadios IB y IIIA; finalmente, los pacientes con riesgo alto serían aquéllos con estadios IIB y IIIB y todos los estadios IV.⁸

Existen diferentes protocolos de quimioterapia en combinación con dosis bajas de radiación de campo involucrado (RCI) donde se han reportado excelentes resultados en LH de bajo riesgo con SLE superiores al 90%; entre ellos puede considerarse la administración de cuatro ciclos de VAMP (vinblastina, doxorubicina, metotrexato y prednisona) o de COPP (ciclofosfamida, vincristina, prednisona y procarbazona). Otros protocolos igualmente exitosos son la aplicación de dos o cuatro ciclos de ABVE (doxorubicina, bleomicina, vinblastina y etopósido) o la experiencia del grupo alemán donde se indicaban solo dos ciclos de quimioterapia con OEPA (vincristina, etopósido, prednisona y doxorubicina) para varones y OPFA

(vincristina, procarbazona, prednisona y doxorubicina) para mujeres. En todos estos esquemas se aplicó, como ya se mencionó, RCI a dosis que variaban de acuerdo con cada uno de los protocolos, donde se determinaba la dosis y el alcance de la radiación de acuerdo con el grado de respuesta obtenida con la quimioterapia.⁹⁻¹²

En países como el nuestro en el que el diagnóstico en estadios avanzados de LH todavía es muy frecuente se esperan resultados menos alentadores. Una publicación del Children Oncology Group con el uso de cuatro ciclos de BEACOPP (bleomicina, etopósido, doxorubicina, ciclofosfamida, vincristina, procarbazona y prednisona), en los pacientes donde se documentó una respuesta rápida después de estos cuatro ciclos se continuó con cuatro aplicaciones de COPP/ABV para mujeres sin RCI y dos ciclos de ABVD para varones más radioterapia. Por otro lado, los casos de respondedores lentos recibieron otros cuatro ciclos adicionales de BEACOPP y RCI.¹³ El mismo grupo reportó recientemente los resultados también en pacientes en riesgo alto en los que se propuso limitar de acuerdo con el grado de respuesta inicial la dosis de agentes alquilantes y el volumen de radiación. Los pacientes recibieron dos ciclos de ABVE-PC (doxorubicina, bleomicina, vincristina, etopósido, prednisona y ciclofosfamida), aquéllos que con un PET/SCAN se documentó una rápida respuesta fueron consolidados con otros dos ciclos iguales, por otro lado, los respondedores lentos recibieron dos ciclos de ifosfamida y vinorelbina y dos ciclos más de ABVE-PC; la RCI se reservó para todos los respondedores lentos y para aquellos con *bulky* al diagnóstico, se obtuvo una SLE a 5 años del 79% y pudo definirse también que un PET positivo al final del tratamiento era un indicador de recaída o de progresión temprana de la enfermedad.¹⁴

Conviene mencionar algunos aspectos importantes con respecto al ABVD (doxorubicina,

bleomicina, vinblastina y dacarbazina), uno de los protocolos más utilizados en primera línea en razón de ser bien tolerado, relativamente barato y fácil de administrar, además, no produce infertilidad y neoplasias secundarias; sin embargo, el riesgo de cardiotoxicidad por la doxorubicina y la fibrosis pulmonar asociada con la dacarbazina lo hacen menos recomendable en niños, especialmente en aquéllos en riesgo alto los que tendría que administrarse mayor número de ciclos.¹⁵

Con respecto a la participación del trasplante autólogo en los casos de LH en recaída y en vista de la escasa información que existe al respecto, no nos permite afirmar con claridad cuál es la mejor estrategia. El Grupo de Linfoma de Hodgkin Pediátrico EuroNet publicó recientemente sus observaciones, dos de las más importantes son definir el riesgo de recaída para determinar la conducta a seguir, básicamente sugieren que los pacientes en riesgo bajo reciban quimioterapia de rescate y radioterapia como consolidación, los de riesgo estándar, quimioterapia de rescate y consolidación con trasplante autólogo (TA) y los de riesgo alto, TA y brentuximab, bendamustina o inhibidores del checkpoint antes y/o después del trasplante. Otra recomendación importante en este grupo de pacientes en recaída es la que se refiere a la evaluación por PET después de la administración de dos ciclos de la quimioterapia de rescate como parte muy importante para la definición del tratamiento posterior.¹⁶

Finalmente, me gustaría hacer algunos comentarios acerca del anticuerpo monoclonal anti-CD30 brentuximab y de los inhibidores del PD-1, nivolumab y pembrolizumab. Si bien es cierto que aún existe poca información de su administración en niños, los resultados en adultos y los informes en niños que reportan su actividad en casos resistentes o en recaída permiten suponer que muy pronto ambos formarán parte de las estrategias de tratamiento, no solo para la

atención de los pacientes en estas circunstancias, sino que muy probablemente empezaremos a ver publicaciones de su administración incluso en pacientes de reciente diagnóstico. Las dosis, combinaciones y resultados pueden ser revisadas en reportes recientes.¹⁷⁻²⁰

REFERENCIAS

1. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 2018; 68: 7.
2. Smith M, et al. Declining childhood and adolescent cancer mortality. *Cancer* 2014; 120: 2497
3. Hsu SC, Metzger ML, Hudson MM, et al. Comparison of treatment outcomes of childhood Hodgkin lymphoma in two US centers and a center in Recife, Brazil. *Pediatr Blood Cancer* 2007; 49: 139.
4. Castellanos EM, Barrantes JC, Báez LF, et al. A Chemotherapy Only Therapeutic Approach to Pediatric Hodgkin Lymphoma: AHOPCA LH 1999. *Pediatr Blood Cancer* 2014; 61: 997.
5. Kelly KM. Hodgkin lymphoma in children and adolescents: improving the therapeutic index. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2015; 2015: 514.
6. Meany HJ, Gidvani VK, Minniti CP. Utility of PET scans to predict disease relapse in pediatric patients with Hodgkin lymphoma. *Pediatr Blood Cancer* 2007; 48: 399.
7. McCarten KM, Nadel HR, Shulkin BL, Cho SY. Imaging for diagnosis, staging and response assessment of Hodgkin lymphoma and non-Hodgkin lymphoma. *Pediatr Radiol* 2019; 49: 1545.
8. Nachman JB, Sposto R, Herzog P, et al. Randomized comparison of low-dose involved-field radiotherapy and no radiotherapy for children with Hodgkin's disease who achieve a complete response to chemotherapy. *J Clin Oncol* 2002; 20: 3765.
9. Donaldson SS, Link MP, Weinstein HJ, et al. Final results of a prospective clinical trial with VAMP and low-dose involved-field radiation for children with low-risk Hodgkin's disease. *J Clin Oncol* 2007; 25: 332.
10. Nachman JB, Sposto R, Herzog P, et al. Randomized comparison of low-dose involved-field radiotherapy and no radiotherapy for children with Hodgkin's disease who achieve a complete response to chemotherapy. *J Clin Oncol* 2002; 20: 3765.
11. Tebbi CK, Mendenhall NP, London WB, et al. Response-dependent and reduced treatment in lower risk Hodgkin lymphoma in children and adolescents, results of P9426: A report from the children's oncology group. *Pediatr Blood Cancer* 2012; 59: 1259.
12. Dörffel W, Rühl U, Lüders H, et al. Treatment of children and adolescents with Hodgkin lymphoma without radiotherapy for patients in complete remission after chemotherapy: final results of the multinational trial GPOH-HD95. *J Clin Oncol* 2013; 31: 1562.
13. Kelly KM, Sposto R, Hutchinson R, et al. BEACOPP chemotherapy is a highly effective regimen in children and adolescents with high-risk Hodgkin lymphoma: a report from the children's oncology group. *Blood* 2011; 117: 2596.
14. Kara M, Kelly, Peter D, Cole, Qinglin Pei, et al. Response-adapted therapy for the treatment of children with newly diagnosed high risk Hodgkin lymphoma (AHOD0831): a report from the Children's Oncology Group. *Br J Haematol* 2019; 187: 39.
15. Marr KC, Connors JM, Savage KJ, et al. ABVD chemotherapy with reduced radiation therapy rates in children, adolescents and young adults with all stages of Hodgkin lymphoma. *Ann Oncol* 2017; 28: 84916.
16. Daw S, Hasenclever D, Mascarin M, et al. Risk and response adapted treatment guidelines for managing first relapsed and refractory classical Hodgkin lymphoma in children and young people. recommendations from the EuroNet Pediatric Hodgkin Lymphoma Group. *Hemasphere* 2020; 4: e32917.
17. Locatelli F, Mauz-Koerholz C, et al. Brentuximab vedotin for paediatric relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma and anaplastic large-cell lymphoma: a multicentre, open-label, phase 1/2 study. *Lancet Haematol* 2018; 10: e450.
18. Cole PD, McCarten KM, Pei Q, et al. Brentuximab vedotin with gemcitabine for paediatric and young adult patients with relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma (AHOD1 Children's Oncology Group, multicentre single-arm, phase 1-2 trial. *Lancet Oncol* 2018; 19: 1229.
19. Foran AE, Nadel HR, et al. Nivolumab in the treatment of refractory pediatric Hodgkin lymphoma. *J Pediatr Hematol Oncol* 2017; 39: e263.
20. Georger B, Kang HJ, Yalon-Oren M, et al. Pembrolizumab in paediatric patients with advanced melanoma or a PD-L1-positive, advanced, relapsed, or refractory solid tumour or lymphoma (KEYNOTE-051): interim analysis of an open-label, single-arm, phase 1-2 trial. *Lancet Oncol* 2020; 21: 121.