ISSN 2448-4709

Revista de HEMATOLOGÍA

Volumen 23 enero-marzo 2022

ARTÍCULOS ORIGINALES

1 **Tratamiento de linfohistiocitosis hemofagocítica con protocolo HLH-94: experiencia de un centro en México**
Octavio Martínez-Villegas, Marlén Janeth Canamejoy-Arciniegas, Jorge Arias-León, Berenice Sánchez-Jara, María Guadalupe Ortiz-Torres, Elva Jiménez-Hernández, Betzayda Valdez-Garibay

11 **Apego al esquema ABVD en pacientes con linfoma de Hodgkin clásico y su efecto pronóstico**
Perla R Colunga-Pedraza, Emiliano Montelongo-Cepeda, Judit Arcelia Lozano-Alcorta, Samanta P Peña-Lozano, Julia E Colunga-Pedraza, Ana Varela-Constantino, César Homero Gutiérrez-Aguirre

17 **Evaluación económica de la administración de agonistas del receptor de trombopoyetina en pacientes adultos con trombocitopenia inmunitaria primaria en México**
Fernando Carlos-Rivera, Jorge Antonio Guzmán-Caniupan, Mónica Alva-Esqueda, Therese Aubry de Maraumont, Luis Miguel Camacho-Cordero

28 **Prevalencia de contaminación de hemocultivos en la obtención de células progenitoras hematopoyéticas y componentes sanguíneos**
Yair Omar Chávez-Estrada, Dalila Marisol Alvarado-Navarro, Ana Karen Hernández-Navarro, Martha Berenice Ake-Uc, Rosario Salazar-Riojas, David Gómez-Almaguer, César Homero Gutiérrez-Aguirre

36 **Costos de atención médica de la leucemia linfoblástica aguda resistente o en recaída en pacientes adultos en el sector salud en México**
Jorge Antonio Guzmán-Caniupan, Fernando Carlos-Rivera, Therese Aubry de Maraumont, Laura García-Fernández, Luis Miguel Camacho-Cordero, Rosalía Fascinetto-Dorantes, Luis Antonio Meillon-García, Adolfo Gabriel Hernández-Garduño

REVISIÓN SISTEMÁTICA

48 **Valor pronóstico de las mutaciones en DNMT3A, TET2, IDH e IDH2 en la leucemia mieloide aguda**
Joaquín García-Solorio, Carlos Cortés-Penagos

REVISIONES NARRATIVAS

58 **Enfermedad mínima residual por citometría de flujo en pacientes con leucemia linfoblástica aguda**
Estefania Cuta-Hernández, Claudia Andrea Cruz-Baquero

70 **Isatuximab: mecanismo de acción y evidencia clínica**
Marco Alejandro Jiménez-Ochoa, Diego Alberto Lozano-Jaramillo

CARTA AL EDITOR

79 **¿Por qué es importante la radioterapia en linfomas?**
José Francisco Figueroa-Sandoval

Publicación de la Agrupación Mexicana para el Estudio de la Hematología, A.C.

1
2022

Revista de
HEMATOLOGÍA

Rev Hematol Mex 2022; 23: enero-marzo

EDITOR EN JEFE

Luis M. VILLELA-MARTÍNEZ. Hermosillo, México

EDITOR OPERATIVO

Efreen MONTAÑO-FIGUEROA. Ciudad de México, México

EDITORES ASOCIADOS

Oscar GONZÁLEZ-LLANO. Monterrey, México
Carlos BEST-AGUILERA. Guadalajara, México
Amalia BRAVO-LINDORO. Ciudad de México, México
Alejandro LAZO-LANGNER, London, ON, Canadá

COMITÉ EDITORIAL

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

FUNDADOR

Dr. Luis SÁNCHEZ-MEDAL†

PRESIDENTE

Dr. Luis Antonio MEILLÓN-GARCÍA

SECRETARIO

Dr. Eduardo TERREROS-MUÑOZ

TESORERA

Dra. Nancy DELGADO-LÓPEZ

VOCAL DE ACTIVIDADES ACADÉMICAS

Dra. Roberta DEMICHELIS-GÓMEZ

VOCAL DE MEMBRESÍA

Dr. José Luis ÁLVAREZ-VERA

GERENTE ADMINISTRATIVO

Mayra OVIEDO-PELL

Revista de Hematología, año 23, enero-marzo, 2022, es una publicación trimestral editada por la Agrupación Mexicana para el Estudio de la Hematología, A.C. San Francisco 1626, Desp. 406, Colonia Del Valle, Delegación Benito Juárez, CP 03100, México, DF. Tel.: 52 (55) 5524-1112, 52 (55) 5534-1856, www.amehac.org.

Editor responsable: Luis M. Villela-Martínez. Reserva de Derechos al Uso Exclusivo otorgado por el Instituto Nacional del Derecho de Autor: 04-2013-012813573700-102. ISSN: 2448-4709, otorgado por el Instituto Nacional del Derecho de Autor. Certificado de Licitud de Título en trámite. Certificado de Licitud de Contenido en trámite, otorgados por la Comisión Calificadora de Publicaciones y Revistas Ilustradas de la Secretaría de Gobernación.

Las opiniones expresadas por los autores no necesariamente reflejan la postura del editor de la publicación.

Queda estrictamente prohibida la reproducción total o parcial de los contenidos e imágenes de la publicación sin previa autorización de la Agrupación Mexicana para el Estudio de la Hematología, A.C.

Editada y distribuida por Edición y Farmacia SA de CV (Nieto Editores®). Cerrada de Antonio Maceo 68, colonia Escandón, 11800 Ciudad de México. Teléfono: 55 5678-2811, www.nietoeditores.com.mx.

Revista de Hematología

Volumen 23, Núm. 1, enero-marzo, 2022

CONTENIDO

ARTÍCULOS ORIGINALES

1 **Tratamiento de linfohistiocitosis hemofagocítica con protocolo HLH-94: experiencia de un centro en México**
Octavio Martínez-Villegas, Marlén Janeth Canamejoy-Arciniegas, Jorge Arias-León, Berenice Sánchez-Jara, María Guadalupe Ortiz-Torres, Elva Jiménez-Hernández, Betzayda Valdez-Garibay

11 **Apego al esquema ABVD en pacientes con linfoma de Hodgkin clásico y su efecto pronóstico**
Perla R Colunga-Pedraza, Emiliano Montelongo-Cepeda, Judit Arcelia Lozano-Alcorta, Samanta P Peña-Lozano, Julia E Colunga-Pedraza, Ana Varela-Constantino, César Homero Gutiérrez-Aguirre

17 **Evaluación económica de la administración de agonistas del receptor de trombopoyetina en pacientes adultos con trombocitopenia inmunitaria primaria en México**
Fernando Carlos-Rivera, Jorge Antonio Guzmán-Caniupan, Mónica Alva-Esqueda, Therese Aubry de Maraumont, Luis Miguel Camacho-Cordero

28 **Prevalencia de contaminación de hemocultivos en la obtención de células progenitoras hematopoyéticas y componentes sanguíneos**
Yair Omar Chávez-Estrada, Dalila Marisol Alvarado-Navarro, Ana Karen Hernández-Navarro, Martha Berenice Ake-Uc, Rosario Salazar-Riojas, David Gómez-Almaguer, César Homero Gutiérrez-Aguirre

36 **Costos de atención médica de la leucemia linfoblástica aguda resistente o en recaída en pacientes adultos en el sector salud en México**
Jorge Antonio Guzmán-Caniupan, Fernando Carlos-Rivera, Therese Aubry de Maraumont, Laura García-Fernández, Luis Miguel Camacho-Cordero, Rosalía Fascinetto-Dorantes, Luis Antonio Meillon-García, Adolfo Gabriel Hernández-Garduño

REVISIÓN SISTEMÁTICA

48 **Valor pronóstico de las mutaciones en DNMT3A, TET2, IDH e IDH2 en la leucemia mieloide aguda**
Joaquín García-Solorio, Carlos Cortés-Penagos

REVISIONES NARRATIVAS

58 **Enfermedad mínima residual por citometría de flujo en pacientes con leucemia linfoblástica aguda**
Estefania Cuta-Hernández, Claudia Andrea Cruz-Baquero

70 **Isatuximab: mecanismo de acción y evidencia clínica**
Marco Alejandro Jiménez-Ochoa, Diego Alberto Lozano-Jaramillo

CONTENTS

ORIGINAL ARTICLES

1 **Hemophagocytic lymphohistiocytosis treated with HLH-94 protocol: a single center experience in Mexico**
Octavio Martínez-Villegas, Marlén Janeth Canamejoy-Arciniegas, Jorge Arias-León, Berenice Sánchez-Jara, María Guadalupe Ortiz-Torres, Elva Jiménez-Hernández, Betzayda Valdez-Garibay

11 **Adherence to the ABVD scheme in patients with classical Hodgkin's lymphoma and its prognostic impact**
Perla R Colunga-Pedraza, Emiliano Montelongo-Cepeda, Judit Arcelia Lozano-Alcorta, Samanta P Peña-Lozano, Julia E Colunga-Pedraza, Ana Varela-Constantino, César Homero Gutiérrez-Aguirre

17 **Economic evaluation of the use of thrombopoietin receptor agonists in adult patients with primary immune thrombocytopenia in Mexico**
Fernando Carlos-Rivera, Jorge Antonio Guzmán-Caniupan, Mónica Alva-Esqueda, Therese Aubry de Maraumont, Luis Miguel Camacho-Cordero

28 **Prevalence of blood culture contamination in the collection of hematopoietic progenitor cells and blood components**
Yair Omar Chávez-Estrada, Dalila Marisol Alvarado-Navarro, Ana Karen Hernández-Navarro, Martha Berenice Ake-Uc, Rosario Salazar-Riojas, David Gómez-Almaguer, César Homero Gutiérrez-Aguirre

36 **Costs of medical care of relapsed or refractory acute lymphoblastic leukemia in adult patients in health sector in Mexico**
Jorge Antonio Guzmán-Caniupan, Fernando Carlos-Rivera, Therese Aubry de Maraumont, Laura García-Fernández, Luis Miguel Camacho-Cordero, Rosalía Fascinetto-Dorantes, Luis Antonio Meillon-García, Adolfo Gabriel Hernández-Garduño

SISTEMATIC REVIEW

48 **Prognostic value of mutations in DNMT3A, TET2, IDH and IDH2 in acute myeloid leukemia**
Joaquín García-Solorio, Carlos Cortés-Penagos

NARRATIVE REVIEWS

58 **Minimal residual disease by flow cytometry in patients with acute lymphoblastic leukemia**
Estefania Cuta-Hernández, Claudia Andrea Cruz-Baquero

70 **Isatuximab: Action mechanism and clinical evidence**
Marco Alejandro Jiménez-Ochoa, Diego Alberto Lozano-Jaramillo

CARTA AL EDITOR

79 **¿Por qué es importante la radioterapia en linfomas?**
José Francisco Figueroa-Sandoval

LETTER TO THE EDITOR

79 **Why is radiotherapy important in lymphomas?**
José Francisco Figueroa-Sandoval

Artículo original
Rev Hematol Mex. 2022; 23 (1): 1-10.

Revista de Hematología

https://doi.org/10.24245/rev_hematol.v23i1.6889

Tratamiento de linfohistiocitosis hemofagocítica con protocolo HLH-94: experiencia de un centro en México

Hemophagocytic lymphohistiocytosis treated with HLH-94 protocol: a single center experience in Mexico.

Octavio Martínez-Villegas,[1] Marlén Janeth Canamejoy-Arciniegas,[2] Jorge Arias-León,[3] Berenice Sánchez-Jara,[4] María Guadalupe Ortiz-Torres,[4] Elva Jiménez-Hernández,[4] Betzayda Valdez-Garibay[5]

Resumen

OBJETIVO: Evaluar los resultados en respuesta y supervivencia de un esquema de tratamiento (HLH-94) en una institución sencilla.

PACIENTES Y MÉTODOS: Estudio retrospectivo, observacional y analítico en el que se incluyeron pacientes que cumplieron cinco de los ochos criterios clínicos propuestos por la Sociedad del Histiocito de linfohistiocitosis hemofagocítica.

RESULTADOS: Se incluyeron 20 pacientes con diagnóstico de linfohistiocitosis hemofagocítica, la mayoría de los casos estaban en el grupo de 1 a 6 años. En todos los casos hubo fiebre, hepatomegalia y hemofagocitos en médula ósea. En los pacientes con serología positiva para virus de Epstein-Barr predominó la esplenomegalia y las formas clínicamente más graves. En 15 pacientes la enfermedad se asoció con infecciones y de ellos 11 con virus de Epstein-Barr. A los 3.8 años de seguimiento 15 pacientes permanecían con vida, 4 de ellos tuvieron recurrencia de la enfermedad, el tratamiento se inició con respuesta favorable y remisión. La supervivencia fue más baja cuando la linfohistiocitosis hemofagocítica se asoció con el virus de Epstein-Barr.

CONCLUSIONES: El virus de Epstein-Barr tiene un papel importante como responsable de desencadenar linfohistiocitosis hemofagocítica; sin embargo, es importante tener en cuenta factores como la edad, el diagnóstico temprano y el seguimiento con pruebas de laboratorio para mejorar la supervivencia con el protocolo HLH-94.

PALABRAS CLAVE: Linfohistiocitosis hemofagocítica; terapéutica; supervivencia; México.

Abstract

OBJECTIVE: To assess the results in response and survival of a treatment scheme (HLH-94) in a simple institution.

PATIENTS AND METHODS: Retrospective, observational and analytical study including patients who fulfilled five of eight clinical criteria proposed by Histiocyte Society of hemophagocytic lymphohistiocytosis.

RESULTS: A total of 20 patients diagnosed with hemophagocytic lymphohistiocytosis were included, most cases were between 1–6-year group. All cases presented fever, hepatomegaly, and hemophagocytes in bone marrow. Splenomegaly and clinically severe forms predominated in patients with Epstein-Barr virus positive serology; 15 patients were associated with infections, 11 of them with Epstein-Barr virus. At 3.8 years follow-up, 15 patients remained alive, 4 of them had recurrence of disease, treatment began with favorable response and remission. Survival was lower when hemophagocytic lymphohistiocytosis was associated with Epstein-Barr virus.

[1] Unidad Médica de Alta Especialidad, Hospital de Gineco-Pediatría núm. 48, Centro Médico Nacional del Bajío, Instituto Mexicano del Seguro Social, León, Guanajuato, México.
[2] Centro de Cuidado Cardioneurovascular Pabón, Ciudad de Pasto, Nariño, Colombia.
[3] Hospital Gineco-Pediatría con Medicina Familiar núm. 31, Instituto Mexicano del Seguro Social, Mexicali, Baja California, México.
[4] Unidad Médica de Alta Especialidad, Hospital General Dr. Gaudencio González Garza, Centro Médico Nacional La Raza, Instituto Mexicano del Seguro Social, Ciudad de México.
[5] Hospital General Regional núm. 58, Instituto Mexicano del Seguro Social, León, Guanajuato, México.

Recibido: septiembre 2021

Aceptado: noviembre 2021

Correspondencia
Octavio Martínez Villegas
tallo28@gmail.com

Este artículo debe citarse como: Martínez-Villegas O, Canamejoy-Arciniegas MJ, Arias-León J, Sánchez-Jara B, Ortiz-Torres MG, Jiménez-Hernández E, Valdez-Garibay B. Tratamiento de linfohistiocitosis hemofagocítica con protocolo HLH-94: experiencia de un centro en México. Hematol Méx 2022; 23 (1): 1-10.

CONCLUSIONS: Epstein-Barr virus plays an important role as responsible for triggering hemophagocytic lymphohistiocytosis; however, it is important to take into account factors such as age, early diagnosis and follow-up with laboratory tests to improve survival with HLH-94 protocol.

KEYWORDS: Hemophagocytic lymphohistiocytosis; Therapeutics; Survival; Mexico.

ANTECEDENTES

La linfohistiocitosis hemofagocítica es un síndrome clínico potencialmente mortal que se manifiesta en diversas afecciones subyacentes abarcando todos los grupos de edad. La linfohistiocitosis hemofagocítica es consecuencia de una reacción hiperinflamatoria provocada en muchos casos por un agente infeccioso. Se caracteriza por hipercitocinemia, como resultado de la activación descontrolada de células T citotóxicas y macrófagos, provocando síntomas característicos, como: fiebre persistente, hepatoesplenomegalia, exantema, citopenias, hemofagocitosis, hiperferritinemia e hipertrigliceridemia. Los pacientes pueden padecer coagulopatía, insuficiencia hepática, afectación del sistema nervioso central y progresar a insuficiencia multiorgánica con mortalidad alta.Se distinguen una forma hereditaria y otra adquirida; la primaria, que es causada por mutaciones en genes implicados en la citotoxicidad mediada por gránulos que disminuyen la función de las células asesinas naturales (NK) y los linfocitos T citotóxicos CD8+ (CTL), o puede aparecer como una complicación en los ligados al cromosoma X o enfermedad linfoproliferativa (XLP; XLP1 y XLP2) en la que las mutaciones en SAP o XIAP confieren mayor susceptibilidad a linfohistiocitosis hemofagocítica, particularmente después de la infección por el virus de Epstein-Barr. Por el contrario, la linfohistiocitosis hemofagocítica secundaria no se ha asociado con un trasfondo genético claro, aunque hay varios informes que sugieren la participación de mutaciones hipomórficas o monoalélicas en genes de citotoxicidad que se sabe están relacionados con la linfohistiocitosis hemofagocítica primaria. Las infecciones virales con frecuencia están implicadas en la aparición de episodios activos de linfohistiocitosis hemofagocítica, tanto en la primaria o genética, como en la forma adquirida o secundaria; las infecciones por herpes virus, como el virus de Epstein-Barr y el citomegalovirus son las más frecuentes. En las enfermedades autoinmunitarias, se ha reconocido un vínculo entre las infecciones virales y la respuesta inmunitaria autorreactiva. Sin embargo, los mecanismos por los cuales los virus contribuyen a la patogenia de la linfohistiocitosis hemofagocítica aún no se ha aclarado en su totalidad.

La estampa característica de los pacientes con linfohistiocitosis hemofagocítica es la de un paciente gravemente enfermo con lesión de varios órganos y sistemas, citopenias, anormalidades en

https://doi.org/10.24245/rev_hematol.v23i1.6889

las pruebas de función hepática y alteraciones neurológicas; tiene antecedente de hospitalización prolongada con deterioro paulatino sin un diagnóstico claro hasta que se piensa en la posibilidad de linfohistiocitosis hemofagocítica. La exploración física debe orientarse a identificar exantema, hemorragia, linfadenopatías, hepatoesplenomegalia y alteraciones neurológicas; además, debe buscarse daño cardiorrespiratorio. De acuerdo con la última revisión de la Sociedad del Histiocito, para establecer el diagnóstico debe cumplirse con al menos un criterio molecular o al menos 5 de los 8 criterios clínicos (o ambas circunstancias), que se mencionan a continuación:

1. Criterio molecular. Condición de homocigoto o heterocigoto para alguna mutación asociada con linfohistiocitosis hemofagocítica: *PRF1, UNC13D, STX11, STXBP2, Rab27A, SH2D1A, BIRC4, LYST, ITK, SLC7A7, XMEN, HPS, WAS.*
2. Criterios clínicos:
   a. Fiebre.
   b. Esplenomegalia.
   c. Citopenias con afección de al menos dos líneas celulares:
      i. Hemoglobina < 9 g/dL o < 10 g/dL en menores de 4 semanas.
      ii. Plaquetas < 100 x 10^3/µL.
      iii. Neutrófilos < 1 x 10^3/µL.
   d. Hipertrigliceridemia ≥ 265 mg/dL, hipofibrinogenemia ≤ 150 mg/dL o ambas.
   e. Hemofagocitosis en médula ósea o hígado o ganglio linfático sin evidencia de malignidad.
   f. Disminución o ausencia de la actividad de las células NK.
   g. Ferritina sérica ≥ 500 µg/L.
   h. Concentración de CD25 soluble ≥ 2400 U/mL.

El tratamiento debe iniciar inmediatamente, durante el curso del tratamiento deben buscarse enfermedades subyacentes o los factores desencadenantes. En ambos tipos (primario y secundario) el objetivo primordial es suprimir la hiperactividad del sistema inmunitario y disminuir la hipercitocinemia; el tratamiento antimicrobiano contra un agente infeccioso, a excepción de la linfohistiocitosis hemofagocítica asociada con leishmaniasis, no logrará eliminar el estado hiperinflamatorio en el que se encuentra el paciente; sin embargo, disminuirá en gran medida la carga antigénica. Los corticosteroides son los medicamentos antiinflamatorios más importantes, debido a que la dexametasona tiene mejor penetración sobre el sistema nervioso central, es el de elección. Algunos casos no tan severos responden de forma adecuada a la terapia únicamente con corticosteroides y fármacos inmunomoduladores, como CSA o inmunoglobulinas. Eliminar los linfocitos activados y las células presentadoras de antígeno infectadas es otro de los objetivos del tratamiento, para este propósito el etopósido es un excelente medicamento. En los estudios HLH-94 y HLH-04 propuestos por la Sociedad del Histiocito se utiliza la combinación de dexametasona, ciclosporina A y etopósido (inmunoquimioterapia), seguida de TCPH en los casos familiares o resistentes al tratamiento. En los casos de linfohistiocitosis hemofagocítica asociada con infección, dosis altas de inmunoglobulinas intravenosas se administran como tratamiento inicial. Para la eliminación de citocinas y de la coagulopatía puede hacerse exanguinotransfusión o plasmaféresis. Es importante incorporar al tratamiento de soporte profilaxis contra infec-

ciones, tratar la coagulopatía e iniciar medidas para limitar el daño hepático y renal. El indicador más importante para evaluar la respuesta al tratamiento es la fiebre, si persiste por más de 48 horas posteriores al inicio del tratamiento es necesario cambiarlo.

La afección al sistema nervioso central debe evaluarse al diagnóstico y a las dos semanas; si al diagnóstico o posterior a dos semanas se encuentra líquido cefalorraquídeo anormal o con progresión de síntomas neurológicos, deben administrarse cuatro dosis semanales de metotrexato más dexametasona intratecal.

MATERIALES Y MÉTODOS

Estudio retrospectivo, observacional y analítico. Los datos de pacientes en edad pediátrica se recolectaron de los archivos médicos del departamento de Hematología Pediátrica del Centro Médico Nacional La Raza, IMSS, Ciudad de México, de enero de 2014 a enero de 2019; se incluyeron pacientes con edad entre 0 y 16 años diagnosticados con linfohistiocitosis hemofagocítica al cumplir cinco de los ocho criterios clínicos propuestos por la Sociedad del Histiocito. Se determinó, además, serología para IgG e IgM para virus de Epstein-Barr, parvovirus B19, VIH, virus parainfluenza y otros virus respiratorios, no se dispuso de análisis genético.

Una vez que los pacientes fueron diagnosticados con linfohistiocitosis hemofagocítica, recibieron inmunoglobulina humana seguida del protocolo de inmunoquimioterapia establecido por la Sociedad del Histiocito en 1994, además, recibieron terapia de soporte (terapia transfusional, profilaxis de infecciones, medidas para limitar el daño hepático y renal). Todos requirieron atención en la Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos.

Este estudio se realizó luego de ser aprobado por el comité de ética del hospital con el número de registro COFEPRIS 18 C1 09 002 001, CONBIOETICA 09 CEI 027 2017101. La firma del consentimiento se realizó por parte de los tutores de los niños.

Análisis estadístico

Se realizó análisis descriptivo, mediana como medida de tendencia central para los datos sin distribución normal, prueba U de Mann-Whitney para comparación entre grupos y Kaplan-Mier para supervivencia. Se consideró diferencia significativa cuando el valor p fue menor de 0.05.

RESULTADOS

En un periodo de 5 años 20 pacientes fueron diagnosticados con linfohistiocitosis hemofagocítica, todos los pacientes cumplieron al menos 5 de los 8 criterios clínicos para su diagnóstico. La distribución respecto al sexo fue equitativa, pero la supervivencia fue mayor en las mujeres (**Figura 1**); el grupo de edad más afectado fue entre 1 y 6 años, la media para el diagnóstico final fue de 33 días. La causa desencadenante fue un agente infeccioso en 15 pacientes, el virus de Epstein-Barr fue el más frecuente. La fiebre, hepatomegalia y hemofagocitosis estuvieron presentes en todos los pacientes (**Cuadro 1**). Las citopenias afectaron a todos los pacientes; sin embargo, esto fue en un grado variable. La disminución de las citopenias se observó a medida que los pacientes se recuperaban, mientras que los pacientes sin respuesta al tratamiento y con muerte temprana permanecieron con citopenias. Los parámetros de laboratorio asociados con evolución desfavorable fueron: alta actividad de transaminasas séricas, concentración alta de bilirrubina sérica y baja de fibrinógeno plasmático, así como concentración alta de triglicéridos séricos e hiperferritinemia; al comparar los resultados de los estudios de laboratorio al diagnóstico y posterior al tratamiento se observó diferencia estadísticamente significativa

https://doi.org/10.24245/rev_hematol.v23i1.6889

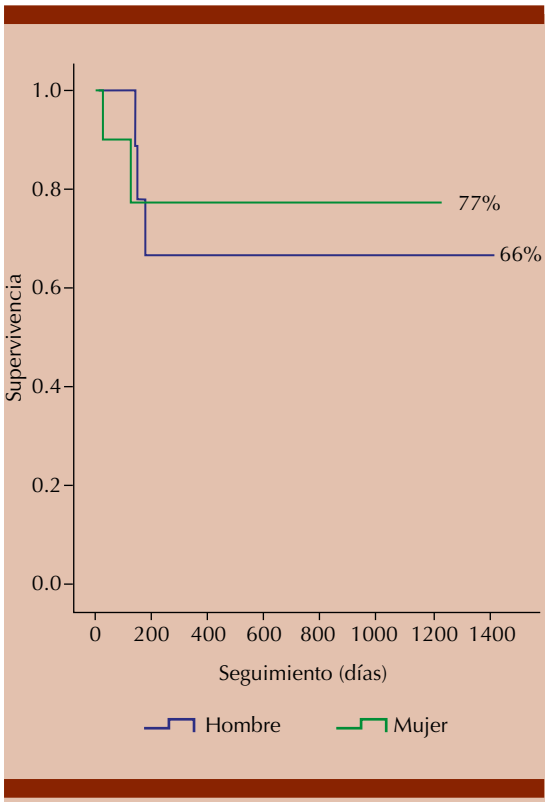

Figura 1. Supervivencia por sexo.

(**Cuadros 2 y 3**). El tratamiento se inició con respuesta favorable alcanzando remisión, de los 20 pacientes, 15 permanecieron vivos a 3.8 años de seguimiento, 5 tuvieron recurrencia de la enfermedad y fallecieron, 4 por choque séptico y uno por choque hipovolémico secundario a hemorragia gastrointestinal. Se observó mejor supervivencia en mujeres y en el grupo de edad entre 1 y 6 años. La mayor mortalidad ocurrió en el grupo de pacientes en que se documentó infección por virus de Epstein-Barr.

DISCUSIÓN

La linfohistiocitosis hemofagocítica es un síndrome hiperinflamatorio en el que la mayor parte de los desencadenantes son infecciones virales, bacterianas o fúngicas. En este trabajo nos propusimos analizar en un seguimiento las características clínicas de un grupo de pacientes pediátricos previamente diagnosticados de linfohistiocitosis hemofagocítica; no observamos asociación con el sexo; sin embargo cuando se analizó la edad, la mayoría de los casos tuvieron recurrencia de la enfermedad, fueron del grupo de 1 a 6 años, seguido del grupo de 7 a 10 años. Algunas evidencias apoyan que los marcadores de inflamación generalizada, por ejemplo, el receptor alfa soluble de interleucina 2 (sIL2Rα) puede variar con la edad, siendo mayor en lactantes y bajo en adolescentes y adultos. Esta información sugiere que además de otros factores, la respuesta inflamatoria inducida en el hospedero durante el síndrome de linfohistiocitosis hemofagocítica puede ser dependiente de la edad asociada con la expresión de dichos marcadores de inflamación, que a su vez tienen una expresión dependiente de la edad. Puede observarse la superposición de linfohistiocitosis hemofagocítica con otros síndromes inflamatorios. Para evitar escollos en el diagnóstico temprano, es necesario estar alerta en características clínicas, como: fiebre, hepatomegalia, esplenomegalia y exantema que, en este trabajo, fueron las características clínicas observadas, lo que concuerda con otros estudios realizados en adultos y niños. En otro estudio se reportó un grupo de niños admitidos con un síndrome como el dengue y luego descartados, pero se encontró infección por virus de Epstein-Barr, los autores describen síntomas similares, pero en menor proporción de pacientes. Creemos que, al inicio de la infección por virus de Epstein-Barr, los síntomas son más leves e incluso indetectables en algunos pacientes; sin embargo, a medida que aumenta la carga viral, los síntomas se vuelven más graves hasta que se desencadena el síndrome de linfohistiocitosis hemofagocítica.

Entre las pruebas de laboratorio patognomónicas de linfohistiocitosis hemofagocítica reportadas

Cuadro 1. Características demográficas, manifestaciones clínicas y causa desencadenante

Caso	Sexo	Edad	DiDx	Fiebre	Exantema	Ictericia	Esplenomegalia	Hepatomegalia	ManNeu	Hemofagocitosis	Desencadenante
1	M	1 a	26	+	+	-	+	+	-	+	HCL
2	M	7 a	24	+	+	+	+	+	-	+	EBV
3	H	7 a	19	+	+	+	+	+	-	+	EBV
4	H	15 a	60	+	-	+	+	+	-	+	HIV
5	H	9 m	30	+	+	-	-	+	-	+	LLA
6	M	11 m	60	+	-	-	+	+	-	+	PIV
7	M	6 m	90	+	+	-	+	+	-	+	NI
8	M	15 a	30	+	+	-	+	+	-	+	LES
9	H	13 a	90	+	+	+	+	+	-	+	EBV
10	H	3 a	18	+	-	+	+	+	-	+	EBV
11	M	8 a	30	+	+	+	+	+	-	+	EBV
12	M	2 a	30	+	+	+	+	+	+	+	EBV
13	H	2 a	30	+	+	-	-	+	-	+	LLA
14	H	3 a	26	+	-	-	+	+	-	+	EBV
15	H	8 m	30	+	+	-	+	+	-	+	CVOC43
16	M	7 a	14	+	+	-	+	+	-	+	EBV
17	H	8 a	90	+	+	-	-	+	+	+	EBV
18	M	1 a	11	+	+	+	+	+	-	+	EBV
19	H	3 a	10	+	+	+	+	+	+	+	PVB19
20	M	3 a	30	+	-	-	+	+	-	+	CMV

M: mujer; H: hombre; a: años; m: meses; DiDx: días transcurridos desde el inicio de manifestaciones clínicas y el diagnóstico definitivo; ManNeu: manifestaciones neurológicas; HCL: histiocitosis de células de Langerhans; EBV: virus de Epstein-Barr; HIV: virus de inmunodeficiencia humana; LLA: leucemia linfoblástica aguda; PIV: virus parainfluenza; NI: no identificado; LES: lupus eritematoso sistémico; CVOC43: coronavirus OC43; CMV: citomegalovirus.

https://doi.org/10.24245/rev_hematol.v23i1.6889

Cuadro 2. Resultados de estudios de laboratorio al diagnóstico

Caso	Hb (g/dL)	NT (µL)	Plaquetas (µL)	Fibrinógeno (mg/dL)	ALT (UI/L)	AST (UI/L)	BD (mg/dL)	Albúmina (g/dL)	Triglicéridos (mg/dL)	Ferritina (ng/dL)
1	6.2	7130	63,000	265	19.1	47.3	0.21	2.29	180	915
2	14.4	61	33,000	124	46	599	1.73	2.61	628	NR
3	8.4	132	19,000	301	90	226.2	6.05	3.2	248	17,765
4	10	879	69,000	120	70	370	5.2	3.4	420	3500
5	7.1	10	125,000	909	16.4	13.2	0.36	3.25	89	1147
6	12.8	310	54,000	162	33.4	23.7	0.25	4.44	209	NR
7	11	590	44,000	197	22.2	53.5	0.9	3.38	131	1233
8	8.9	4800	201,000	258	49	125.7	0.18	3.03	133	655
9	8.1	299	60,000	102	79.4	378	0.32	2.19	96	3396
10	8.2	38	29,000	72	659.4	113	4.32	3.03	1,553	4179
11	8.1	290	66,000	152	79.4	356	0.35	3.89	131	3396
12	7.6	660	157,000	202	34.8	67.6	2.82	3.1	604	1264
13	12.5	744	46,000	430	74	67	0.3	3.25	178	1264
14	6.3	377	73,000	49	214.3	1805	0.32	2.23	522	88,896
15	8.9	589	25,000	153	107.1	125	0.88	2.53	268	NR
16	7.2	706	70,000	168	58.5	677.4	4.36	2.59	406	42,300
17	9.1	1336	58,000	98	110.69	390.38	1.82	3.21	225	NR
18	8.2	430	36,000	143	781.6	1631.8	3.9	3.24	645	10,460
19	7.9	910	10,000	157	379.8	865.9	10.47	2.93	620	8563
20	10.2	724	122,000	131	1212	1220	0.37	3.8	266	14,025

NR: no reportado.

en este trabajo están: citopenias, hipertrigliceridemia, hipofibrinogenemia, hiperferritinemia, lo que concuerda con trabajos previos en donde tales marcadores fueron útiles para el diagnóstico de linfohistiocitosis hemofagocítica.

En el grupo de pacientes analizados no se dispuso de estudio genético; sin embargo, el tratamiento se inició lo antes posible, alcanzando una supervivencia acumulada del 70% a los 3.8 años de seguimiento medio. La tasa de supervivencia sigue siendo variable, del 40 al 60% de los niños no responden al tratamiento inicial y mueren de linfohistiocitosis hemofagocítica, infecciones o complicaciones durante el tratamiento. En el grupo de pacientes de este estudio, el análisis multivariado no mostró ninguno de los criterios clínicos o de laboratorio asociados con mayor riesgo o malos resultados. Sin embargo, observamos que cuando la causa desencadenante se asoció con el virus de Epstein-Barr la condición fue más grave, estos resultados están más de acuerdo con los informes de China y Japón donde la infección por virus de Epstein-Barr se encontró con mal pronóstico.

CONCLUSIONES

Es importante tener en cuenta factores como la edad, el diagnóstico temprano y el seguimiento con pruebas de laboratorio para mejorar la supervivencia con el protocolo HLH-94.

Cuadro 3. Resultados de estudios de laboratorio posterior a las cuatro semanas de inmunoterapia y desenlace

Caso	Hb (g/dL)	NT (µL)	Plaquetas (µL)	Fibrinógeno (mg/dL)	ALT (UI/L)	AST (UI/L)	BD (mg/dL)	Albúmina (g/dL)	Triglicéridos (mg/dL)	Ferritina (ng/dL)	Desenlace
1	13.3	6310	107,000	267	21.3	24.2	0.2	4.58	190	760	Vivo
2	12.2	1668	246,000	397	26.3	40.8	0.3	4.23	192	NR	Vivo
3	10.3	2510	166,000	510	17.2	15.5	0.5	3.96	235	1355	Vivo
4	10.0	2100	102,000	220	42.0	75.0	2.0	3.0	98	500	Muerto
5	12.9	2630	192,000	305	15.9	23.8	0.16	3.59	72	151	Vivo
6	11.5	2300	576,000	120	12.1	13.9	0.02	3.98	120	NR	Vivo
7	12.1	9670	105,000	560	19.0	31.0	0.24	4.05	132	353	Vivo
8	13.0	2300	193,000	303	21.2	24.2	0.14	4.43	146	NR	Vivo
9	8.0	100	38,000	100	82	89	2	2.6	196	1264	Muerto
10	9.4	3212	48,000	265	19	23	0.51	3.3	2,63	1246	Vivo
11	9.1	13,824	123,000	152	15.9	37	0.20	2.8	246	15,139	Muerto
12	12.9	1820	328,000	202	34.8	67.6	2.82	3.1	604	NR	Vivo
13	11.8	1820	284,000	430	74.0	67	0.3	3.25	178	NR	Vivo
14	13.8	5209	334,000	339	31.5	31.6	0.0.6	4.72	159	267	Vivo
15	9.7	982	81,000	169	27.8	30.8	0.29	3.47	608	NR	Muerto
16	13.1	3220	529,000	219	45.4	38.4	0.79	5.68	297	1159	Vivo
17	11.8	1820	284,000	225	37.6	38.5	0.07	4.0	198	NR	Vivo
18	6.7	2470	337,000	67	38.2	61.8	1.09	4.42	197	632	Muerto
19	10.9	2740	171,000	366	244	118.9	0.56	3.42	158	1736	Vivo
20	11.9	1950	319,000	328	314	147	0.21	4.43	173	508	Vivo
	p = 0.008	p = 0.002	p = 0.001	p = 0.005	p = 0.004	p = 0.001	p = 0.003	p = 0.005	p = 0.033	p = 0.016	

NR: no reportado.

En nuestra experiencia el virus de Epstein-Barr tiene un papel importante como responsable de desencadenar linfohistiocitosis hemofagocítica.

BIBLIOGRAFÍA

1. Risma K, Marsh, R. Hemophagocytic lymphohistiocytosis: clinical presentations and diagnosis. J Allergy Clin Immunol Pract 2019; 7: 824-832. doi: 10.1016/j.jaip.2018.11.050.
2. Scott C, Marsh R. Pediatric hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH). Blood 2020;135 (16):1332-1343. doi: 10.1182/blood.2019000936.
3. Jiménez-Hernández E, Martínez-Villegas B, Sánchez-Jara M, Martínez-Martell B, Hernández-Sánchez P, Loza-Santiaguillo E, Arellano-Galindo, J. Epstein-Barr virus-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis: response to HLH-04 treatment protocol. Bol Med Hosp Infant Mex 2016; 73 (1): 26-30. https://doi.org/10.1016/j.bmhimx.2015.12.007.
4. Zinter M, Michelle L. Calming the storm in HLH. Blood 2019;134 (2):103-104. https://doi.org/10.1182/blood.2019001333.
5. Gholam C, Grigoriadou S, Gilmour K, Gaspar H. Familial haemophagocytic lymphohistiocytosis: advances in the genetic basis, diagnosis and management. Clin Exp Immunol 2011;163: 271-83. doi: 10.1111/j.1365-2249.2010.04302.x.
6. Brisse E, Wouters C, Andrei G, Matthy P. How viruses contribute to the pathogenesis of hemophagocytic lymphohistiocytosis. Front Inmunol 2017; 8: 1102. doi: 10.3389/fimmu.2017.01102.
7. Cetica V, Sieni E, Pende D, Danesino C, De Fusco C, Locatelli F, Micalizzi C, Putti M, Biondi A, Fagioli F, Moretta L, Griffiths G, Luzzatto L, Aricò M. Genetic predisposition

to hemophagocytic lymphohistiocytosis: report on 500 patients from the Italian registry. J Allergy Clin Immunol 2016; 137 (1):188-96e4. doi: 10.1016/j.jaci.2015.06.048.

8. Kejian Z, Chandrakasan S, Chapman H, Valencia A, Husami A, Kissell D, Johnson J, Filipovich A. Synergistic defects of different molecules in the cytotoxic pathway lead to clinical familial hemophagocytic lymphohistiocytosis. Blood 2014;124 (8):1331-1334. doi: 10.1182/blood-2014-05-573105.
9. Kejian Z, Jordan M, Marsh R, Johnson J, Kissell D, Meller J, Villanueva J, Risma K, Wei Q, Klein P, Filipovich A. Hypomorphic mutations in *PRF1*, *MUNC13-4*, and *STXBP2* are associated with adult-onset familial HLH. Blood 2011; 118 (22): 5794-5798. doi: 10.1182/blood-2011-07-370148.
10. Altook R, Ruzieh M, Singh A, Alamoudi W, Moussa Z, Alim H, Duggan J. Hemophagocytic lymphohistiocytosis in the elderly. Am J Med Sci 2019; 357 (1): 67-74. https://doi.org/10.1016/j.amjms.2018.07.004.
11. Ravelli A. Macrophage activation syndrome. Curr Opin Rheumatol 2002; 14: 548-552. doi: 10.1097/00002281-200209000-00012.
12. Shaw P, Kirschner A, Jardetzky T, Longnecker R. Characteristics of Epstein-Barr virus envelope protein gp42. Virus Genes 2010; 40 (3): 307-319. doi: 10.1007/s11262-010-0455-x.
13. Cohen J, Jaffe E, Dale J, Pittaluga S, Heslop H, Rooney-Gottschalk S, Bollard C, Rao K, Marques A, Burbelo P, Turk S, Fulton R, Wayne A, Little R, Cairo M, El-Mallawany M, Fowler D, Sportes C, Bishop M, Wilson W, Straus S. Characterization and treatment of chronic active Epstein-Barr virus disease: a 28-year experience in the United States. Blood 2011; 117: 5835-5849.
14. Cohen J, Niemela J, Stoddard J, Pittaluga S, Heslop H, Jaffe E, Dowdell A. Late-onset severe chronic active EBV in a patient for five years with mutations in STXBP2 (MUNC18–2) and PRF1 (perforin 1). J Clin Immunol 2015; 35 (5): 445-458. doi: 10.1007/s10875-015-0168-y.
15. El-Mallawany N, McClain K. Checkmate for EBV-HLH. Blood 2020; 135 (11): 782-784. doi: 10.1182/blood.2020005041.
16. Bergsten E, Horne A, Aricó M, Astigarraga I, Egeler R, Filipovich A, McClain K. Confirmed efficacy of etoposide and dexamethasone in HLH treatment: long-term results of the cooperative HLH-2004 study. Blood 2017; 130 (25): 2728-2738. doi: 10.1182/blood-2017-06-788349.
17. Janka G, Lehmberg K. Hemophagocytic lymphohistiocytosis: pathogenesis and treatment. Hematology 2013; 2013: 605-11. https://doi.org/10.1182/asheducation-2013.1.605.
18. Raschke, R, Garcia-Orr, R. Hemophagocytic lymphohistiocytosis: a potentially underrecognized association with systemic inflammatory response syndrome, severe sepsis, and septic shock in adults. Chest 2011; 140 (4): 933-938. doi: 10.1378/chest.11-0619.
19. Komsalova L, Morillas L. Haemophagosytic limphohistiosytosis (HLH) in adults-clinical features, triggering diseases, prognostic factors and outcomes: Report of thirty-three cases. Int J Clin Rheumatol 2018; 13 (1): 28. DOI:10.4172/1758-4272.1000158.
20. Wang YR, Qiu YN, Bai Y, Wang XF. A retrospective analysis of 56 children with hemophagocytic lymphohistiocytosis. J Blood Medicine 2016; 7: 227. doi: 10.2147/JBM.S92438.
21. Siddique A, Bose K, Saha S, Das K, Kundu C, Ganguly S, Mondal P. Clinical features, pathological findings and outcome of children admitted to a tertiary care paediatric hospital with Epstein-Barr virus infection. Sri Lanka J Child Health 2017; 46 (3): 243-247. DOI: http://dx.doi.org/10.4038/sljch.v46i3.8326.
22. Zhao Y, Zhang Q, Li Z, Zhang L, Lian H, Ma H, Zhang R. Central nervous system involvement in 179 Chinese children with hemophagocytic lymphohistiocytosis. Chin Med J (Engl) 2018; 131 (15): 1786. doi: 10.4103/0366-6999.237409.
23. Al-Samkari H, Berliner N. Hemophagocytic lymphohistiocytosis. Ann Rev Pathol Mech-Disease 2018; 13: 27-49. doi: 10.1146/annurev-pathol-020117-043625.
24. Filipovich A. Hemophagocytic lymphihistiocytosis (HLH) and related disorders. Hematology 2009; 2009: 128-31. doi: 10.1182/asheducation-2009.1.127.
25. Eiichi I. Hemophagocytic lymphohistiocytosis in children: Pathogenesis and treatment. *Front Pediatr* 2016; 4: 1-8. doi: 10.3389/fped.2016.00047.
26. Jordan M, Allen C, Weitzman S, Filipovich A, McClain K. How I treat hemophagocytic lymphohistiocytosis. Blood 2011; 118: 4041-4052. https://doi.org/10.1182/blood-2015-01-551622.
27. Trottestam H, Horne A, Arico M, Egeler R, Filipovich A, Gadner H, Imashuku S, Ladisch S, Webb D, Janka G, Henter JI. Histiocyte Society: Chemoimmunotherapy for hemophagocytic lymphohistiocytosis: longterm results of the HLH-94 treatment protocol. Blood 2011; 118: 4577-4584. doi: 10.1182/blood-2011-06-356261.
28. Mahlaoui N, Ouachee-Chardin M, de Saint Basile G, Neven B, Picard C, Blanche S, Fischer A. Immunotherapy of familial hemophagocytic lymphohistiocytosis with antithymocyte globulins: a single-center retrospective report of 38 patients. Pediatrics 2007; 120: 622-628. doi: 10.1542/peds.2006-3164.
29. Ouachee-Chardin M, Elie C, de Saint Basile G, Le Deist F, Mahlaoui N, Picard C, Neven B, Casanova J, Tardieu M, Cavazzana-Calvo M, Blanche S, Fischer A. Hematopoietic stem cell transplantation in hemophagocytic lymphohistiocytosis: a single-center report of 48 patients. Pediatrics 2006; 117: 743-750. doi: 10.1542/peds.2005-1789.
30. Kogawa K, Sato H, Asano T, Ohga S, Kudo K, Morimoto A, Ohta S, Wakiguchi H, Kanegane H, Oda M, Ishii E. Prognostic factors of Epstein-Barr virus- associated hemophagocytic lymphohistiocytosis in children: Report of the Japan Histiocytosis study group. Pediatr Blood Cancer 2014; 61 (7): 1257-62. doi: 10.1002/pbc.24980.

31. Lee J, Kang J, Lee G, Park H. Successful treatment of Epstein-Barr virus-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis with HLH-94 protocol. J Korean Med Sci 2005; 20 (2): 209-214. doi: 10.3346/jkms.2005.20.2.209.

32. Kim K, Kim K, Lee T, Chun J, Lyu C, Kim D. Clinical characteristics and prognostic factors for survival in hemophagocytic lymphohistiocytosis. Korean J Pediatr 2008; 51 (3): 299-306. doi: 10.1002/ajh.23911.

33. Xiao L, Xian Y, Dai B, Su Y, Xiao J, Zheng Q, Yu J. Clinical features and outcome analysis of 83 childhood Epstein-Barr virus-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis with HLH-2004 protocol. Zhonghua Xue Ye Xue Za Zhi 2011; 32 (10): 668-672.

https://doi.org/10.24245/rev_hematol.v23i1.6889

Artículo original
Rev Hematol Mex. 2022; 23 (1): 11-16.

Revista de Hematología

https://doi.org/10.24245/rev_hematol.v23i1.7459

Apego al esquema ABVD en pacientes con linfoma de Hodgkin clásico y su efecto pronóstico

Adherence to the ABVD scheme in patients with classical Hodgkin's lymphoma and its prognostic impact.

Perla R Colunga-Pedraza,[1] Emiliano Montelongo-Cepeda,[2] Judit Arcelia Lozano-Alcorta,[1] Samanta P Peña-Lozano,[1] Julia E Colunga-Pedraza,[1] Ana Varela-Constantino,[1] César Homero Gutiérrez-Aguirre[1]

Resumen

OBJETIVO: Conocer el efecto pronóstico del retraso en la administración del esquema ABVD, además de describir los motivos del retraso y los datos demográficos de nuestra población.

MATERIALES Y MÉTODOS: Estudio descriptivo, retrospectivo, sin intervención en el que se incluyeron pacientes con diagnóstico confirmado histológicamente de linfoma de Hodgkin de 2015 a 2019 con tratamiento ABVD en primera línea en nuestro centro. El retraso en la aplicación del esquema ABVD se definió como el diferimiento de más de 48 horas en alguna de las administraciones.

RESULTADOS: Se incluyeron 44 pacientes; 28 femeninas y 16 masculinos con mediana de edad de 29.5 años (límites: 15-73). En total, 20 mostraron retraso y 24 tuvieron buen apego al esquema. La principal causa de retraso fue neutropenia en 9 pacientes. La tasa de respuesta completa, supervivencia global y supervivencia libre de evento no fue significativamente distinta entre los grupos. No hubo diferencia significativa en la supervivencia global (88.7 *vs* 100%, p = 0.09) o la supervivencia libre de evento (58.8 *vs* 77.8%, p = 0.26) a tres años en pacientes que tuvieron retraso *vs* aquéllos sin retraso.

CONCLUSIONES: No se encontró efecto en la supervivencia global o supervivencia libre de evento en pacientes con retraso en la administración del esquema ABVD.

PALABRAS CLAVE: Linfoma de Hodgkin; ABVD; neutropenia; pronóstico.

Abstract

OBJECTIVE: To know the reasons for a delay in the administration of the ABVD scheme and its impact on patients' health in our center.

MATERIALS AND METHODS: A descriptive, retrospective study without intervention including patients with histologically confirmed diagnosis of Hodgkin's lymphoma from 2015 to 2019 with first-line treatment ABVD in our center. Delay in the administration of ABVD scheme was defined as the deferment of more than 48 hours in any administration.

RESULTS: Forty-four patients were included; 28 females and 16 males with a median age of 29.5 years (15-73). In total, 20 had a delay and 24 had good adherence to the scheme. The main cause of delay was neutropenia in 9 patients. The complete response rate, overall survival, and event-free survival were not significantly different in both groups. In the subgroup of patients with low International Prognosis Score, event-free survival was worse in patients with a delay in their treatment (75% at 4 years *vs* 33%).

CONCLUSIONS: We did not find any impact on overall survival or event-free survival in patients with deferral of the ABVD scheme.

KEYWORDS: Hodgkin disease; ABVD; Neutropenia; Prognosis.

[1] Servicio de Hematología.
[2] Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Nuevo León.
Hospital Universitario Dr. José Eleuterio González, Monterrey, Nuevo León, México.

Recibido: febrero 2022

Aceptado: abril 2022

Correspondencia
Perla Rocio Colunga Pedraza
colunga.perla@gmail.com

Este artículo debe citarse como: Colunga-Pedraza PR, Montelongo-Cepeda E, Lozano-Alcorta JA, Peña-Lozano SP, Colunga-Pedraza JE, Varela-Constantino A, Gutiérrez-Aguirre CH. Apego al esquema ABVD en pacientes con linfoma de Hodgkin clásico y su efecto pronóstico. Hematol Méx 2022; 23 (1): 11-16.

ANTECEDENTES

El régimen estándar de tratamiento contra linfoma de Hodgkin es el esquema de quimioterapia ABVD (doxorrubicina, bleomicina, vinblastina, dacarbacina) con o sin radioterapia según la etapa clínica.[1] El esquema ABVD se considera de elección en todo el mundo por su menor toxicidad en comparación con esquemas prescritos previamente y excelentes tasas de curación.[2] Aun así, se observan peores resultados en adultos mayores, toxicidades asociadas con la quimioterapia y recaídas en pacientes en alto riesgo.[3]

En otras enfermedades malignas está bien establecido que el retraso en el tratamiento o la disminución de la dosis de quimioterapéuticos disminuye la supervivencia libre de evento. Sin embargo, en el linfoma de Hodgkin no se ha demostrado tal efecto. Además, se ha especulado que el retraso en la aplicación de los ciclos de quimioterapia puede tener repercusiones negativas en el paciente, ya que las células tienden a crecer rápidamente y ser inestables, por lo que es posible que desarrollen resistencia secundaria temprana.[4]

El objetivo primario de nuestro estudio fue conocer el impacto pronóstico del retraso en el ABVD en pacientes de nuestro centro. Los objetivos secundarios incluyeron conocer los motivos del retraso y los datos demográficos de nuestra población.

MATERIALES Y MÉTODOS

Estudio descriptivo, retrospectivo, sin intervención en el que se incluyeron pacientes con diagnóstico confirmado histológicamente de linfoma de Hodgkin de 2015 a 2019 con tratamiento ABVD en primera línea en nuestro centro. El retraso en la aplicación del esquema ABVD se definió como el diferimiento de más de 48 horas en alguna de las administraciones.

La supervivencia global se calculó desde la fecha del diagnóstico de linfoma de Hodgkin hasta la fecha de muerte por cualquier causa. La supervivencia libre de evento se definió como el tiempo desde el que se estableció el diagnóstico hasta el momento en el que ocurrió recaída o progresión de la enfermedad.

La medición de la respuesta se realizó por PET-CT al final del tratamiento (solo en 3 pacientes se valoró por TAC por falta de recursos económicos para la realización del PET-CT). Se definió la respuesta a la primera línea de acuerdo con los criterios de Cheson 2014. En los casos en los que no se documentó la respuesta mediante un estudio de imagen se reportaron como respuesta no valorada.

Para la descripción de los datos numéricos se utilizó media con desviación estándar o mediana con rangos según la distribución de las variables. Las variables categóricas se describieron como frecuencias y porcentajes. Utilizamos para la comparación entre grupos categóricos la prueba χ^2 y para las variables numéricas U de Mann-Whitney. Se utilizó IBM SPSS Statistics v. 19 para realizar el análisis de los datos y se consideró significativo un valor p menor de 0.05.

RESULTADOS

Se incluyeron 44 pacientes tratados con ABVD en primera línea; con tiempo de seguimiento de 4 años (2014-2019), 28 pacientes femeninas y 16 masculinos con mediana de edad de 29.5 años (15-73). Veinte pacientes tuvieron retraso en su tratamiento mayor o igual a 48 horas y 24 no tuvieron retraso en el tratamiento. La mediana de tiempo de retraso en la aplicación del tratamiento fue de 7 días (2-14 días).

Diez pacientes se encontraban en estadios tempranos al diagnóstico (I y II) y 34 en estadios tardíos III y IV. De acuerdo con el Índice

https://doi.org/10.24245/rev_hematol.v23i1.7459

Pronóstico Internacional (IPS), se clasificó a 17 pacientes en IPS bajo (0-1), a 20 pacientes en IPS medio (2-3) y a 3 pacientes en alto (4-7) (**Cuadro 1**). Las causas de retraso en el tratamiento que se encontraron fueron: neutropenia en 9 pacientes, infecciones activas en 7, factores socioeconómicos en 3 y un paciente mostró falta de apego.

No se encontró diferencia significativa entre el apego al tratamiento y el sexo, estadio de la enfermedad, ni existencia de masa bulky. En cuanto a la edad, los pacientes sin retraso tenían media de 26.5 años (15-73 años) y los pacientes con retraso tenían media de 42 años (18-69 años) [p = 0.41].

Cuadro 1. Características generales con base en el retraso en el tratamiento (n = 44)

	Sin retraso (n = 24)	Con retraso (n = 20)	p
Sexo, núm.			
Masculino	9	7	0.99
Femenino	15	13	
Edad			
Mediana (intervalo)	26.5 (15-73)	42 (18-69)	0.41
Estadio, núm.			
I, II	7	3	0.306
III, IV	17	17	
Masa bulky, núm.			
Sí	1	4	0.16
No	23	16	
IPS, núm.			
Bajo	12	5	0.04
Medio	6	14	
Alto	2	1	
Respuesta a primera línea, núm.			
Sí	18	11	0.99
No	6	4	

IPS: Índice Pronóstico Internacional.

En el grupo de pacientes sin retraso en el tratamiento (n = 24), 18 tuvieron respuesta y 6 no. En el grupo de pacientes que tuvieron retraso al tratamiento (n = 20), 11 pacientes mostraron respuesta y 4 no (p > 0.99; **Cuadro 1**), los 5 pacientes restantes no se evaluaron debido a que no se realizó un PET-CT o TAC.

Asimismo, se calculó la supervivencia global y la supervivencia libre de evento. Se encontró una supervivencia global del 92.5% a 4 años en nuestro centro (**Figura 1**), además de supervivencia libre de evento del 52.4% a 4 años (**Figura 2**). La supervivencia global a 4 años en los pacientes que tuvieron retraso fue del 88.7% *versus* 100% en los pacientes que tuvieron buen apego (p = 0.09, **Figura 3**). La supervivencia libre de evento a 3 años fue del 58.8% *versus* 77.8% en aquéllos con retraso y los que tuvieron apego, respectivamente (p = 0.26). **Figura 4**

Los pacientes categorizados con IPS bajo que no tuvieron retraso en el tratamiento tuvieron una supervivencia libre de evento del 75% a 4 años en comparación con los pacientes que sí

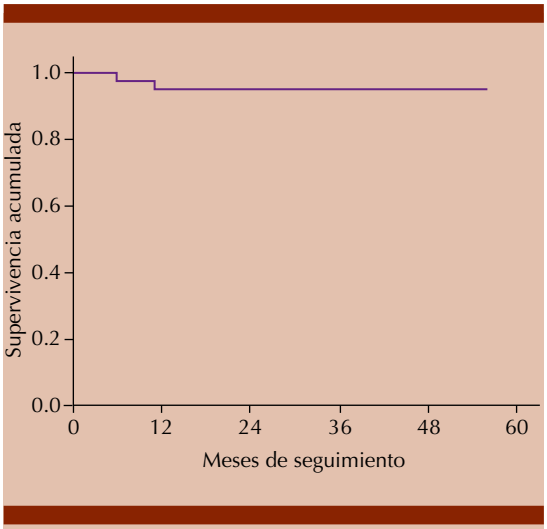

Figura 1. Curva de Kaplan-Meier de supervivencia-supervivencia global a 4 años.

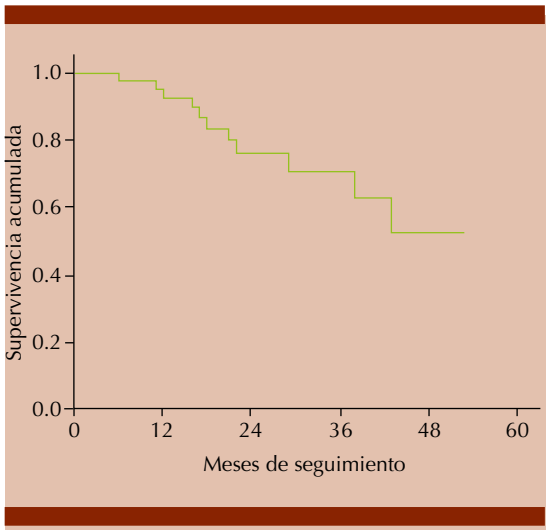

Figura 2. Curva de Kaplan-Meier de supervivencia libre de evento a 4 años.

tuvieron retraso en el tratamiento (supervivencia libre de evento del 33.3% a 4 años; p = 0.01). Los pacientes que se categorizaron como IPS medio y alto que no tuvieron retraso en el tratamiento tuvieron una supervivencia libre de evento del 55.6% a 4 años.

DISCUSIÓN

En nuestro estudio, el retraso en el tratamiento en pacientes con linfoma de Hodgkin en tratamiento con ABVD en primera línea no tuvo efecto en la supervivencia global o supervivencia libre de evento de los pacientes en un seguimiento a 4 años. Sin embargo, el pronóstico de los pacientes con esta enfermedad es multifactorial. La supervivencia global obtenida fue del 92.5% a 4 años en nuestro centro, similar a lo reportado en otros estudios.[5,6]

Se encontró predominio femenino en los pacientes con diagnóstico de linfoma de Hodgkin en tratamiento con ABVD, lo que contrasta con el predominio masculino descrito en la bibliografía.[1] La media de edad en pacientes con retraso (42 años) fue mayor que en aquéllos sin retraso.

En la bibliografía existe poca información respecto al efecto del retraso del tratamiento en pacientes con linfoma de Hodgkin y la mayor parte de la información corresponde a retrasos asociados con neutropenia.

En nuestro estudio, llama la atención que en casi la mitad de los pacientes hubo retraso en el tratamiento, comparado con reportes en otros estudios donde se comunica una frecuencia del 20%, con lo que pudieran estar relacionados factores socioculturales y económicos de nuestra población. Un punto fundamental para mejorar el pronóstico de nuestros pacientes es buscar estrategias que permitan el diagnóstico temprano de la enfermedad.

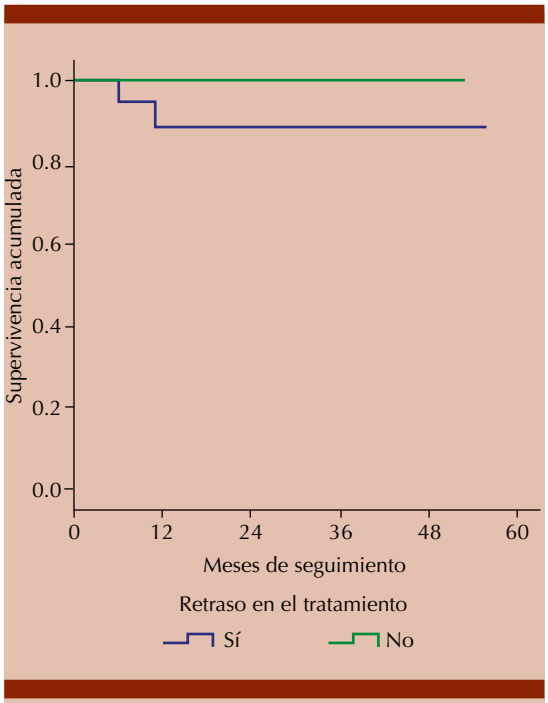

Figura 3. Curvas de Kaplan-Meier de supervivencia global en pacientes con retraso en el tratamiento *versus* pacientes sin retraso (p = 0.099).

https://doi.org/10.24245/rev_hematol.v23i1.7459

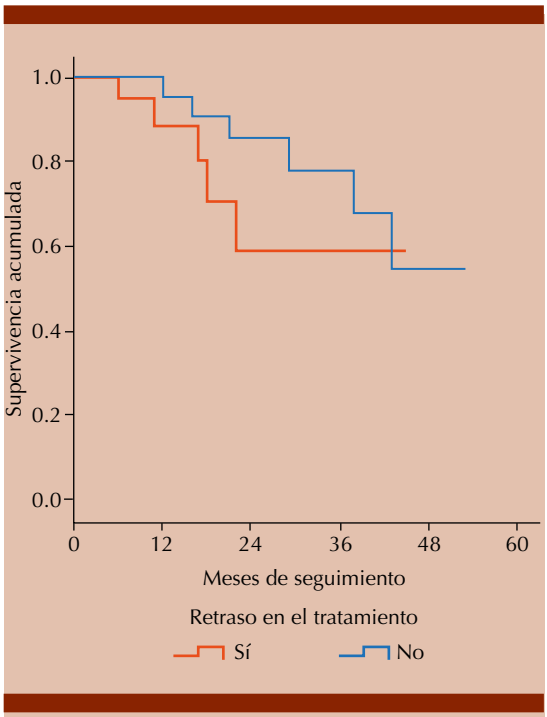

Figura 4. Curvas de Kaplan-Meier de supervivencia libre de evento en pacientes con retraso en el tratamiento *versus* pacientes sin retraso (p = 0.263).

La neutropenia suele ser la complicación más frecuente en pacientes tratados con ABVD, a pesar de ello la neutropenia febril y la sepsis son muy poco frecuentes.[6] La causa más común del retraso en nuestra cohorte fue la neutropenia aislada (45%), distinto a lo reportado en otros estudios donde la neutropenia afecta al 23.5[7] y 76%[8] de los pacientes. Esto probablemente se relaciona con lo infraestimado de la frecuencia de neutropenia en los ensayos clínicos.[4]

En relación con el Índice Pronóstico Internacional (IPS), los pacientes sin retraso tuvieron en su mayoría (60%) un puntaje bajo, mientras que los sujetos con retraso tuvieron mayormente un IPS medio/alto (70%). Esto puede explicarse porque los pacientes con IPS bajos, al tener mejor estado funcional, son capaces de tolerar la quimioterapia sin interrupciones. En el grupo de pacientes con IPS bajo, el retraso en el tratamiento se asoció con menor supervivencia libre de evento a 4 años en comparación con los que no tuvieron retraso (p = 0.01); lo que se traduce en una frecuencia mayor de recaídas y progresión en estos pacientes. Es probable que esto se deba a que en pacientes en riesgo alto otros factores, además del apego, influyen en el pronóstico.

Vale la pena señalar que en un 20% de nuestros pacientes el retraso en la aplicación de quimioterapia se debió a la falta de recursos económicos y no a condiciones propias del paciente. Lo cual representa un área de oportunidad para el centro para fortalecer el trabajo conjunto con el área de trabajo social y el apoyo de instituciones de beneficencia.

CONCLUSIONES

La influencia del retraso de la quimioterapia con ABVD en el pronóstico del linfoma de Hodgkin no está bien establecido. En nuestra población observamos una importante tasa de retrasos en el tratamiento, que en particular influye en el pronóstico de pacientes con Índice Pronóstico Internacional bajo.

Declaración financiera

La investigación fue financiada por el Servicio de Hematología de la Universidad Autónoma de Nuevo León, Monterrey, México.

REFERENCIAS

1. Shanbhag S, Ambinder RF. Hodgkin lymphoma: A review and update on recent progress. CA Cancer J Clin 2018; 68: 116-132. doi: 10.3322/caac.21438.
2. Boleti E, Mead GM. ABVD for Hodgkin's lymphoma : full-dose chemotherapy without dose reductions or growth factors. Ann Oncol 2007; 2: 376-380. doi: 10.1093/annonc/mdl397.

3. Cirillo M, Reinke S, Klapper W, Borchmann S. The translational science of Hodgkin lymphoma. Br J Haematol 2019; 184: 30-4. doi: 10.1111/bjh.15658.
4. Dale D, McCarter G, Crawford J, Lyman G. Myelotoxicity and dose intensity of chemotherapy: Reporting practices from randomized clinical trials. J Natl Compr Canc Netw 2003; 1: 440-454. doi: 10.6004/jnccn.2003.0038.
5. Hapgood G, Zheng Y, Sehn LH, Villa D, et al. Evaluation of the risk of relapse in classical Hodgkin lymphoma at event-free-survival. Time points and survival comparison with the general population in British Columbia. J Clin Oncol 2016; 34: 2493-500. doi: 10.1200/JCO.2015.65.4194.
6. Chand VK, Link BK, Ritchie JM, Shannon M, Wooldridge JE. Neutropenia and febrile neutropenia in patients with Hodgkin's lymphoma treated with doxorubicin (Adriamcyn), bleomycin, vinblastine and decarbazine (ABVD) chemotherapy. Leuk Lymphoma 2006; 47: 657-63. doi: 10.1080/10428190500353430.
7. von Tresckow B, Plütschow A, Fuchs M, Klimm B, et al. Dose-Intensification in early unfavorable Hodgkin's lymphoma: Final analysis of the German Hodgkin Study Group HD14 Trial. J Clin Oncol 2012; 30: 907-913. doi: 10.1200/JCO.2011.38.5807.
8. Jalali A, Ha FJ, Chong G, Grigg A, et al. Hodgkin lymphoma: an Australian experience of ABVD chemotherapy in the modern area. Ann Hematol 2016; 95: 809-16 doi: 10.1007/s00277-016-2611-4.

https://doi.org/10.24245/rev_hematol.v23i1.7459

Artículo original
Rev Hematol Mex. 2022; 23 (1): 17-27.

Revista de Hematología

https://doi.org/10.24245/rev_hematol.v23i1.7611

Evaluación económica de la administración de agonistas del receptor de trombopoyetina en pacientes adultos con trombocitopenia inmunitaria primaria en México

Economic evaluation of the use of thrombopoietin receptor agonists in adult patients with primary immune thrombocytopenia in Mexico.

Fernando Carlos-Rivera,[1] Jorge Antonio Guzmán-Caniupan,[2] Mónica Alva-Esqueda,[3] Therese Aubry de Maraumont,[4] Luis Miguel Camacho-Cordero[4]

Resumen

OBJETIVO: Comparar, mediante un modelo analítico de decisión, los costos y las efectividades de romiplostim, eltrombopag y observar y rescatar en pacientes adultos con trombocitopenia inmunitaria primaria en México.

MATERIALES Y MÉTODOS: Análisis comparativo de costos y desenlaces en salud entre dos o más intervenciones mutuamente excluyentes. Se combinó un árbol de decisión con un proceso de Markov a 24 semanas, examinando la proporción de pacientes con respuesta plaquetaria global dependiente del antecedente de esplenectomía y la intervención recibida. Se evaluaron los costos de adquisición de los agentes estudiados, del manejo de los pacientes (consultas, estudios de laboratorio), de la atención de eventos hemorrágicos (visita a urgencias-especialidad o ingreso hospitalario, con potencial uso de terapias de rescate) y del tratamiento de eventos adversos graves. La información clínica se obtuvo de la bibliografía y los parámetros económicos corresponden, en general, al Instituto Mexicano del Seguro Social.

RESULTADOS: Los costos totales fueron más bajos con observar y rescatar ($177,545 pesos mexicanos), seguidos de romiplostim ($260,768) y eltrombopag ($271,738). Por mucho, romiplostim tuvo la proporción más alta de pacientes con respuesta plaquetaria global (84.7 *vs* 46.3% con eltrombopag y 11.2% con observar y rescatar). El costo promedio por paciente que alcanzó respuesta plaquetaria global fue más bajo (mejor) con romiplostim. Tomando a la conducta de observar y rescatar como referencia, el costo por paciente adicional con respuesta plaquetaria global fue más bajo (mejor) con romiplostim que con eltrombopag ($113,274 *vs* $268,245). Los análisis de sensibilidad mostraron que los resultados son robustos.

CONCLUSIONES: Romiplostim es costo-efectivo frente a observar y rescatar y dominante (menos costoso y más efectivo) con respecto a eltrombopag.

PALABRAS CLAVE: Evaluación económica; trombocitopenia inmunitaria; romiplostim; eltrombopag; México.

Abstract

OBJECTIVE: To compare, by an analytic decision-making model, both the costs and effectiveness of romiplostim, eltrombopag and watch and rescue (W&R) in adult patients with primary immune thrombocytopenia in Mexico.

[1] Departamento de Farmacoeconomía.
[2] Departamento de Acceso.
AHS Health Consulting, SAS de CV, Huixquilucan, Estado de México, México.
[3] Departamento de Farmacoeconomía.
[4] Departamento de Economía de la Salud.
Amgen México, SA de CV, Ciudad de México, México.

Recibido: marzo 2022

Aceptado: mayo 2022

Correspondencia
Fernando Carlos Rivera
fernando.carlos@ahs-mex.com

Este artículo debe citarse como: Carlos-Rivera F, Guzmán-Caniupan JA, Alva-Esqueda M, Aubry de Maraumont T, Camacho-Cordero LM. Evaluación económica de la administración de agonistas del receptor de trombopoyetina en pacientes adultos con trombocitopenia inmunitaria primaria en México. Hematol Méx 2022; 23 (1): 17-27.

MATERIALS AND METHODS: A comparative analysis of costs and health outcomes among two or more mutually exclusive interventions. We combined a decision tree with a 24-weeks Markov process, examining the proportion of patients with overall platelet response depending on the history of splenectomy and the received intervention. Those patients without overall platelet response entailed a higher risk of bleeding-related episodes. We evaluated the acquisition costs of the study agents plus the costs of management of patients (consultations, laboratory tests), the costs due to bleeding-related episodes (urgency/specialty visit or inpatient care, with potential use of rescue therapies) and the treatment of serious adverse events. The clinical information was gathered from literature, while the economic parameters correspond, in general, to the Mexican Institute of Social Security.

RESULTS: Total costs were lower with W&R ($177,545 Mexican pesos), followed by romiplostim ($260,768) and eltrombopag ($271,738). The proportion of patients with overall platelet response was by far much higher with romiplostim (84.7% *vs* 46.3% with eltrombopag and 11.2% with W&R). The average cost per patient reaching overall platelet response was lower (better) with romiplostim. Taking W&R as a reference, the cost per additional patient with overall platelet response was lower (better) with romiplostim than eltrombopag ($113,274 *vs* $268,245). The sensitivity analyses showed the results are robust.

CONCLUSIONS: Romiplostim is cost-effective compared to W&R and dominant (less costly and more effective) against eltrombopag.

KEYWORDS: Economic evaluation; Immune thrombocytopenia; Romiplostim; Eltrombopag; Mexico.

ANTECEDENTES

La trombocitopenia inmunitaria primaria (antes conocida como púrpura trombocitopénica inmunitaria) es un trastorno hemorrágico autoinmunitario adquirido donde los autoanticuerpos antiplaquetas se unen a antígenos de la superficie plaquetaria acelerando su destrucción; aunado a esto, también ocurre producción medular deficiente, lo que puede exacerbar el cuadro.[1] Se distingue por trombocitopenia aislada, definida como una cuenta plaquetaria en sangre periférica inferior a 100 x 10^9/L sin causa aparente.[2] La trombocitopenia inmunitaria primaria afecta tanto a niños como adultos. Se estima que la incidencia de este padecimiento en adultos es de 3.3 casos por cada 100,000 adultos por año, y que la prevalencia de esta condición en individuos adultos es de 9.5 casos por cada 100,000 habitantes.[3] La media de edad en todos los países es de 56 años.[1] El cuadro clínico es variable; incluye desde cursos asintomáticos hasta cuadros de hemorragias en diferentes grados de intensidad. La intensidad del sangrado va de la mano con las cifras plaquetarias. La gravedad de la trombocitopenia se asocia con factores adicionales, como la edad, comorbilidades, estilo de vida y procedimientos quirúrgicos.[4] La trombocitopenia inmunitaria primaria se clasifica con base en su duración: de reciente diagnóstico (primeros tres meses), persistente (de 3 a 12 meses) y crónica (más de 12 meses de duración).[5]

El objetivo general del tratamiento de la trombocitopenia inmunitaria primaria es obtener una cuenta plaquetaria considerada segura y que evite la hemorragia mayor (generalmente por encima de 20-30 x 10^9/L), con toxicidad mínima

https://doi.org/10.24245/rev_hematol.v23i1.7611

y que permita optimizar la calidad de vida del paciente.[1,5] El manejo inicial (tratamiento de primera línea) de los pacientes con trombocitopenia inmunitaria primaria de reciente diagnóstico incluye corticosteroides (dexametasona, metilprednisolona, prednisona o prednisolona), inmunoglobulina intravenosa (IgG IV) o inmunoglobulina anti-D. El tratamiento de emergencia o de rescate de las hemorragias que ponen en riesgo la vida del paciente incluye una combinación de los tratamientos considerados iniciales (por ejemplo, corticosteroides IV y, usualmente, IgG IV). Las transfusiones de plaquetas pueden contribuir a la mejoría.[5] Los pacientes adultos con trombocitopenia inmunitaria primaria persistente que fallan al tratamiento de primera línea son aptos a la esplenectomía.[1]

Los agonistas del receptor de trombopoyetina (TPO-ra; por ejemplo, romiplostim y eltrombopag) estimulan la producción de plaquetas sin la producción de anticuerpos antitrombopoyetina autorreactivos. Se recomiendan en casos de trombocitopenia persistente, grave o ambas posterior a la esplenectomía, en caso de cronicidad o en los que no desean o tienen contraindicaciones para ser esplenectomizados.[1,4,5] Este estudio tuvo como objetivo desarrollar una evaluación económica de la administración de los TPO-ra en México, desde la perspectiva del sector público de salud como pagador.

MATERIALES Y MÉTODOS

Evaluación económica es el análisis comparativo de costos y desenlaces en salud entre dos o más intervenciones mutuamente excluyentes.[6] Análisis de costo-efectividad desarrollado conforme a las recomendaciones establecidas en la guía para la conducción de estudios de evaluación económica en México.[7] La población objetivo del modelo farmacoeconómico se compuso por pacientes adultos con trombocitopenia inmunitaria primaria resistentes a tratamientos convencionales y terapias de rescate y pacientes adultos no esplenectomizados que tuvieran contraindicación para cirugía.[8] Las intervenciones competitivas evaluadas fueron: romiplostim a dosis inicial de 1 µg/kg de peso corporal una vez por semana por vía subcutánea, con incrementos de 1 µg/kg de peso corporal por semana hasta alcanzar recuento plaquetario igual o mayor de 50 x 10^9/L; eltrombopag, con dosis de 25 a 75 mg cada 24 horas, administrado por vía oral, y observar y rescatar (W&R), que consiste en administrar únicamente tratamiento de rescate en casos de eventos hemorrágicos que así lo ameriten. Los tratamientos de rescate pueden ser IgG IV, inmunoglobulina anti-D, esteroide IV o transfusión de plaquetas. El análisis contempló un horizonte temporal de 24 semanas, que representa la duración del tratamiento durante la fase de evaluación controlada por placebo en los ensayos clínicos pivotales de romiplostim y eltrombopag.[9,10]

Modelo de decisión

Se diseñó un árbol de decisión complementado por un proceso de Markov en Microsoft Excel® (Microsoft Corporation, Richmond, VA, Estados Unidos). La **Figura 1** despliega la estructura simplificada del modelo. Brevemente, los pacientes se dividieron en cuatro categorías principales según el antecedente de esplenectomía y si alcanzaron respuesta plaquetaria global (definida como la obtención de un conteo de plaquetas igual o mayor a 50 x 10^9/L en por lo menos 4 semanas durante el tiempo que dure el tratamiento, excluyendo las respuestas registradas por administración de tratamiento de rescate[11]). La proporción de pacientes previamente esplenectomizados (34.1%)[12] fue igual para todas las intervenciones, en tanto que las probabilidades de respuesta plaquetaria global dependieron del antecedente de esplenectomía y del tratamiento recibido. A cada una de las cuatro categorías de paciente se le asignó una probabilidad semanal

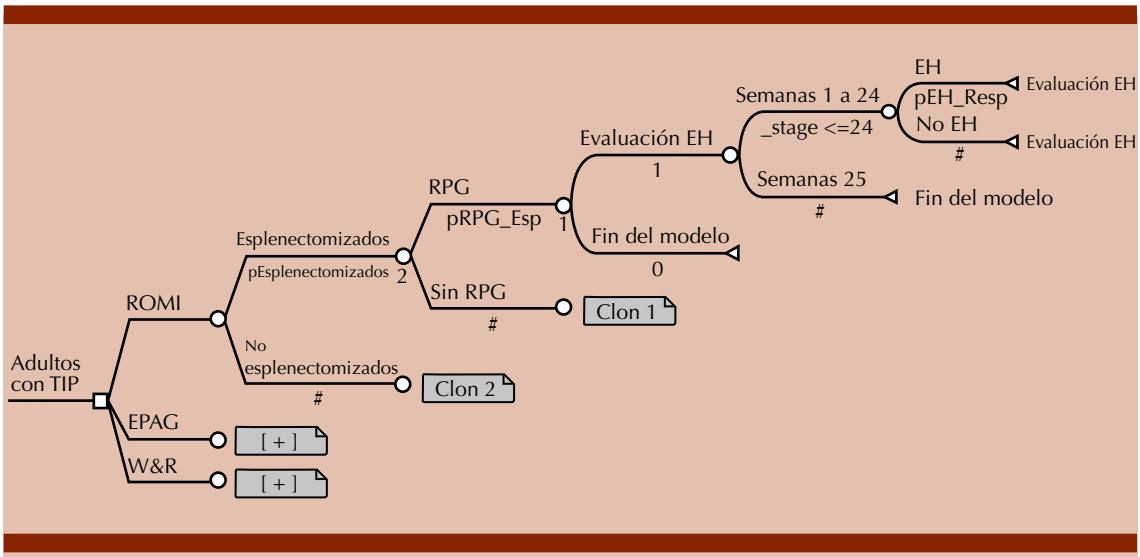

Figura 1. Representación gráfica (simplificada) del modelo de decisión.
EH: evento hemorrágico; EPAG: eltrombopag; ROMI: romiplostim; RPG: respuesta plaquetaria global; TIP: trombocitopenia inmunitaria primaria; W&R: observar y rescatar; pEsplenectomizados: proporción de pacientes con antecedente de esplenectomía; pRPG_Esp: proporción de pacientes esplenectomizados tratados con romiplostim que alcanzan respuesta plaquetaria global; pEH_Resp: probabilidad semanal de evento hemorrágico en los pacientes con respuesta plaquetaria global; _stage: número de ciclo actual en el modelo; #: complemento de la probabilidad referida.
Los nodos definidos como clon se encuentran numerados y resaltados; el símbolo [+] indica que la estructura es idéntica a la de romiplostim, aunque con distintas probabilidades de respuesta.
Fuente: Elaboración propia en el programa TreeAge® Pro (TreeAge Software LLC, Williamstown, MA, Estados Unidos).

de ocurrencia de eventos hemorrágicos, que fue constante e independiente del tratamiento recibido. Los eventos hemorrágicos se asocian con costos adicionales.

Las proporciones de pacientes con respuesta plaquetaria global en el grupo de romiplostim corresponde a los datos publicados por Kuter y su grupo.[9] Para eltrombopag, se usan las estimaciones derivadas de una comparación indirecta entre ambos TPO-ra.[11] Los datos de eficacia de W&R provienen de un análisis combinado de los grupos de control en los ensayos clínicos pivotales de romiplostim y eltrombopag.[13] Las probabilidades semanales de ocurrencia de eventos hemorrágicos, condicionales al estado de esplenectomía y a la obtención de respuesta plaquetaria global, también se obtuvieron del artículo publicado por Fust y su grupo.[13]

Uso de recursos y costos

Conforme a la perspectiva del estudio, únicamente se evaluaron los costos directos médicos. En particular, el modelo contempló los siguientes rubros de gasto: *i)* adquisición de romiplostim o eltrombopag; *ii)* manejo del paciente, que incluye la administración de romiplostim, las consultas médicas de especialidad (o ambas) como parte del seguimiento habitual de los pacientes y estudios de laboratorio que suelen solicitarse para vigilarlos durante el tratamiento; *iii)* atención de los eventos hemorrágicos, ya sea con hospitalización, visita al servicio de

https://doi.org/10.24245/rev_hematol.v23i1.7611

urgencias o consulta extra de especialidad, más la necesidad de administrar terapias de rescate en ciertos casos; *iv)* tratamiento de eventos adversos graves relacionados con el tratamiento. Los costos se expresan en pesos mexicanos del año 2022.

De acuerdo con un panel de expertos organizado con motivo del presente estudio e integrado por siete especialistas en hematología, quienes prestan sus servicios en distintas instituciones públicas de salud del país, un vial de 250 µg de romiplostim es suficiente para tratar a la vasta proporción de pacientes, de tal manera que para efectos del análisis económico se consideró el costo total de un vial por paciente a la semana. En el caso de eltrombopag, se usó un costo promedio ponderado basado en las dosis diarias reportadas en su ensayo clínico pivotal (el 20.8% recibió 25 mg, el 35.1%, 50 mg y un 43.9%, 75 mg).[10]

El costo unitario por administración de romiplostim contemplado en el modelo equivale al de una visita al servicio de Curaciones en el Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS).[14] El costo por manejo del paciente se basa en el uso de servicios médicos recomendados como parte del seguimiento y monitoreo, según lo publicado por Fust y colaboradores,[13] quienes consultaron las informaciones para prescribir de cada uno de los agentes. El costo por episodio de eventos hemorrágicos se estimó en función del tipo de atención recibida: hospitalización por hemorragia (≈ 9%), visita a urgencias por hemorragia (≈ 33%) y consulta de especialidad sin hemorragia (≈ 58%), y de la proporción de episodios en donde se administró terapia de rescate (59.5% del total). Estos porcentajes se derivaron de Lin y colaboradores.[15] Con datos de Altomare y su grupo,[16] Lin y colaboradores[15] y de Wietz y su grupo,[17] se estimó que el 9.9 y 21.4% de las hospitalizaciones son causadas por hemorragias de tipo intracranial y gastrointestinal, respectivamente. El resto de las hospitalizaciones se agrupó en una categoría general. Las opciones de terapia de rescate consideradas en el análisis fueron esteroides intravenosos (dexametasona y metilprednisolona), transfusión de plaquetas, IgG IV y antifibrinolítico (ácido aminocaproico). La probabilidad de administración de estas terapias se obtuvo de Meillón-García y su grupo,[2] mientras que las dosis asignadas provienen de publicaciones recientes,[5,18] usándose en los cálculos un peso corporal promedio de 70 kg.[19] Los precios de eltrombopag y los medicamentos implicados en la terapia de rescate se determinaron con información del Programa Anual de Adquisiciones, Arrendamientos, Servicios y Obra Pública.[20] El costo por egreso hospitalario según tipo de eventos hemorrágicos corresponde a los costos de los siguientes grupos relacionados con el diagnóstico (GRD) en el IMSS:[21] hemorragia intracranial (GRD 066), hemorragia gastrointestinal (GRD 379) y otras hemorragias mayores (GRD 813). A la transfusión de plaquetas se le asignó el costo del GRD número 951.[21] Es importante señalar que tanto los costos unitarios de servicios como los de GRD están reportados a valores a nivel operativo sustantivo y que los costos de GRD[21] se actualizaron por inflación a febrero de 2022.

Las tasas de eventos adversos graves reportadas por Cines y su grupo[22] para romiplostim y W&R se transformaron a probabilidad semanal aplicando la siguiente fórmula: (r/100)/(365.25/7), donde r es la tasa de eventos adversos graves relacionados con el tratamiento, expresada por cada 100 años-paciente-observación (por ejemplo, 7.8 para romiplostim), 365.25 es el número promedio de días en un año y 7 es el número de días que contiene una semana. Para eltrombopag se aplicó la misma fórmula, con un valor de r igual a 17.9, calculado como el producto de 1.09 (la razón de riesgos de eventos adversos graves con eltrombopag *vs* placebo)[23] y 16.4 (el valor de r para W&R).[22] El costo de tratamiento de un

evento adverso grave equivale al costo a nivel operativo sustantivo del GRD 918 en el IMSS para 2020,[21] actualizado por inflación.

Variación e incertidumbre

El **Cuadro 1** muestra los parámetros principales del modelo, incluyendo los valores mínimo y máximo aplicados a cada variable implicada en el análisis de sensibilidad determinístico de tipo univariado, cuyos resultados se muestran en forma de diagramas de tornado. Los rangos de variación considerados representan el intervalo de confianza o, en su defecto, valores estimados al aplicar un porcentaje de variación relativa con respecto al valor del caso base. Adicionalmente, se llevó a cabo un análisis de sensibilidad probabilístico, que consistió en una simulación de Monte Carlo de segundo orden con mil iteraciones. Se asignó una distribución beta a las proporciones, probabilidades y tasas, en tanto que a los costos les correspondió una distribución gamma aproximada con la media y el error estándar.[24]

RESULTADOS

El **Cuadro 2** muestra los resultados del análisis para el caso base. El costo total por paciente más bajo fue el de W&R ($177,545) y el más caro el de eltrombopag ($260,768). Por rubro de gasto, la adquisición de TPO-ra representó el costo más importante en romiplostim y eltrombopag, seguido por la atención de eventos hemorrágicos. En W&R, el costo asociado con la atención de eventos hemorrágicos fue el rubro de mayor gasto. En relación con la efectividad, claramente romiplostim representó la intervención con la proporción más alta de pacientes con respuesta plaquetaria global (casi 85%), seguida de lejos por eltrombopag (46.3%) y en último lugar se ubica W&R, con apenas un 11.2%.

El costo promedio por cada paciente que alcanzó respuesta plaquetaria global a las 24 semanas fue mucho más bajo con romiplostim que con las otras dos alternativas. En cuanto al análisis incremental, la razón de costo-efectividad incremental (RCEI) de romiplostim *vs* W&R fue más baja (i.e., mejor) que la RCEI de eltrombopag *vs* W&R ($113,274 *vs* $268,245, respectivamente). De hecho, romiplostim resultó dominante sobre eltrombopag, ya que tuvo un menor costo total por paciente y mayor proporción de pacientes con respuesta plaquetaria global.

La **Figura 2** despliega los diagramas de tornado para las RCEI de romiplostim *vs* sus comparadores. En general, las variables con mayor influencia sobre la RCEI fueron las probabilidades de alcanzar respuesta plaquetaria global con cada intervención, el costo asignado a los eventos hemorrágicos y los costos de adquisición de romiplostim y eltrombopag. Romiplostim dominó a eltrombopag en la mayor parte de los análisis univariados. La RCEI de romiplostim *vs* W&R obtenida con el análisis de sensibilidad probabilístico (ASP) [$105,462] fue similar a la del caso base. El ASP también arrojó que romiplostim fue dominante sobre eltrombopag en el 77.1% de las simulaciones generadas.

DISCUSIÓN

En este estudio se evaluaron los costos y la efectividad de tres intervenciones para el tratamiento de pacientes adultos con trombocitopenia inmunitaria primaria resistentes a tratamientos convencionales y terapias de rescate, y en pacientes no esplenectomizados que tuvieran contraindicación para cirugía. Los resultados de la evaluación económica sugieren que la administración de romiplostim representa una intervención dominante (i.e., menos costosa y más efectiva) que la administración de eltrombopag. Asimismo, romiplostim puede considerarse costo-efectivo frente a la estrategia de W&R, ya que la razón de costo-efectividad incremental (RCEI) calculada para romiplostim *vs* W&R

https://doi.org/10.24245/rev_hematol.v23i1.7611

Cuadro 1. Parámetros del modelo

Variable	Valor del caso base (VCB)	Intervalo	Referencia
Pacientes previamente esplenectomizados	34.1%	29.1-39.2%	Snell Taylor, 2021[12]
Proporción de pacientes con respuesta plaquetaria global, romiplostim			Kuter, 2008[9] y Fust, 2018[13]
Esplenectomizados	78.6%	62.8-89.2%	
No esplenectomizados	87.8%	73-95.4%	
Proporción de pacientes con respuesta plaquetaria global, eltrombopag			Fust, 2018[13]
Esplenectomizados	35.5%	20.2-55.2%	
No esplenectomizados	51.9%	28.8-75.8%	
Proporción de pacientes con respuesta plaquetaria global, observar y rescatar			Fust, 2018[13]
Esplenectomizados	4.76%	0.8-17.4%	
No esplenectomizados	14.5%	7.3-26.3%	
Probabilidad* de evento hemorrágico, pacientes con respuesta plaquetaria global			Fust, 2018[13]
Esplenectomizados	0.039	0.026-0.059	
No esplenectomizados	0.031	0.020-0.047	
Probabilidad* de evento hemorrágico, pacientes sin respuesta plaquetaria global			
Esplenectomizados	0.151	0.126-0.179	Fust, 2018[13]
No esplenectomizados	0.128	0.104-0.158	
Tasa semanal de evento(s) adverso(s) graves			Cines, 2015[22] y Puavilai, 2020[23]
Romiplostim	0.0015	0.0012-0.0018	
Eltrombopag	0.0034	0.0020-0.0054	
Observar y rescatar	0.0031	0.0019-0.0050	
Costo por vial de romiplostim 250 µg	7,343.00	VCB ± 5%	Amgen México
Costo diario por adquisición de eltrombopag	$797.43	VCB ± 10%	Cálculo propio†
Costo semanal por manejo de paciente			Cálculo propio con datos de Fust, 2018[13] y costos unitarios IMSS, 2022[14]
Romiplostim	$799.18	VCB ± 20%	
Eltrombopag	$843.58	VCB ± 20%	
Observar y rescatar	$576.28	VCB ± 20%	
Costo por atención de un evento hemorrágico	$54,179.67	VCB ± 20%	Cálculo propio†
Costo de tratamiento de un evento adverso grave	$20,176.59	VCB ± 20%	Cálculo propio‡

* Semanal.
† Ver descripción en el texto.
‡ Equivale al costo a nivel operativo sustantivo del grupo relacionado con el diagnóstico (GRD) 918 en el IMSS 2020,[21] actualizado por inflación.

Cuadro 2. Resultados del análisis para el caso base

Descripción	Observar y rescatar	Eltrombopag	Romiplostim
Costo total por paciente	$177,545	$271,738	$260,768
Adquisición de TPO-ra	No aplica	$133,968	$176,232
Manejo del paciente*	$13,831	$20,246	$19,180
Atención de eventos hemorrágicos	$162,213	$115,877	$64,630
Tratamiento de eventos adversos graves	$1501	$1646	$726
Proporción de pacientes con respuesta plaquetaria global	11.2%	46.3%	84.7%
Razón de costo-efectividad promedio†	$1,586,619	$586,846	$308,014
Razón de costo-efectividad incremental de comparador *vs* observar y rescatar	Referencia	$268,245	$113,274
Razón de costo-efectividad incremental de comparador *vs* eltrombopag	No aplica	Referencia	Dominante‡

* Incluye la administración de romiplostim y las consultas médicas como parte del seguimiento habitual de los pacientes, así como los estudios de laboratorio que suelen solicitarse para vigilarlos durante el tratamiento.
† Costo promedio por cada paciente que logra respuesta plaquetaria global con cada intervención.
‡ Indica que romiplostim es menos costoso y más efectivo que eltrombopag. Cifras redondeadas.

es más baja que cualquiera de las razones de costo-efectividad promedio. El costo promedio para obtener una respuesta plaquetaria global fue sustancialmente más bajo con romiplostim que con eltrombopag o W&R. En general, estos resultados son consistentes con los hallazgos publicados por Fust y su grupo.[13] Las estimaciones de RCEI fueron moderadamente sensibles al precio de romiplostim, ya que dentro de dicha estrategia el costo de adquisición de romiplostim fue precisamente el rubro de gasto con mayor importancia. Debido a la relevancia del costo atribuible a eventos hemorrágicos no sorprende que las variables con mayor influencia fueran precisamente las probabilidades de respuesta plaquetaria global y la probabilidad de experimentar eventos hemorrágicos en los pacientes sin respuesta, además del propio costo de atención de eventos hemorrágicos. Las conclusiones del análisis farmacoeconómico se consideran robustas, puesto que en la gran mayoría de las simulaciones generadas durante el análisis de sensibilidad probabilístico se observó que romiplostim fue costo-efectivo frente a W&R y dominante al ser comparado contra eltrombopag.

Hay varias limitaciones que vale la pena destacar. Por un lado, no existe un ensayo clínico con diseño adecuado en donde se hayan comparado directamente romiplostim y eltrombopag, por lo que las estimaciones de efectividad relativa de eltrombopag *vs* romiplostim provienen de una comparación indirecta basada en métodos bayesianos.[11] Es importante hacer notar que se decidió usar ese abordaje en lugar de tomar estimaciones de efectividad de algún metanálisis en red publicado recientemente debido a que en estos últimos hay diferencias relevantes en las duraciones de los ensayos clínicos que podrían repercutir en los resultados. Otra limitación tiene que ver con el horizonte temporal definido para la evaluación económica (24 semanas). Horizontes más amplios requerirían supuestos adicionales sobre el comportamiento de los tratamientos en el largo plazo.

Para efectos del presente análisis, se asignó un costo de aplicación subcutánea de romiplostim

https://doi.org/10.24245/rev_hematol.v23i1.7611

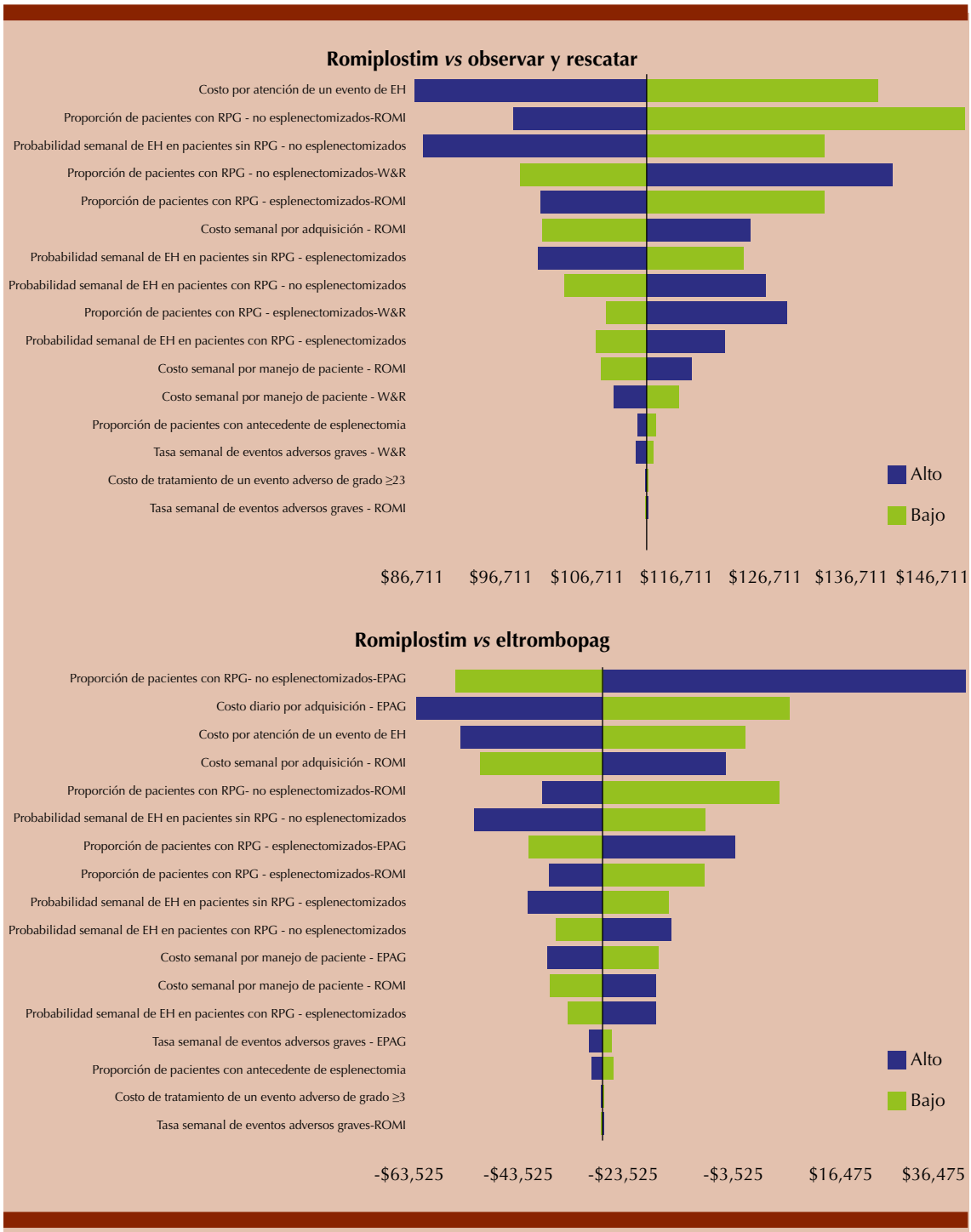

Figura 2. Diagramas de tornado para la razón de costo-efectividad incremental.
EH: evento hemorrágico; EPAG: eltrombopag; ROMI: romiplostim; RPG: respuesta plaquetaria global; W&R: observar y rescatar.

igual al de una consulta en el servicio de Curaciones del IMSS, a valor de nivel operativo sustantivo. Si hubiera individuos que se autoadministran el producto en su domicilio, el costo del manejo de los pacientes con romiplostim estaría un poco sobrestimado. Una limitación adicional relacionada con los costos es que el monto asignado al costo por atención de eventos hemorrágicos se basa en diversas fuentes de información, al igual que la probabilidad de ocurrencia de eventos adversos graves. También hay que señalar que el costo de atención por eventos hemorrágicos no distingue entre pacientes esplenectomizados y no esplenectomizados.

Resulta complejo comparar los resultados de esta investigación con los de otros estudios económicos disponibles en la bibliografía. El abordaje aquí usado, enfocado en el costo por respuesta a 24 semanas, es claramente similar al de Fust y su grupo.[13] En cambio, la mayor parte de los estudios farmacoeconómicos publicados han optado por horizontes temporales de por vida y por reportar los años de vida ajustados por calidad como medida de desenlace final. No obstante, es posible argumentar que, si los resultados a 24 semanas se extrapolaran a mayor periodo, posiblemente romiplostim sería considerado costo-efectivo *vs* W&R y dominante frente a eltrombopag. También es importante señalar que los resultados aquí presentados solo pueden considerarse válidos para instituciones con vectores de costos similares a los del IMSS y para los precios utilizados en el análisis.

Sería deseable que en un futuro se disponga de comparaciones directas entre romiplostim y eltrombopag obtenidas mediante ensayos clínicos controlados, y que surja más evidencia publicada en torno a la relación existente entre respuesta plaquetaria global (y falta de respuesta) y ocurrencia de eventos hemorrágicos. De igual manera, sería deseable contar con información local más detallada sobre el manejo de los pacientes con trombocitopenia inmunitaria primaria en México y sus preferencias por diversos estados de salud.

CONCLUSIONES

Romiplostim representa una intervención dominante frente a eltrombopag, con un ahorro promedio por paciente de casi 11 mil pesos y mayor efectividad esperada (proporción de pacientes con respuesta plaquetaria global igual a 84.7 *vs* 46.3%, respectivamente) para la combinación de parámetros que integraron el caso base del análisis. De igual manera, romiplostim ofrece una notable ganancia en efectividad en comparación con W&R (7.57 veces más probable que el paciente alcance respuesta plaquetaria global con romiplostim *vs* W&R, en donde solo un 11.2% de pacientes alcanzó respuesta plaquetaria global), a un costo incremental razonable, siendo considerada una intervención costo-efectiva.

REFERENCIAS

1. Centro Nacional de Excelencia Tecnológica. Diagnóstico y Tratamiento de Trombocitopenia Inmune Primaria. Guía de Evidencias y Recomendaciones: Guía de Práctica Clínica. México, 2019.
2. Meillón-García LA, García-Chávez J, Gómez-Almaguer D, Gutiérrez-Espíndola GR, Martínez-Murillo C. Trombocitopenia inmune primaria (TIP) del adulto en México: características nacionales y su relación con la literatura internacional. Gac Méd Méx 2014; 150 (4): 279-88.
3. Lambert MP, Gernsheimer TB. Clinical updates in adult immune thrombocytopenia. Blood 2017; 129 (21): 2829-2835. doi: 10.1182/blood-2017-03-754119.
4. Córdova-Pluma VH, Vega-López CA, Ortega-Chavarría MJ. Trombocitopenia inmunitaria primaria. Med Int Méx 2020; 36 (5): 660-69. https://doi.org /10.24245/mim.v36i5.3151.
5. Provan D, Arnold DM, Bussel JB, Chong BH, Cooper N, Gernsheimer T, et al. Updated international consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. Blood Adv 2019; 3 (22): 3780-3817. doi: 10.1182/bloodadvances.2019000812.
6. Drummond MF, Sculpher MJ, Torrance G, et al. Methods for the economic evaluation of health care programmes. 3rd ed. UK: Oxford University Press, 2005.

https://doi.org/10.24245/rev_hematol.v23i1.7611

7. Guía para la Conducción de Estudios de Evaluación Económica para la Actualización del Cuadro Básico y Catálogo de Insumos del Sector Salud en México. Consejo de Salubridad General. Edición diciembre 2017.

8. Edición 2021 del Libro de Medicamentos del Compendio Nacional de Insumos para la Salud. Diario Oficial de la Federación. Lunes 26 de abril de 021.

9. Kuter DJ, Bussel JB, Lyons RM, Pullarkat V, Gernsheimer TB, Senecal FM, et al. Efficacy of romiplostim in patients with chronic immune thrombocytopenic purpura: a double-blind randomised controlled trial. Lancet 2008; 371 (9610): 395-403. doi: 10.1016/S0140-6736(08)60203-2.

10. Cheng G, Saleh MN, Marcher C, Vasey S, Mayer B, Aivado M et al. Eltrombopag for management of chronic immune thrombocytopenia (RAISE): a 6-month, randomised, phase 3 study. Lancet 2011; 377 (9763): 393-402. doi: 10.1016/S0140-6736(10)60959-2.

11. Cooper K, Matcham J, Helme K, Akehurst R. Update on romiplostim and eltrombopag indirect comparison. Int J Technol Assess Health Care 2014; 30 (1): 129-30. doi: 10.1017/S0266462313000767.

12. Snell Taylor SJ, Nielson CM, Breskin A, Saul B, Yu Y, Alam N et al. Effectiveness and safety of romiplostim among patients with newly diagnosed, persistent and chronic immune thrombocytopenia in European Clinical Practice. Adv Ther 2021; 38 (5): 2673-2688. doi: 10.1007/s12325-021-01727-5.

13. Fust K, Parthan A, Li X, Sharma A, Zhang X, Campioni M, et al. Cost per response analysis of strategies for chronic immune thrombocytopenia. Am J Manag Care 2018; 24 (8 Spec No.): SP294-SP302.

14. Instituto Mexicano del Seguro Social. Costos Unitarios por Nivel de Atención Médica actualizados al año 2022, desagregados. Anexo a la solicitud No. 330018022001616 realizada a través de la plataforma del Instituto Nacional de Transparencia, Acceso a la Información y Protección de Datos Personales.

15. Lin J, Zhang X, Li X, Chandler D, Altomare I, Wasser JS, et al. Cost of bleeding-related episodes in adult patients with primary immune thrombocytopenia: A population-based retrospective cohort study of administrative claims data for commercial payers in the United States. Clin Ther 2017; 39 (3): 603-609.e1. doi: 10.1016/j.clinthera.2017.01.023.

16. Altomare I, Cetin K, Wetten S, Wasser JS. Rate of bleeding-related episodes in adult patients with primary immune thrombocytopenia: a retrospective cohort study using a large administrative medical claims database in the US. Clin Epidemiol 2016; 8: 231-9. doi: 10.2147/CLEP.S105888

17. Weitz I, Sanz MA, Henry D, Schipperus M, Godeau B, Northridge K, et al. A novel approach to the evaluation of bleeding-related episodes in patients with chronic immune thrombocytopenia. Curr Med Res Opin 2012; 28 (5): 789-96. doi: 10.1185/03007995.2012.684046.

18. Zitek T, Weber L, Pinzon D, Warren N. Assessment and management of immune thrombocytopenia (ITP) in the emergency department: current perspectives. Open Access Emerg Med 2022; 14: 25-34. doi: 10.2147/OAEM.S331675.

19. Lugo-Alférez LA. Experiencia en el curso clínico en trombocitopenia inmune primaria en el Centro Oncológico Estatal ISSEMyM en el periodo del 2008 -2012. Tesis de Licenciatura. Medicina-Química. Fecha de publicación: 2014. Disponible en http://ri.uaemex.mx/handle/20.500.11799/14792 [Acceso: Enero 18, 2022].

20. Consulta dinámica al Programa Anual de Adquisiciones, Arrendamientos, Servicios y Obra Pública (PAAASOP), actualizado al 9/02/2022. Disponible en https://procuracompranet.hacienda.gob.mx/paaasopdashboard/ [Acceso: Febrero 24, 2022].

21. Instituto Mexicano del Seguro Social. Grupos Relacionados con el Diagnóstico: Costo Unitario_2020. Nivel Operativo-Sustantivo. Anexo a la solicitud No. 330018022001619 realizada a través de la plataforma del Instituto Nacional de Transparencia, Acceso a la Información y Protección de Datos Personales.

22. Cines DB, Gernsheimer T, Wasser J, Godeau B, Provan D, Lyons R, et al. Integrated analysis of long-term safety in patients with chronic immune thrombocytopaenia (ITP) treated with the thrombopoietin (TPO) receptor agonist romiplostim. Int J Hematol 2015; 102 (3): 259-70. doi: 10.1007/s12185-015-1837-6.

23. Puavilai T, Thadanipon K, Rattanasiri S, Ingsathit A, McEvoy M, Attia J, et al. Treatment efficacy for adult persistent immune thrombocytopenia: a systematic review and network meta-analysis. Br J Haematol 2020; 188 (3): 450-459. doi: 10.1111/bjh.16161.

24. Briggs AH, Weinstein MC, Fenwick EA, Karnon J, Sculpher MJ, Paltiel AD; ISPOR-SMDM Modeling Good Research Practices Task Force. Model parameter estimation and uncertainty analysis: a report of the ISPOR-SMDM Modeling Good Research Practices Task Force Working Group-6. Med Decis Making 2012; 32 (5): 722-32. doi: 10.1177/0272989X12458348.

Artículo original
Rev Hematol Mex. 2022; 23 (1): 28-35.

Revista de Hematología

https://doi.org/10.24245/rev_hematol.v23i1.7615

Prevalencia de contaminación de hemocultivos en la obtención de células progenitoras hematopoyéticas y componentes sanguíneos

Prevalence of blood culture contamination in the collection of hematopoietic progenitor cells and blood components.

Yair Omar Chávez-Estrada, Dalila Marisol Alvarado-Navarro, Ana Karen Hernández-Navarro, Martha Berenice Ake-Uc, Rosario Salazar-Riojas, David Gómez-Almaguer, César Homero Gutiérrez-Aguirre

Resumen

OBJETIVO: Determinar la prevalencia de contaminación de hemocultivos en la recolección y procedimientos realizados para cada componente sanguíneo.

MATERIALES Y MÉTODOS: Estudio retrospectivo en el que se analizaron los resultados de hemocultivos realizados de 2013 a 2020, incluyendo recolecciones de células progenitoras hematopoyéticas de sangre periférica movilizada y médula ósea y hemocomponentes (plaquetas, eritrocitos y plasma) obtenidos por aféresis mediante separadores celulares. Cada hemocultivo se efectuó por triplicado y por cada botella positiva se realizó una tinción de Gram y se sembró en medio microbiológico rutinario para corroborar el estado positivo detectado por el equipo BD BACTEC FX40.

RESULTADOS: De los 1917 productos sanguíneos analizados se encontraron 27 (1.4%) cultivos microbiológicos positivos. Se identificaron 14 especies de microorganismos, se observó mayor predominio de *Staphylococcus epidermidis* y *Micrococcus* spp, que representaron el 37 y 11%, respectivamente entre los demás microorganismos identificados. Las especies de importancia clínica fueron *Acinetobacter* spp (2/27), *Clostridium* spp (1/27) *y Salmonella* spp (1/27).

CONCLUSIONES: La prevalencia de contaminación en los resultados de hemocultivos fue menor a los rangos descritos, considerándolo el patrón de referencia de contaminación más riguroso que otras instituciones.

PALABRAS CLAVE: Hemocultivos; células progenitoras hematopoyéticas; médula ósea; eritrocitos.

Abstract

OBJECTIVE: To determine the prevalence of blood culture contamination in the collection and procedures performed for each blood component.

MATERIALS AND METHODS: A retrospective study including the results of blood cultures performed from 2013 to 2020, including collections of hematopoietic progenitor cells from mobilized peripheral blood and bone marrow; and blood components (platelets, erythrocytes and plasma) obtained by apheresis using cell separators. Each blood culture was performed in triplicate and for each positive bottle a Gram stain was performed and sown in routine microbiological medium to corroborate the positive status detected by the BD BACTEC FX40 equipment.

RESULTS: Of 1917 blood products analyzed, 27 (1.4%) positive microbiological cultures were found. Fourteen species of microorganisms were identified, with a greater

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

Recibido: marzo 2022

Aceptado: mayo 2022

Correspondencia
César Homero Gutiérrez Aguirre
hematohu@yahoo.com

Este artículo debe citarse como: Chávez-Estrada YO, Alvarado-Navarro DM, Hernández-Navarro AK, Ake-Uc MB, Salazar-Riojas R, Gómez-Almaguer D, Gutiérrez-Aguirre CH. Prevalencia de contaminación de hemocultivos en la obtención de células progenitoras hematopoyéticas y componentes sanguíneos. Hematol Méx 2022; 23 (1): 28-35.

predominance of *Staphylococcus epidermidis* and *Micrococcus* spp representing 37% and 11% among the other microorganisms identified, respectively. The species of clinical importance were *Acinetobacter* spp (2/27), *Clostridium* spp (1/27) and *Salmonella* spp (1/27).

CONCLUSIONS: The prevalence of contamination in blood culture results was lower than the ranges described, considering it the reference standard for contamination more rigorous than other institutions.

KEYWORDS: Blood cultures; Hematopoietic progenitor cells; Bone marrow; Erythrocyte.

ANTECEDENTES

Uno de los riesgos asociados con la transfusión de hemocomponentes o de células progenitoras hematopoyéticas durante el trasplante autólogo o alogénico es la administración de un producto con contaminación bacteriana, lo que incrementa la posibilidad de que ocurra un evento adverso relacionado con la transfusión.[1] Estudios previos han demostrado que la incidencia de contaminación microbiana de productos de células hematopoyéticas varía del 0.2 al 0.4% cuando se recolectan de sangre periférica y hasta del 26.3% cuando se recolectan por punción de la médula ósea.[1,2]

Se han descrito factores de riesgo de contaminación de estos productos, incluyendo tiempos de recolección prologados, variaciones en los protocolos de asepsia antes de la recolección, experiencia del personal que realiza la obtención del producto, entre otros.[1,2,3] En México la incidencia de contaminación bacteriana de los productos obtenidos por aféresis es aparentemente baja y las acciones de seguimiento son inmediatas ante un posible hemocultivo positivo.[4] La contaminación del producto obtenido puede ocurrir en cualquier parte del proceso, desde su recolección hasta su infusión, siendo la manipulación *in vitro,* fraccionamiento, criopreservación y descongelación de los productos los puntos críticos en el proceso sistemático que da oportunidad a la introducción de microorganismos.[2,5] Con el objetivo de disminuir el riesgo de contaminación de los productos de células progenitoras hematopoyéticas y los componentes sanguíneos recolectados para uso terapéutico debe cumplirse con una serie de requisitos de calidad necesarios para que estos productos resulten inocuos o no patogénicos, funcionales y en su caso, viables.[6] La verdadera detección de un cultivo positivo representa un reto entre el tiempo del resultado y la identificación de los patógenos verdaderos y los que resultan contaminantes.[7] Los microorganismos aislados en cultivos de productos sanguíneos que no son detectados en los pacientes que recibieron el producto se consideran hemocultivos falsos positivos, siendo un problema el control de calidad, tiempo de proceso y la administración innecesaria de antibióticos.[8]

Los microorganismos responsables más frecuentes de contaminación son los asociados con la piel, como *Staphylococcus* coagulasa negativos y *Staphylococcus aureus*.[2,3] Otras especies de

contaminantes de hemocultivos reportadas con frecuencia son *Corynebacterium*, *Propionibacterium* y *Staphylococcus* alfa-hemolíticos, que representaron más del 40% de los aislamientos.[8]

En estudios previos se ha encontrado una incidencia de cultivos positivos menor al 3%, considerándose contaminación del producto sin llegar a producir efectos clínicos en el receptor.[9] Este criterio se estima que sea parcial debido a que se describe en revisiones recientes, la posibilidad de reducirlo a un número más bajo.[3] El objetivo de este estudio fue determinar la prevalencia de hemocultivos positivos en productos de células progenitoras hematopoyéticas y en hemocomponentes obtenidos por aféresis en un hospital público.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó un estudio retrospectivo, descriptivo y observacional en el Servicio de Hematología del Hospital Universitario Dr. José Eleuterio González de la UANL. Se analizaron las bases de datos de los hemocultivos realizados a 1917 productos sanguíneos recolectados en el periodo de enero 2013 a diciembre 2020, incluyendo recolecciones de células progenitoras hematopoyéticas de sangre periférica movilizada y médula ósea, así como hemocomponentes (plaquetas, eritrocitos y plasma) obtenidos por aféresis mediante los separadores celulares: AmicusTM Fenwal®, Spectra Optia Terumo® y COBE Spectra Terumo® utilizando los protocolos recomendados por el proveedor de cada equipo. Se usó el equipo BD BACTEC FX40 para la determinación de los frascos de hemocultivos BD BACTEC™ Peds Plus™/F Culture Vials, Becton Dickinson. Se revisaron registros de las tomas de hemocultivo de las unidades recolectadas en campana de bioseguridad con técnica asépticas. Los organismos de control de calidad utilizados en las determinaciones de los cultivos fueron: *Escherichia coli* ATCC-BAA-1427, *Staphylococcus aureus* ATCC-29213, *Clostridium perfingens* ATCC-3624 y *Candida albicans* ATCC-90028, el periodo de incubación estipulado fue de 7 días para las bacterias aerobias. Cada determinación se efectuó por triplicado y por cada botella positiva se realizó una tinción directa de Gram y se sembró en medio microbiológico rutinario para corroborar el estado positivo previamente detectado en el frasco de hemocultivo BD BACTEC FX40.

Análisis estadístico

Se realizó mediante el programa SPSS versión 20.0 para elaborar una base de datos para un análisis estadístico descriptivo y frecuencias; además de la prueba de χ^2 de Pearson para la asociación de las variables de los componentes sanguíneos y hemocultivos.

RESULTADOS

Los productos sanguíneos analizados fueron 700 aféresis plaquetarias, 48 concentrados eritrocitarios, 49 unidades de plasma, 408 aislamientos de células monoculares de médula ósea para manipulación *ex vivo* y 712 recolecciones de células hematopoyéticas para trasplante. De los 1917 productos sanguíneos analizados se encontraron 27 (1.4%) cultivos microbiológicos positivos, correspondiendo 2 (0.3%) a productos de aféresis plaquetaria, uno (2.1%) a concentrado eritrocitario, 20 (4.9%) a aislamiento de células monoculares y 4 (0.6%) a recolecciones de células hematopoyéticas (**Cuadro 1**). Ninguna unidad de plasma mostró cultivos positivos.

Se identificaron 14 especies de microorganismos, la mayor parte contaminantes, observándose mayor predominio de *Staphylococcus epidermidis* (37%) y *Micrococcus* spp (11%) [**Figura 1**]. Entre las especies de mayor importancia clínica se identificaron *Acinetobacter* spp en 2 hemocultivos (7.4%), *Clostridium* spp en un hemocultivo

https://doi.org/10.24245/rev_hematol.v23i1.7615

Cuadro 1. Frecuencia de cultivos positivos de los productos sanguíneos analizados

Componente sanguíneo	Hemocultivo		
	Positivo	Negativo	Total
Plaqueta aféresis			
Núm.	2	698	700
Porcentaje dentro de componente sanguíneo	0.3	99.7	100
Concentrado eritrocitario			
Núm.	1	47	48
Porcentaje dentro de componente sanguíneo	2.1	97.9	100
Células progenitoras hematopoyéticas			
Núm.	4	708	712
Porcentaje dentro de componente sanguíneo	0.6	99.4	100
Plasma			
Núm.	0	49	49
Porcentaje dentro de componente sanguíneo	0	100	100
Aislamiento de células monoculares			
Núm.	20	388	408
Porcentaje dentro de componente sanguíneo	4.9	95.1	100
Total			
Núm.	27	1890	1917
Porcentaje dentro de componente sanguíneo	1.4	98.6	100

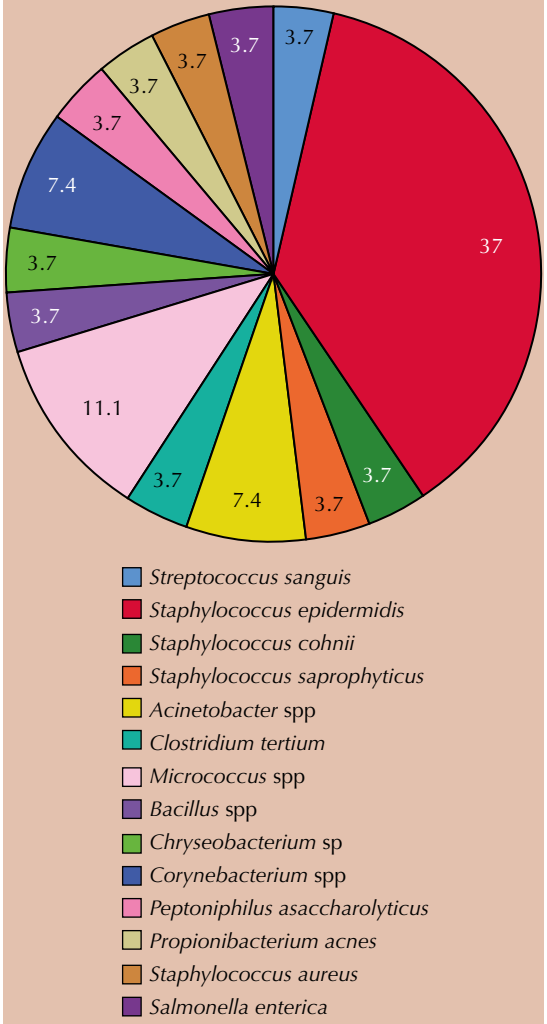

Figura 1. Frecuencia de microorganismos identificados en hemocultivos de productos sanguíneos analizados. Las cifras representan porcentajes.

(3.7%) y *Salmonella* spp en un hemocultivo (3.7%). Estos tres microorganismos se detectaron solamente en productos de aislamiento de células mononucleares de médula ósea. En el **Cuadro 2** se muestran de forma individual los microorganismos aislados y la fuente más común de origen de contaminación.

DISCUSIÓN

En este estudio la incidencia de hemocultivos positivos después de la revisión de 1917 procedi-

Cuadro 2. Identificación de microorganismos aislados en recolección de células progenitoras hematopoyéticas y hemocomponentes (continúa en la siguiente página)

Año	Unidad	Microorganismo	Gram	Origen común
2013	Concentrado plaquetario	*Streptococcus sanguis*	Grampositivos	Boca humana sana, especialmente de la placa dental
2016	Concentrado eritrocitario	*Staphylococcus epidermidis*	Grampositivos	Microbiota normal de la piel y las mucosas
2017	MO	*Staphylococcus cohnii*	Grampositivos	Piel y el tubo gastrointestinal de personas sanas
2017	CPH	*Peptoniphilus asaccharolyticus*	Grampositivos	Microbiota vaginal e intestinal
2017	CPH	*Propionibacterium acnes*	Grampositivos	Microbiota normal de la piel
2017	CPH	*Staphylococcus aureus*	Grampositivos	Mucosas como en la piel de los seres humanos
2017	MO	*Staphylococcus saprophyticus*	Grampositivos	Microbiota normal de la piel y las mucosas
2017	MO	*Sthapylococcus epidermidis*	Grampositivos	Microbiota normal de la piel y las mucosas
2018	MO	*Sthapylococcus epidermidis*	Grampositivos	Microbiota normal de la piel y las mucosas
2018	MO	*Staphylococcus epidermidis*	Grampositivos	Microbiota normal de la piel y las mucosas
2018	MO	*Acinetobacter* spp	Gramnegativos	Saprofitos ubicuos en la naturaleza y en el entorno hospitalario
2018	MO	*Acinetobacter* spp	Gramnegativos	Saprofitos ubicuos en la naturaleza y en el entorno hospitalario
2018	MO	*Clostridium tertium*	Grampositivos	Microbiota intestinal
2019	MO	*Micrococcus* spp	Grampositivos	Piel humana, productos lácteos y de origen animal, cerveza, agua y suelo
2019	MO	*Micrococcus* spp	Grampositivos	Piel humana, productos lácteos y de origen animal, cerveza, agua y suelo
2019	MO	*Staphylococcus coagulasa* negativo	Grampositivos	Microbiota normal de la piel y las mucosas
2019	MO	*Bacillus* spp	Grampositivos	Suelo, agua del mar y ríos
2019	MO	*Chryseobacterium* sp	Gramnegativos	Suelo, plantas, alimentos, agua dulce, salada y potable, sistemas de agua y superficies de equipos e insumos médicos húmedos
2019	MO	*Staphylococcus coagulasa* negativo	Grampositivos	Microbiota normal de la piel y las mucosas
2019	MO	*Corynebacterium* spp	Grampositivos	Microbiota saprofita de la piel humana
2019	MO	*Staphylococcus coagulasa* negativo	Grampositivos	Microbiota normal de la piel y las mucosas
2019	MO	*Staphylococcus coagulasa* negativo	Grampositivos	Microbiota normal de la piel y las mucosas
2020	Concentrado plaquetario	*Staphylococcus coagulasa* negativo	Grampositivos	Microbiota normal de la piel y las mucosas

https://doi.org/10.24245/rev_hematol.v23i1.7615

Cuadro 2. Identificación de microorganismos aislados en recolección de células progenitoras hematopoyéticas y hemocomponentes (continuación)

Año	Unidad	Microorganismo	Gram	Origen comun
2020	CPH	*Salmonella enterica* serotipo choleraesuis	Gramnegativos	Animales y humanos
2020	MO	*Micrococcus* spp	Grampositivos	Piel humana, productos lácteos y de origen animal, cerveza, agua y suelo
2020	MO	*Staphylococcus coagulasa* negativo	Grampositivos	Microbiota normal de la piel y las mucosas
2020	MO	*Corynebacterium* spp	Grampositivos	Ambiente, animales y el hombre

CPH: células progenitoras hematopoyéticas; MO: aislamiento de células monoculares de médula ósea.

mientos de productos sanguíneos fue del 1.4%. En un estudio previo tras la revisión de 1770 procedimientos los autores encontraron una incidencia de contaminación del 5.6%.[9] similar a otro estudio publicado en donde se revisaron 1630 hemocultivos observándose una incidencia del 6%;[10] esta diferencia observada en comparación con este estudio puede explicarse por el uso de diferentes técnicas de asepsia y por la diferencia en el tiempo de recolección del producto sanguíneo, entre otros factores. El tipo de producto sanguíneo en el que se observó mayor incidencia de hemocultivos positivos fue en el aislamiento de células mononucleares de médula ósea (4.9%), probablemente relacionado con mayor manipulación del producto; aunque todos los procedimientos se realicen en cabinas de bioseguridad utilizando materiales estériles y desechables, el simple hecho de manipular o violar la esterilidad del producto representa un punto crítico al no usar correctamente las técnicas asépticas.[2,3]

En los 4 hemocultivos que se encontraron positivos en las recolecciones de células progenitoras hematopoyéticas es probable que sitios como la piel y mucosas hayan representado la fuente de contaminación cruzada, ya que en 3 hemocultivos se detectaron *Peptoniphilus asaccharolyticus*, *Propionibacterium acnes* y *Staphylococcus aureus*, que se consideran microbiota normal de la piel, observando una incidencia menor a la reportada en la bibliografía (0.6 *vs* 13%).[10]

Sin embargo, estos microorganismos tal vez no representen un riesgo a los receptores del producto debido a los antibióticos profilácticos que reciben estos pacientes. En los 3 receptores de estos productos no se observaron eventos adversos relacionados con la contaminación durante su seguimiento postrasplante. El procedimiento de asepsia antes de la recolección del producto es de suma importancia para evitar su contaminación, algunos autores han observado que al realizar cambios en el protocolo de limpieza se reduce la incidencia de contaminación de algunos microorganismos, como *Actinomycetes* en células progenitoras hematopoyéticas.[11]

Respecto a los 20 hemocultivos positivos observados en producto de aislamiento de células mononucleares de médula ósea, el microorganismo de mayor prevalencia fue del género *Staphylococcus* del que las especies identificadas fueron *S. aures, S. epidermidis, S. saprophyticus* y *S. cohnii,* que provienen del microbiota normal de la piel y la mucosa, considerándose contaminación cruzada.[12] En los pacientes que recibieron estos productos no se observó ninguna reacción adversa durante el seguimiento. *S. epidermidis* es uno de los principales causantes de infecciones en pacientes inmunosuprimidos relacionadas con catéteres intravasculares; las variedades de coagulasa negativos se asocian con 30 a 40% de las infecciones nosocomiales.[13] Otro microorganis-

mo identificado en un hemocultivo de producto de aislamiento de células mononucleares de médula ósea analizado fue *Clostridium tertium*, que se ha reportado raramente en especímenes clínicos humanos de esta índole;[14] sin embargo, en los últimos años se ha clasificado como un agente emergente causante de bacteriemia en pacientes inmunodeprimidos con neoplasias hematológicas.[14] No se reportó ningún evento adverso relacionado con la contaminación en este paciente.

Otros microorganismos identificados en el aislamiento de células mononucleares y que pueden llegar a ocasionar eventos infecciosos en los receptores de los productos sanguíneos fueron *Acinetobacter* spp, que generalmente se adquiere de manera intrahospitalaria, lo que resalta la importancia de la desinfección adecuada de las áreas de proceso, y *Salmonella enterica* de serotipo *choleraesuis*, que es causante de infecciones transmitidas por alimentos, en pacientes con neoplasias malignas, terapia inmunosupresora, anemia hemolítica y con enfermedades inflamatorias intestinales,[15,16] lo que refleja la importancia de evaluar al personal de aféresis mediante la realización de cultivo de manos de manera rutinaria para evitar la contaminación al introducir estos tipos de microorganismos en los productos manipulados.[16] Un tema que podría abordarse en investigaciones futuras sería el control de la contaminación microbiológica basada en la recolección de muestras de las superficies inertes en donde se realiza el proceso de manipulación del producto sanguíneo.

CONCLUSIONES

La prevalencia de contaminación de hemocultivos en la obtención de células progenitoras hematopoyéticas y hemocomponentes observada en este estudio fue menor a la reportada en la bibliografía, considerando éste nuestro patrón de referencia de contaminación, más estricto que el de otras instituciones.

REFERENCIAS

1. Jacobs MR, Good CE, Fox RM, Roman KP, Lazarus HM. Microbial contamination of hematopoietic progenitor and other regenerative cells used in transplantation and regenerative medicine. Transfusion 2013; 53 (11): 2690-6. doi: 10.1111/trf.12150.
2. Klein MA, Kadidlo D, McCullough J, McKenna DH, Burns LJ. Microbial contamination of hematopoietic stem cell products: incidence and clinical sequelae. Biol Blood Marrow Transplant 2006; 12 (11): 1142-9. doi: 10.1016/j.bbmt.2006.06.011.
3. Dargère S, Cormier H, Verdon R. Contaminants in blood cultures: importance, implications, interpretation and prevention. Clin Microbiol Infect 2018; 24 (9): 964-9. doi: 10.1016/j.cmi.2018.03.030.
4. Kozlowska-Skrzypczak M, Bembnista E, Kubiak A, Matuszak P, Schneider A, Komarnicki M. Microbial contamination of peripheral blood and bone marrow hematopoietic cell products and environmental contamination in a stem cell bank: a single-center report. Transplant Proc 2014; 46 (8): 2873-6. doi: 10.1016/j.transproceed.2014.09.002.
5. Majado MJ, García-Hernández A, Morales A, González C, Martínez-Sánchez V, Menasalvas A, et al. Influence of harvest bacterial contamination on autologous peripheral blood progenitor cells post-transplant. Bone Marrow Transplant 2007; 39 (2): 121-5. https://doi.org/10.1038/sj.bmt.1705549.
6. Poder Ejecutivo SDES. NORMA Oficial Mexicana NOM-253-SSA1-2012, Para la disposición de sangre humana y sus componentes con fines terapéuticos. Centro Nacional de transfusión Sanguínea. 2012. Disponible en: http://www.cnts.salud.gob.mx/descargas/NOM-253-SSA1-2012.pdf
7. Dawson S. Blood culture contaminants. J Hosp Infect 2014; 87 (1): 1-10. doi: 10.1016/j.jhin.2014.02.009.
8. Alahmadi YM, Aldeyab MA, McElnay JC, Scott MG, Darwish Elhajji FW, Magee FA, et al. Clinical and economic impact of contaminated blood cultures within the hospital setting. J Hosp Infect 2011; 77 (3): 233-6. doi: 10.1016/j.jhin.2010.09.033.
9. Gander RM, Byrd L, DeCrescenzo M, Hirany S, Bowen M, Baughman J. Impact of blood cultures drawn by phlebotomy on contamination rates and health care costs in a hospital emergency department. J Clin Microbiol 2009; 47 (4): 1021-4. doi: 10.1128/JCM.02162-08.
10. Namdaroğlu S, Tekgündüz E, Bozdağ SC, Durgun G, Sarıca A, Demiriz IŞ, et al. Microbial contamination of hematopoietic progenitor cell products. Transfus Apher Sci 2013; 48 (3): 403-6. doi: 10.1038/sj.bmt.1705731.
11. Hirji Z, Saragosa R, Dedier H, Crump M, Franke N, Burrows L, et al. Contamination of bone marrow products with an actinomycete resembling *Microbacterium* species and reinfusion into autologous stem cell and bone marrow transplant recipients. Clin Infect Dis 2003; 36 (10): 115-21. https://doi.org/10.1086/374051.

https://doi.org/10.24245/rev_hematol.v23i1.7615

12. Larrea L, de la Rubia J, Soler MA, Ribas P, Fernández JM, Picón I, et al. Quality control of bacterial contamination in autologous peripheral blood stem cells for transplantation. Haematologica 2004; 89 (10): 1232-7.

13. Rogers KL, Fey PD, Rupp ME. Coagulase-negative staphylococcal infections. Infect Dis Clin North Am 2009; 23 (1): 73-98. doi: 10.1016/j.idc.2008.10.001.

14. Researchgate.net. [citado el 25 de marzo de 2022]. Disponible en: https://www.researchgate.net/publication/317647914_Clostridium_tertium_Un_patogeno_subestimado#fullTextFileContent

15. Chiu C-H, Su L-H, Chu C. *Salmonella enterica* serotype Choleraesuis: epidemiology, pathogenesis, clinical disease, and treatment. Clin Microbiol Rev 2004; 17 (2): 311-22. doi: 10.1128/CMR.17.2.311-322.2004.

16. Public Health England. Examining food, water and environmental samples: healthcare settings. GOV.UK. 2013 [citado el 25 de marzo de 2022].

Artículo original
Rev Hematol Mex. 2022; 23 (1): 36-47.

Revista de Hematología

https://doi.org/10.24245/rev_hematol.v23i1.7705

Costos de atención médica de la leucemia linfoblástica aguda resistente o en recaída en pacientes adultos en el sector salud en México*

Costs of medical care of relapsed or refractory acute lymphoblastic leukemia in adult patients in health sector in Mexico.

Jorge Antonio Guzmán-Caniupan,[1] Fernando Carlos-Rivera,[4] Therese Aubry de Maraumont,[2] Laura García-Fernández,[5] Luis Miguel Camacho-Cordero,[2] Rosalía Fascinetto-Dorantes,[3] Luis Antonio Meillon-García,[6] Adolfo Gabriel Hernández-Garduño[3]

Resumen

OBJETIVO: Conocer los costos de atención institucional en pacientes adultos con leucemia linfoblástica aguda resistente o en recaída en México.

MATERIALES Y MÉTODOS: Estudio retrospectivo en el que se aplicó un cuestionario a ocho expertos en la atención de pacientes adultos con leucemia linfoblástica aguda resistente o en recaída, para determinar los costos de atención médica de rutina, los costos relacionados con el esquema de tratamiento IDA-FLAG (idarubicina. fludarabina, citarabína y factor estimulante de colonias); se incluyeron costos de eventos adversos y los costos de atención en etapa terminal. Todos los costos se reportan en pesos mexicanos.

RESULTADOS: El costo total anual estimado de la atención de un paciente adulto con leucemia linfoblástica aguda resistente o en recaída respondedor fue de $332,381 y no respondedor de $972,599. Los pacientes respondedores *versus* no respondedores reportaron: gastos de atención de rutina (atención ambulatoria y atención hospitalaria) $102,844 *vs* $727,363; costo del esquema IDA-FLAG $229,537 y $175,398. El costo promedio ponderado estimado del cuidado terminal fue de $69,838.

CONCLUSIONES: Los costos totales de atención en pacientes adultos con leucemia linfoblástica aguda resistente o en recaída se incrementan tres veces más en los no respondedores en comparación con los pacientes respondedores. Sería conveniente considerar intervenciones innovadoras que reduzcan recaídas.

PALABRAS CLAVE: Costos de la atención médica; inducción de la remisión; leucemia linfoblástica aguda; manejo de la enfermedad; México.

Abstract

OBJECTIVE: To determine the costs of institutional care in adult patients with relapsed or refractory acute lymphoblastic leukemia in Mexico.

MATERIALS AND METHODS: A retrospective study was done applying a questionnaire to eight experts in the care of adult patients with relapsed or refractory acute lymphoblastic leukemia, to determine the costs of routine medical care, the costs related to the IDA-FLAG treatment scheme (idarubicin, fludarabine, cytarabine, and colony-stimulating factor), which included the costs of adverse events and the costs of end-stage care. Costs were reported in Mexican pesos (MXN).

RESULTS: The estimated total annual cost of care for an adult patient with relapsed or refractory acute lymphoblastic leukemia responder was $332,381, and in non-responder

* El estudio fue financiado por Amgen México, incluidos los servicios de redacción de escritura médica (manuscritos y póster).

[1] Departamento de Acceso.
[2] Departamento de Farmacoeconomía.
[3] Departamento Área Médica.
AHS Health Consulting, SAS de CV, Ciudad de México.
[4] Departamento de Farmacoeconomía.
[5] Departamento Área Médica.
Amgen México, SA de CV Ciudad de México, México.
[6] Hospital Ángeles Mocel, Ciudad de México.

Recibido: abril 2022

Aceptado: junio 2022

Correspondencia
Adolfo G Hernández Garduño
ahernandez@ahs-mex.com

Este artículo debe citarse como: Guzmán-Caniupan JA, Carlos-Rivera F, Aubry de Maraumont T, García-Fernández L, Camacho-Cordero LM, Fascinetto-Dorantes R, Meillon-García LA, Hernández-Garduño AG. Costos de atención médica de la leucemia linfoblástica aguda resistente o en recaída en pacientes adultos en el sector salud en México. Hematol Méx 2022; 23 (1): 36-47.

patients, $972,599. Responders compared to non-responder patients reported: routine care expenses (outpatient and inpatient care) $102,844 *vs* $727,363; the cost of the IDA-FLAG scheme was $229,537 *vs* $175,398. The estimated weighted average cost of terminal care at the hospital level was $69,838.

CONCLUSIONS: Total care costs in adult patients with relapsed or refractory acute lymphoblastic leukemia are increased three times in non-responders than in responder patients. Innovative interventions to reduce relapses should be considered.

KEYWORDS: Health care costs; Remission induction; Acute lymphoblastic leukemia; Disease management; Mexico.

ANTECEDENTES

La leucemia linfoblástica aguda representa el 0.3% de todos los cánceres recién diagnosticados en Estados Unidos, con un estimado para el año 2021 de 5690 pacientes y el 22.6% de los pacientes diagnosticados a partir de los 55 años con un 55.2% de las muertes en pacientes mayores de 55 años;[1] esta sorprendente discrepancia entre la incidencia de la leucemia linfoblástica aguda y la mortalidad en el adulto mayor pone de manifiesto el efecto negativo de la edad en la supervivencia de los pacientes.

No se identificó información epidemiológica publicada, relacionada con incidencia y prevalencia de la leucemia linfoblástica aguda en adultos en México. En una revisión en la página del Instituto Nacional de Estadística y Geografía (INEGI) sobre el número de defunciones reportadas por leucemia linfoblástica aguda (Código de la Clasificación Internacional de Enfermedades [CIE] edición 10, C910) en 2020, se reportaron 1917 muertes por leucemia linfoblástica aguda con un total de población de 126,014,024, estimando una tasa de mortalidad cruda de 1.52 por 100,000 habitantes y, para la población con edad de 20 años o más, una tasa de mortalidad estimada de 1.41 por 100,000 habitantes.[2] Santoyo-Sánchez y colaboradores[3] describieron las características de los pacientes con leucemia linfoblástica aguda atendidos de 2007 a 2014 en dos hospitales públicos de tercer nivel del Valle de México, reportando edad promedio de 32.6 años y el 50.6% varones. Los resultados del tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda en los adultos mayores han sido desalentadores, con una tasa de supervivencia global a 5 años del 7 al 26%.[4-8]

En los pacientes adultos con leucemia linfoblástica aguda, existe una correlación inversa entre el aumento de la edad y la supervivencia.[7-10] Los factores de pronóstico de riesgo de recaída en los pacientes con leucemia linfoblástica aguda más jóvenes son, al parecer, también válidos para los pacientes de más edad.[11] La respuesta individual al tratamiento evaluada mediante la enfermedad mínima residual presente (EMR+) es el factor pronóstico más importante en la leucemia linfoblástica aguda.[12] Una EMR+ detectable después de la inducción y en la primera consolidación se asoció con una evolución desfavorable de la enfermedad, independientemente de factores de riesgo convencionales preexistentes.[13] La mediana de la supervivencia libre de recaída, la mediana de la duración de la remisión completa y la mediana de supervivencia global son

relativamente cortas en pacientes con leucemia linfoblástica aguda y EMR+, particularmente en aquéllos con niveles más altos de EMR+.[14]

Geyer y colaboradores[10] sugieren, en adultos con leucemia linfoblástica aguda atendidos en Estados Unidos, una modesta mejoría a lo largo del tiempo en la supervivencia global a 3 años, reportando supervivencia global del 10% en el periodo de 1980 a 1989 y del 16% de 2000 a 2011, diferencia que fue estadísticamente significativa ($p < 0.001$). Dinmohamed y su grupo,[15] en un registro de pacientes adultos holandeses con leucemia linfoblástica aguda también reportaron mejorías en la supervivencia a lo largo del tiempo, en particular en los pacientes en la séptima década de la vida, mientras que los resultados en mayores de 70 años fueron insatisfactorios.

Rowe y colaboradores[16] comunicaron los resultados de un estudio prospectivo del Reino Unido y Estados Unidos en pacientes adultos con leucemia linfoblástica aguda y edad menor o igual a 60 años, reportando un 91% de remisión completa. Alrededor del 60% de los pacientes adultos con leucemia linfoblástica aguda clasificados al momento del diagnóstico como en riesgo alto tendrán recaída medular.[17,18] El principal factor relacionado con recaída es la EMR+, posterior a la etapa de consolidación o durante al mantenimiento.[19,20,21] Kaul y su grupo[22] informaron los costos de atención en dólares estadounidenses (USD) en pacientes adultos y adolescentes con leucemia linfoblástica aguda, reportando incrementos en los costos de atención por paciente durante el primer año que variaron de 24,197 a 37,924 USD. En el caso de los pacientes en recaída, los costos se incrementaron más de 3.15 veces, junto con estancias hospitalarias cuatro veces más largas y cuatro veces más ingresos hospitalarios, en comparación con los pacientes que no recayeron.

Hasta el momento en una revisión de la bibliografía no se identificaron estudios que analizaran los costos relacionados con la atención de los pacientes con leucemia linfoblástica aguda resistente o en recaída en México.

El objetivo de este estudio fue, mediante la realización de un cuestionario dirigido a hematólogos de instituciones públicas en México, establecer los costos de atención institucional en pacientes adultos mexicanos con leucemia linfoblástica aguda resistente o en recaída.

MATERIALES Y MÉTODOS

El costo de la enfermedad es un tipo de estudio económico conocido comúnmente como una evaluación económica parcial que tiene como objetivo principal identificar y cuantificar todos los costos de atención de una enfermedad. En este estudio se utilizó el método de incidencia, que considera el cálculo de costos por ciclos de vida de casos nuevos diagnosticados en un año en particular, proporcionando una línea basal contra las cuales pueden evaluarse nuevas intervenciones. La perspectiva del estudio se enfocó en evaluar exclusivamente los costos directos médicos, durante un horizonte temporal de un año.

Elaboración de cuestionario

Se desarrolló un cuestionario en línea (OnlineEncuesta®)[23] con un experto en el área (LM), enfocado en conocer la práctica clínica habitual institucional relacionada con la atención de los pacientes con leucemia linfoblástica aguda resistente o en recaída. Se contactó a ocho expertos institucionales en la atención de pacientes adultos con leucemia linfoblástica aguda resistente o en recaída. Los criterios de inclusión fueron: ser hematólogos de adultos, tener al menos 5 años de experiencia en la atención en una institución pública del sector salud del país en pacientes con leucemia linfoblástica aguda resistente o en recaída. Durante los meses de julio y agosto

https://doi.org/10.24245/rev_hematol.v23i1.7705

de 2021, se realizó invitación a cada uno de los médicos, explicándoles la naturaleza del estudio. Posterior a confirmar la participación de los médicos, se les envió, vía correo electrónico, la liga para el acceso a la plataforma electrónica. Las respuestas fueron revisadas para identificar valores faltantes o fuera de rango y se procedió a programar una llamada telefónica para recabar la información faltante o revisar datos específicos. Toda la información de los cuestionarios electrónicos se capturó en un archivo en formato de Excel® prediseñado.

Definiciones

Como definición operativa se consideró *paciente respondedor* al paciente con reducción de la carga tumoral y en quien se alcanzó la remisión completa, definida como: no blastos en sangre periférica ni en líquido cefalorraquídeo y menos del 5% de blastos en médula ósea. La *recaída* se define como, posterior a alcanzar remisión completa, evidencia de recurrencia leucémica, definida como presencia de blastos de más del 5% en médula ósea o sin infiltración a este órgano, pero sí a nivel extramedular, en líquido cefalorraquídeo, gónadas u otra localización. Los *casos resistentes* son los que muestran falla para alcanzar la remisión completa después de dos ciclos de quimioterapia de inducción.[24]

Categorías de costos

Todos los costos se obtuvieron para pacientes adultos con leucemia linfoblástica aguda resistente o en recaída respondedores y no respondedores.

Costos de atención médica de rutina. Se consideraron los siguientes rubros: consultas médicas con médico tratante y otros especialistas, exámenes de laboratorio y de gabinete, atención en el servicio de urgencias, costos de atención hospitalaria en sala general y en terapia intensiva. La estimación del costo total por año se calculó como el porcentaje de pacientes que reciben la atención de rutina, multiplicado por el número de veces en el año multiplicando por el costo unitario del recurso; los costos unitarios se obtuvieron de los costos publicados por el IMSS en el Diario Oficial de la Federación (DOF), para el año 2021.[25] Los costos publicados por el IMSS se consideran representativos del Sector Salud.

Costo del esquema de tratamiento IDA-FLAG. Se estimó el costo del esquema IDA-FLAG (idarubicina, fludarabina, citarabina y factores estimulantes de colonias G-CSF Filgrastim). El costo total por ciclo se obtuvo al multiplicar la dosis por paciente, su administración (infusión), número de días del tratamiento y el costo por miligramos o unidad equivalente de la presentación. Mediante revisión de la bibliografía se obtuvo la dosis de cada medicamento;[26] el número de aplicaciones por ciclo se obtuvo mediante las entrevistas realizadas a los médicos y el costo de los medicamentos mediante el Programa Anual de Adquisiciones, Arrendamientos y Servicios y Obra Pública (PAAASOP 2021).[27] El costo unitario de infusión por ciclo se obtuvo de los costos operativos sustantivos del IMSS solicitado vía consulta al INAI,[28] que reportó la aplicación de quimioterapia, descontando el costo de los medicamentos. Este costo de enero de 2019 se actualizó por inflación al mes de agosto de 2021, mediante el uso de la calculadora de inflación del Instituto Nacional de Estadística y Geografía,[29] multiplicado por el número de infusiones por ciclo, con lo que se obtuvo el costo total por concepto de infusión.

Costos de eventos adversos (EAs). Se definieron los costos de los eventos adversos reportados en la bibliografía,[26] así como los costos de administración (costos de infusión). A los eventos adversos reportados en la bibliografía: neutropenia, trombocitopenia, sepsis, infecciones oportunistas por hongos, mucositis se les asig-

nó un código del Grupo Relacionado con el Diagnóstico (GRD) obtenido del libro *Grupos Relacionados con el Diagnóstico: Producto Hospitalario GRD-IMSS 2017,*[30] permitiendo obtener el peso relativo del mismo, ponderando por el costo médico-técnico de referencia (CMTR), también conocido como costo estándar, actualizado por el factor de inflación entre enero de 2018 y agosto de 2021, mediante la calculadora de inflación del Instituto Nacional de Estadística y Geografía.[29] Finalmente, este producto fue ponderado por el porcentaje de pacientes que presentaron el evento adverso grado 3 o más.[26]

Costos de atención en etapa terminal. En primer lugar, se obtuvieron para los años 2008 a 2017 los egresos hospitalarios por defunción y los días totales de estancia hospitalaria por año, utilizando los Cubos Dinámicos de Egresos Hospitalarios para todo el Sector Salud Público en México.[31] El promedio de días de hospitalización de los pacientes con leucemia linfoblástica aguda por año se obtuvo dividiendo los egresos hospitalarios entre el total de días de estancia por defunción. El número de defunciones en el mismo periodo se obtuvo a través de consulta en la página electrónica del INEGI.[32] El porcentaje de muertes por leucemia linfoblástica aguda a nivel hospitalario se estimó dividiendo el total de egresos hospitalarios por defunción por año entre el total de defunciones. El costo promedio ponderado del cuidado terminal del periodo se obtuvo multiplicando el costo unitario día cama por el promedio de días de estancia hospitalaria y ponderado por la proporción de defunciones de la enfermedad a nivel hospitalario.

Análisis estadístico

Para cada una de las variables continuas se obtuvieron los valores mínimos y máximos, valores promedios y medianas. Para las variables nominales o categóricas se obtuvieron las frecuencias o proporciones.

RESULTADOS

El costo total anual estimado de la atención por paciente adulto con leucemia linfoblástica aguda resistente o en recaída respondedor a tratamiento fue de $332,381 MXN, y en el no respondedor $972,599 MXN. Los gastos de la atención hospitalaria en pacientes con respuesta al tratamiento fueron $280,330 MXN (84.3%) en comparación con $904,405 MXN (93%) en el grupo de no respondedores, mientras que los gastos de atención ambulatoria en ambos grupos de pacientes fueron $52,051 MXN, 15.7% *vs* $68,195 MXN, 7.0%. **Cuadro 1**

Los costos anuales estimados para la atención de rutina (suma de la atención ambulatoria y la atención hospitalaria) en los pacientes no respondedores fueron $727,363 MXN en comparación con **$**102,844 MXN en el grupo de respondedores. **Cuadro 1**

Los costos a nivel ambulatorio incluyeron consultas por médico tratante, consultas médicas con otros especialistas, exámenes de laboratorio y gabinete. En el caso de los pacientes respondedores la proporción representó el 50.6% y 9.4% en los no respondedores. Los costos de atención hospitalaria (atención de urgencia, hospitalización en sala general, terapia intensiva) fueron 49.4 y 90.6%, respectivamente.

La distribución y montos de los costos de rutina estimados en los pacientes con respuesta al tratamiento fueron los siguientes: consulta por médico tratante ($20,151 MXN, 19.6%), consulta médica con otros especialistas ($15,739 MXN, 15.3%), exámenes de laboratorio ($9697 MXN, 9.4%), exámenes de gabinete ($6464 MXN, 6.3%), atención de urgencias ($3814 MXN, 3.7%), en sala general ($22,253 MXN, 21.6%) y terapia intensiva ($24,726 MXN, 24%). En los pacientes no respondedores los montos y distribución fueron: consulta por médico tra-

https://doi.org/10.24245/rev_hematol.v23i1.7705

Cuadro 1. Costos total anual de atención en pacientes adultos con leucemia linfoblástica aguda RR

		Pacientes con respuesta al tratamiento	Pacientes sin respuesta al tratamiento
A. Costo total atención de rutina	Atención ambulatoria	$52,051 (15.7%)	$68,195 (7.0%)
	Atención hospitalaria	$50,793 (15.3%)	$659,168 (67.8%)
B. Costo esquema IDA-FLAG	Atención hospitalaria	$229,537 (69.1%)	$175,398 (18.0%)
C. Costo de atención etapa terminal	Atención hospitalaria	NA	$69,838 (7.2%)
Costo total anual de atención pacientes adultos con leucemia linfoblástica aguda RR (A + B + C)			
Atención ambulatoria		$52,051 (15.7%)	$68,195 (7.0%)
Atención hospitalaria		$280,330 (84.3%)	$904,405 (93.0%)
Total		**$332,381**	**$972,599**

*Esquema IDA-FLAG: **ida**rubicina más **f**ludarabina, **c**itarabina y factores estimulantes de colonias, Filgrastim.

tante ($27,708 MXN, 3.8%), consulta médica con otros especialistas ($24,580 MXN, 3.4%), exámenes de laboratorio ($11,188 MXN, 1.5%), exámenes de gabinete ($4719 MXN, 0.6%), atención de urgencias ($21,325 MXN, 2.9%), en sala general ($629,012 MXN, 86.5%) y terapia intensiva ($8,831 MXN, 1.2%).

En relación con la administración del esquema IDA-FLAG se consideraron los gastos de medicamentos, costos de administración (infusión) y los eventos adversos asociados con el esquema, obteniendo un costo de $175,398 MXN en los pacientes no respondedores y $229,537 MXN en pacientes respondedores. (**Cuadro 2**). El gasto de los medicamentos en pacientes respondedores, con un promedio de 3 ciclos en pacientes respondedores fue de $71,549 MXN, mientras que los no respondedores con un ciclo de tratamiento fue de $23,850 MXN. El costo por infusión estimado fue de $9668 MXN en pacientes respondedores y de $3219 en los no respondedores. El costo de los EAs asociados alcanzó $148,329 en ambos grupos de pacientes.

En relación con los costos de atención en etapa terminal a nivel hospitalario, los cuales se calcularon multiplicando el promedio de días de estancia hospitalaria de los pacientes (13.1 días) para un periodo de 10 años (2008 a 2017), por el costo día/cama en sala general reportada por el IMSS ($9304 MXN) y ponderado por el porcentaje promedio de muertes a nivel hospitalario (57.3%). El costo promedio ponderado estimado del cuidado terminal a nivel hospitalario fue de $69,838 MXN. **Cuadro 3**

DISCUSIÓN

Éste es el primer reporte de la bibliografía que describe los costos de atención de los pacientes adultos con leucemia linfoblástica aguda resistente o en recaída atendidos en instituciones públicas del Sector Salud.

Se observan diferencias en el costo total estimado de la atención de estos pacientes, siendo casi tres veces más en los pacientes no respondedores en comparación con los pacientes respondedores (972,599 *vs* 332,381 MXN).

Se observó un incremento de siete veces en los costos anuales estimados para la atención de rutina en los pacientes no respondedores en comparación con los respondedores (727,363 *vs* 102,844 MXN) y cuando se analizó cómo están estimados estos costos en ambos grupos, se observó que el 90.6%, fueron costos de atención

Cuadro 2. Costos de atención de rutina a nivel ambulatorio y hospitalario

	Porcentaje de pacientes	Núm. de consultas, exámenes, días de hospitalización, visita a urgencia	Costo unitario promedio	Costo total año*
A. Costos de atención ambulatoria - médico tratante				
Con respuesta al tratamiento	100%	8.7	$2309	$20,151
Sin respuesta al tratamiento	100%	12		$27,708
B. Costos de atención ambulatoria - otros médicos especialistas†				
Con respuesta al tratamiento	8.6%	83.8	$2180.8	$15,739
Sin respuesta al tratamiento	12.6%	89.3	$2185.9	$24,580
C. Costos de atención ambulatoria exámenes de laboratorio‡				
Con respuesta al tratamiento	38%	128.4	$198.6	$9,697
Sin respuesta al tratamiento	35.6%	168.5	$186.40	$11,188
D.Costos de atención ambulatoria – exámenes de gabinete§				
Con respuesta al tratamiento	11.6%	32.1	$1734.3	$6,464
Sin respuesta al tratamiento	10.2%	21.3	$2177.6	$4,719
E. Costos de atención hospitalaria – atención de urgencia				
Con respuesta al tratamiento	50.0%	2.3	$3258	$3,814
Sin respuesta al tratamiento	75.0%	8.7		$21,325
F. Costos de atención hospitalaria – hospitalización en sala general				
Con respuesta al tratamiento	4.0%	60	$9,272	$22,253
Sin respuesta al tratamiento	53.0%	128		$629,012
G. Costos de atención – hospitalización en terapia intensiva				
Con respuesta al tratamiento	2.8%	20	$44,154	$24,726
Sin respuesta al tratamiento	4%	5		$8,831
H. Costo total de atención de rutina				
	Atención ambulatoria (A + B + C + D)		Atención hospitalaria (E + F + G)	Costo total anual
Con respuesta al tratamiento	$50,666		$50,793	$102,844
Sin respuesta al tratamiento	$68,195		$659,168	$727,363

*La estimación del costo total año se calculó como el porcentaje de pacientes que reciben la atención de rutina, multiplicado por el número de veces que lo requieren en el año, multiplicado por el costo unitario del recurso.[25]
† 19 diferentes especialidades mencionadas, en pacientes respondedores y 16 en pacientes no respondedores.
‡ Un total de 24 exámenes de laboratorio diferentes en pacientes respondedores y 23 en los no respondedores.
§ Un total de 8 diferentes estudios de gabinete en pacientes respondedores y 6 en no respondedores.
Fuente: IMSS 2021, tercer nivel de atención, costos unitarios por nivel de atención médica actualizados a 2021.[25]

hospitalaria en pacientes no respondedores, en comparación con el 49.4%, en pacientes respondedores. Kaul y colaboradores[22] reportaron incrementos en los costos de atención hospitalaria y estancias hospitalarias prolongadas. Dombret y su grupo[33] reportaron en adultos con leucemia linfoblástica aguda de precursores de células B, cromosoma Filadelfia negativo Ph(-) resistente o en recaída, hospitalizaciones repetidas y prolongadas durante la quimioterapia

https://doi.org/10.24245/rev_hematol.v23i1.7705

Cuadro 3. Costo total esquema IDA-FLAG en pacientes adultos

Medicamentos del esquema (costo de la presentación MXN)[25]	Dosis por paciente*	Aplicaciones por ciclo	Dosis total	Costo total por ciclo (MXN)
Idarubicina - 5 mg. Envase con frasco ámpula con liofilizado con 5 mL (1 mg/mL) [$645.22]	10 mg/m²	3	53.4 mg	$6890.95
Fludarabina - 10 mg. Envase con 15 comprimidos. ($6318.56)	30 mg/m²	5	267.0 mg	$11,247.04
Citarabina - 500 mg. Envase frasco ámpula ($128.98)	2 g/m²	5	17.8 g	$4591.74
G-CSF Filgrastim 300 µg. Envase 5 frascos ámpula ($968.13)	300 µg/m²	5	1735 mg	$1120.02
A. Costo de medicamentos de respondedores **$71,549**	C. Costo de medicamentos No Respondedores			**$23,850**
B. Costo de infusión de respondedores* **$9,658**	D. Costo de infusión No Respondedores*			**$3219**
Eventos adversos esquema IDA FLAG[26] (**GRD** asociado con el evento adverso – PR)[30]	Costo GRD 2021 (PR x CTMC x Inflación)†	Pacientes con EA grado 3+)[26]		Costo EAs
Neutropenia, trombocitopenia (GRD 810, PR: 1.869152)	$102,909	100%		$102,909
Sepsis (GRD 871 PR: 3.0030903)	$165,339	17.4%		$28,755
Infecciones oportunistas por hongos (GRD 867 PR: 1.4164825)	$77,986	4.3%		$3391
Mucositis (GRD 157 PR: 1.8485319)	$101,774	13%		$13,275
E. Costos EAs pacientes respondedores o no respondedores				**$148,329**
Costo total pacientes respondedores (A + B + E) **$229,537**	Costo total pacientes no respondedores (C + D + E)			**$175,398**

* El costo de infusión igual a $644 MNX se obtuvo de los costos operativos sustantivos solicitados a través de INAI, Anexo a la Solicitud núm. 0064100241120-2,[28] el cual desglosa el componente de aplicación "quimioterapia" equivalente a $7133 MNX descontando $6558 MNX que corresponde a la aplicación de medicamentos, actualizado por inflación del periodo enero de 2019 a agosto de 2021, que es igual al 11.9%; el número de infusiones por ciclo fueron 5, lo cual da un costo total por concepto de infusión de $3,219 MNX (5*$644 MNX).

† El costo de los Grupos Relacionados con el Diagnóstico (GRD) a 2021 se obtuvo de la multiplicación del peso relativo (PR), del costo médico-técnico de referencia (CMTR) equivalente a $46,860.53 obtenido del GRD 2017[30] y del factor de inflación del periodo comprendido entre enero de 2018 y agosto de 2021, obtenido mediante la calculadora de inflación del INEGI[29] igual a 1.1749.

Fuentes: Specchia G, et al.,[26] PAAASOP 2021,[27] Consulta INAI,[28] ‡ INEGI calculadora inflación,[29] GRD IMSS 2017.[30]

de rescate y aproximadamente la mitad del periodo de seguimiento –de 12 meses– los pacientes reportaron atención en el hospital y este tiempo se asoció con una alta carga económica en Francia. Newton y su grupo[34] comunicaron los resultados de un estudio de los costos de tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda en adultos en alto riesgo desde una perspectiva canadiense. El costo total medio del tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda en régimen de hospitalización (fase de inducción) fue de 31,694 dólares canadienses (CAD); el costo de la terapia de consolidación fue de 29,244 CAD y el costo de la terapia de mantenimiento fue de 7288 CAD, mientras que la terapia de alto riesgo tras la recaída fue de 17,100 CAD.

Cuando se desglosan los costos de atención de rutina a nivel ambulatorio, los pacientes no respondedores *vs* respondedores reportan los siguientes gastos: $68,195 *vs* $52,051 MXN. Del total del gasto ambulatorio en

atención de rutina, se observa en los pacientes respondedores que el 68.9% corresponde a la atención médica (médico tratante y otros especialistas) y el 76.7% en pacientes no respondedores.

En relación con los costos de la administración del esquema IDA-FLAG, se observó gran heterogeneidad de opciones de tratamiento reportadas por los médicos participantes para el manejo de los pacientes adultos con leucemia linfoblástica aguda en recaída o resistentes, lo que dificultó en su momento el análisis de costos relacionados con el tratamiento en este grupo de pacientes. Posterior a una revisión sistemática enfocada en las opciones de esquemas o protocolos de tratamiento se identificó solo el esquema IDA-FLAG con reporte de eventos adversos grado 3 o más, por lo que se consultó y confirmó con los médicos participantes su uso en estos pacientes y se procedió a costear el esquema de tratamiento, de acuerdo con los lineamientos de manejo institucional reportado por los médicos participantes.

Es importante destacar que las diferencias observadas en los costos del esquema IDA-FLAG entre los pacientes no respondedores y respondedores fueron $175,398 *vs* $229,537 MXN. El principal factor relacionado con la diferencia fueron los ciclos de tratamiento administrados, tres ciclos en el grupo de pacientes no respondedores, en comparación con un ciclo en los pacientes respondedores. Se consideró un evento adverso durante la administración del esquema en ambos grupos de pacientes.

Cuadro 4. Costos de atención en etapa terminal en pacientes adultos

Año	(A)* Egresos hospitalarios por defunción	(B)* Total de días de estancia por defunción	(C = B/A) Promedio de días de estancia	(D) Total de defunciones†	(E = A/D) Porcentaje de muertes en hospital
2008	407	5939	14.6	560	72.7
2009	443	5853	13.2	657	67.4
2010	379	4796	12.7	663	57.2
2011	423	5267	12.5	769	55
2012	467	5821	12.5	857	54.5
2013	443	5949	13.4	864	51.3
2014	492	6772	13.8	979	50.3
2015	475	5869	12.4	944	50.3
2016	480	5796	12.1	934	51.4
2017	457	6445	14.1	979	46.7
(F) Promedio de días de estancia hospitalaria (columna C) periodo 2008-2017					13.1
(G) Costo unitario día cama‡					$9304
(H = F*G) Costo total por estancia hospitalaria si el egreso es por defunción					$121,882
(I) Promedio de defunciones por leucemia linfoblástica aguda que ocurren en hospitales públicos periodo 2008-2017 (columna E)					57.3%
(J = H*I) Costo promedio ponderado de los cuidados terminal a nivel hospitalario					$69,838

Fuente: * Dirección General de información Secretaría de Salud, cubos de egresos institucionales.[31]
† INEGI Mortalidad, defunciones registradas, 2008-2017.[32]
‡ Costos unitarios IMSS 2021.[25]

https://doi.org/10.24245/rev_hematol.v23i1.7705

En relación con el costo de la etapa terminal, el costo estimado ponderado fue de $69,838 MXN, que solo fue válido para los pacientes no respondedores.

Un supuesto de este estudio es el hecho de que los pacientes con leucemia linfoblástica aguda resistente o en recaída al menos tienen supervivencia de un año y por este motivo se consideró el horizonte temporal de un año. Con base en los comentarios de los médicos participantes, las posibilidades de un trasplante de médula ósea son reducidas en este grupo de pacientes.

Algo muy relevante de estos resultados es haber podido contrastarlos con reportes previos, pero como se comentó, no existen en la bibliografía estudios de costos de la atención en pacientes adultos con leucemia linfoblástica aguda resistente o en recaída y la bibliografía solo reporta estudios de costo-efectividad asociados con la comparación de medicamentos prescritos en este grupo de pacientes.

Es importante comentar que haber realizado este estudio de costos mediante la aplicación de cuestionarios para conocer la práctica clínica institucional en la atención de este grupo de pacientes con un tipo específico de cáncer en la edad adulta nos permitió estimar los costos de atención en estos pacientes, pero una estrategia más conveniente hubiera sido realizar un análisis de revisión de expedientes de pacientes con esta condición clínica o un análisis prospectivo de estos pacientes. Otro aspecto relevante para considerar fue que se dejó de lado la estimación de costos indirectos, un aspecto que tendría que ser abordado en futuras investigaciones.

Por último, esperamos que esta estimación de los costos de atención en los pacientes adultos mexicanos con leucemia linfoblástica aguda resistente o en recaída sea de utilidad para tener un acercamiento de los costos que representa este grupo de pacientes.

Desde una perspectiva de atención médica enfocada en reducir las recaídas o casos resistentes, deberían considerarse terapias innovadoras que reduzcan este riesgo, así como el riesgo de EMR+ que permitan proporcionar tratamientos más personalizados que finalmente aumenten la probabilidad de supervivencia libre de recaída, remisión completa y mayor supervivencia global; en otras palabras, que permitan la curación de la leucemia linfoblástica aguda.

REFERENCIAS

1. National Cancer Institute: Cancer Stat Facts: Leukemia: Acute lymphocytic leukemia (ALL). Disponible en: https://seer.cancer.gov/statfacts/html/alyl.html. [Acceso noviembre 3, 2021].
2. INEGI. Estadísticas de mortalidad y población 2020. Disponible en: https://www.inegi.org.mx/temas/mortalidad/. [Acceso febrero 22, 2022].
3. Santoyo-Sánchez A, Ramos-Peñafiel CO, Saavedra-González A, González-Almanza L, Martínez-Tovar A, Olarte-Carrillo I, et al. Frecuencias de edad y género de pacientes con leucemia observada en dos centros de referencia del Valle de México. Gac Med Mex 2016; 152: 208-12.
4. Fielding AK, Richards SM, Chopra R, Lazarus HM, Litzow MR, Buck G, et al. Medical Research Council of the United Kingdom Adult ALL Working Party; Eastern Cooperative Oncology Group. Outcome of 609 adults after relapse of acute lymphoblastic leukemia (ALL); an MRC UKALL12/ECOG 2993 study. Blood 2007; 109 (3): 944-50. doi: 10.1182/blood-2006-05-018192.
5. O'Brien S, Thomas DA, Ravandi F, Faderl S, Pierce S, Kantarjian H. Results of the hyperfractionated cyclophosphamide, vincristine, doxorubicin, and dexamethasone regimen in elderly patients with acute lymphocytic leukemia. Cancer 2008; 113 (8): 2097-101. doi: 10.1002/cncr.23819.
6. Sive JI, Buck G, Fielding A, Lazarus HM, Litzow MR, Luger S, et al. Outcomes in older adults with acute lymphoblastic leukaemia (ALL): results from the international MRC UKALL XII/ECOG2993 trial. Br J Haematol 2012; 157 (4): 463-71. doi: 10.1111/j.1365-2141.2012.09095.x.
7. Gökbuget N, Beck J, Brüggemann M, Burmesister T, Buss EC, Frickhofen N, et al. Moderate intensive chemotherapy including CNS-prophylaxis with liposomal cytarabine is feasible and effective in older patients with Ph-negative acute lymphoblastic leukemia (ALL): Results of a prospective trial from the German Multicenter Study Group for Adult ALL (GMALL). Blood 2012; 120: 2012 (abstr 1493a).

8. Roberts KG, Gu Z, Payne-Turner D, McCastlain K, Harvey RC, Chen IM, et al. High frequency and poor outcome of Philadelphia chromosome-like acute lymphoblastic leukemia in adults. J Clin Oncol 2017; 35: 394-401. doi: 10.1200/JCO.2016.69.0073.
9. Kozlowski P, Lennmyr E, Ahlberg L, Bernell P, Hulegårdh E, Karbach H, et al. Swedish Adult Acute Lymphoblastic Leukemia Group (SVALL). Age but not Philadelphia positivity impairs outcome in older/elderly patients with acute lymphoblastic leukemia in Sweden. Eur J Haematol 2017; 99 (2): 141-149. doi: 10.1111/ejh.12896.
10. Geyer MB, Hsu M, Devlin SM, Tallman MS, Douer D, Park JH. Overall survival among older US adults with ALL remains low despite modest improvement since 1980: SEER analysis. Blood 2017; 129 (13): 1878-1881. doi: 10.1182/blood-2016-11-749507.
11. Bassan R, Hoelzer D. Modern therapy of acute lymphoblastic leukemia. J Clin Oncol 2011; 29 (5): 532-543. doi: 10.1200/JCO.2010.30.1382.
12. van Dongen JJ, van der Velden VH, Brüggemann M, Orfao A. Minimal residual disease diagnostics in acute lymphoblastic leukemia: need for sensitive, fast, and standardized technologies. Blood 2015; 125 (26): 3996-4009. doi: 10.1182/blood-2015-03-580027.
13. Gökbuget N, Kneba M, Raff T, Trautmann H, Bartram CR, Arnold R, et al. German Multicenter Study Group for Adult Acute Lymphoblastic Leukemia. 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. doi: 10.1182/blood-2011-09-377713.
14. Gökbuget N, Dombret H, Giebel S, Bruggemann M, Doubek M, Foà R, et al. Minimal residual disease level predicts outcome in adults with Ph-negative B-precursor acute lymphoblastic leukemia. Hematology. 2019; 24 (1): 337-348. doi: 10.1080/16078454.2019.1567654.
15. Dinmohamed AG, Szabó A, van der Mark M, Visser O, Sonneveld P, Cornelissen JJ, et al. Improved survival in adult patients with acute lymphoblastic leukemia in the Netherlands: a population-based study on treatment, trial participation and survival. Leukemia 2016; 30 (2): 310-7. doi: 10.1038/leu.2015.230.
16. Rowe JM, Buck G, Burnett AK, Chopra R, Wiernik PH, Richards SM, et al. ECOG; MRC/NCRI Adult Leukemia Working Party. Induction therapy for adults with acute lymphoblastic leukemia: results of more than 1500 patients from the international ALL trial: MRC UKALL XII/ECOG E2993. Blood 2005; 106 (12): 3760-7. doi: 10.1182/blood-2005-04-1623.
17. Gökbuget N, Hoelzer D, Arnold R, Böhme A, Bartram CR, Freund M, et al. Treatment of adult ALL according to protocols of the German Multicenter Study Group for Adult ALL (GMALL). Hematol Oncol Clin North Am 2000; 14 (6): 1307-25. doi: 10.1016/s0889-8588(05)70188-x.
18. Thomas X, Boiron JM, Huguet F, Dombret H, Bradstock K, Vey N, et al. Outcome of treatment in adults with acute lymphoblastic leukemia: analysis of the LALA-94 trial. J Clin Oncol 2004; 22 (20): 4075-86. doi: 10.1200/JCO.2004.10.050.
19. Bassan R, Spinelli O, Oldani E, Intermesoli T, Tosi M, Peruta B, et al. Improved risk classification for risk-specific therapy based on the molecular study of minimal residual disease (MRD) in adult acute lymphoblastic leukemia (ALL). Blood 2009; 113 (18): 4153-62. doi: 10.1182/blood-2008-11-185132.
20. Pullarkat V, Slovak ML, Kopecky KJ, Forman SJ, Appelbaum FR. Impact of cytogenetics on the outcome of adult acute lymphoblastic leukemia: results of Southwest Oncology Group 9400 study. Blood 2008; 111 (5): 2563-72. doi: 10.1182/blood-2007-10-116186.
21. Ramos-Peñafiela CO, Martínez-Tovar A, Olarte-Carrillo I, Castellanos-Sinco H, Martínez-Murillo C, y col. Experiencia del tratamiento de la leucemia linfoide aguda en recaída en el Hospital General de México. Rev Med Hosp Gen Mex 2010; 73 (4): 263-267.
22. Kaul S, Korgenski EK, Ying J, Ng CF, Smits-Seemann RR, Nelson RE, et al. A retrospective analysis of treatment-related hospitalization costs of pediatric, adolescent, and young adult acute lymphoblastic leukemia. Cancer Med 2016; 5 (2): 221-9. doi: 10.1002/cam4.583.
23. Enuvo GmbH, Seefeldstrasse 25, 8008 Zurich, Switzerland. Disponible en: https://www.onlineencuesta.com/ [junio, 2021].
24. Diagnóstico y Tratamiento Leucemia Linfoblástica Aguda en el Adulto. Guía de Evidencias y Recomendaciones: Guía de Práctica Clínica. México, Instituto Mexicano del Seguro Social, 2018.
25. Instituto Mexicano del Seguro Social.- Secretaría del Honorable Consejo Técnico. ACUERDO número ACDO.AS3.HCT.301120/310.P.DF dictado por el H. Consejo Técnico, en sesión ordinaria de 30 de noviembre de 2020, relativo a la Aprobación de los Costos Unitarios por Nivel de Atención Médica actualizados al año 2021. Diario Oficial de la Federación 28/12/2020. Disponible en: https://www.dof.gob.mx/nota_detalle.php?codigo=5608945&fecha=28/12/2020 [acceso agosto 30, 2021].
26. Specchia G, Pastore D, Carluccio P, Liso A, Mestice A, Rizzi R, et al. FLAG-IDA in the treatment of refractory/relapsed adult acute lymphoblastic leukemia. Ann Hematol 2005; 84 (12): 792-5. doi: 10.1007/s00277-005-1090-9.
27. Secretaría de Hacienda. Programa Anual de Adquisiciones, Arrendamientos y Servicios y Obra Pública (PAAASOP 2021). Disponible en: https://procura-compranet.hacienda.gob.mx/paaasopdashboard/-. [acceso agosto 30, 2021].
28. Instituto Nacional de Transparencia Acceso a la Información y Protección de Datos Personales (INAI). Solicitud de consulta pública, No. 0064100241120-2. Disponible en: https://home.inai.org.mx/ [acceso agosto 30, 2021].
29. INEGI. Calculadora de Inflación. Disponible en: https://www.inegi.org.mx/app/indicesdeprecios/calculadorainflacion.aspx. [acceso agosto 30, 2021].

30. Arroyave LMG, Ramírez NRF, Amador VL. Grupos Relacionados con el Diagnóstico: Producto Hospitalario GRD-IMSS 2017. Instituto Mexicano del Seguro Social. Disponible en: http://www.imss.gob.mx/sites/all/statics/profesionalesSalud/economia/Libro-GRD2017.pdf. [acceso agosto 30, 2021].

31. Dirección General de Información en Salud (DGIS). Cubos dinámicos de Egresos Hospitalarios. Sector Salud (SSa, IMSS, IMSS-Oportunidades, ISSSTE, PEMEX, SEDENA, SEMAR, Otros). Instituciones Públicas morbilidad. 2008 a 2017. Disponible en http://www.dgis.salud.gob.mx/ contenidos/basesdedatos/std_egresoshospitalarios.html. [acceso agosto, 2021].

32. Instituto Nacional de Estadística, Geografía e Informática (INEGI). Mortalidad, defunciones registradas, 2008-2017. Disponible en: https://www.inegi.org.mx/programas/mortalidad/. [acceso agosto 30, 2021].

33. Dombret H, Thomas X, Chevallier P, Nivot E, Reitan J, Barber B, et al. Healthcare burden and reimbursement of hospitalization during chemotherapy for adults with Ph-negative relapsed or refractory B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia in France: a retrospective chart review. J Med Econ 2016; 19 (11): 1034-1039. doi: 10.1080/13696998.2016.1192549.

34. Newton N, McCann J, Welner SA, El Ougari K. High risk acute lymphoblastic leukemia (ALL) in adults and children. Blood 2008; 112 (11): 4659.

Revisión sistemática
Rev Hematol Mex. 2022; 23 (1): 48-57.

Revista de Hematología

https://doi.org/10.24245/rev_hematol.v23i1.7659

Valor pronóstico de las mutaciones en DNMT3A, TET2, IDH e IDH2 en la leucemia mieloide aguda

Prognostic value of mutations in DNMT3A, TET2, IDH and IDH2 in acute myeloid leukemia.

Joaquín García-Solorio,[1] Carlos Cortés-Penagos[2,3]

Resumen

OBJETIVO: Describir el valor pronóstico de las mutaciones en los genes DNMT3A, TET2, IDH1 e IDH2 reportado en la bibliografía científica y su coexistencia con los marcadores que definen las entidades de leucemia mieloide aguda de acuerdo con la Organización Mundial de la Salud.

METODOLOGÍA: Revisión sistemática de los reportes científicos de revistas con factor de impacto mayor a 2 en el periodo de 2009 a 2021.

RESULTADOS: El análisis de 1175 casos de leucemia mieloide aguda con reporte de mutaciones en DNMT3A, TET2, IDH1 e IDH2 mostró una asociación del 94.2% con el marcador molecular NPM1. La coexistencia de estas mutaciones con translocaciones balanceadas fue baja; sin embargo, se encontraron algunos reportes de asociación con las alteraciones cromosómicas t(8;21), inv16 y t(15;17). Los reportes de pronóstico de estos marcadores epigenéticos fueron diversos para TET2, IDH1 e IDH2, mientras que para DNMT3A fue consistentemente adverso.

CONCLUSIONES: Las mutaciones en DNMT3A son frecuentes en casos de leucemia mieloide aguda NPM1 positivas. De acuerdo con los reportes analizados, esta asociación conlleva un cambio en el pronóstico de la enfermedad, transitando de una condición favorable a un mal pronóstico.

PALABRAS CLAVE: Epigenética; leucemia mieloide aguda; neoplasias; mutaciones; metilación; pronóstico.

Abstract

OBJECTIVE: To describe the prognostic value of mutations in the DNMT3A, TET2, IDH1 and IDH2 reported in the scientific literature and their coexistence with the markers that define acute myeloid leukemia entities according to the World Health Organization.

METHODOLOGY: Systematic review of scientific reports from journals with an impact factor greater than 2 in the period 2009 to 2021.

RESULTS: The analysis of 1175 cases of acute myeloid leukemia with reported mutations in DNMT3A, TET2, IDH1 and IDH2 showed an association of 94.2% with the molecular marker NPM1. The coexistence of these mutations with balanced translocations was rare; however, some reports of coexistence with the chromosomal alterations t(8;21), inv16 and t(15;17) were found. Prognostic reports for these epigenetic markers were diverse for TET2, IDH1, and IDH2, while for DNMT3A was consistently adverse.

CONCLUSIONS: Changes in DNMT3A are common in NPM1-positive acute myeloid leukemia. According to the reports analyzed, this association implies a change in the prognosis of the disease, moving from a favorable condition to a poor prognosis.

KEYWORDS: Epigenetics; Acute myeloid leukemia; Neoplasms, Mutations; Methylation; Prognosis.

[1] División de Estudios de Posgrado. Facultad de Ciencias Médicas y Biológicas Dr. Ignacio Chávez.
[2] Facultad de Químico Farmacobiología. Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo, Morelia, Michoacán, México.
[3] Laboratorios Mendel. Mendelab SA de CV, Morelia, Michoacán, México.

Recibido: abril 2022

Aceptado: junio 2022

Correspondencia
Carlos Cortés Penagos
d.investigacion@mendel.mx

Este artículo debe citarse como: García-Solorio J, Cortés-Penagos C. Valor pronóstico de las mutaciones en DNMT3A, TET2, IDH e IDH2 en la leucemia mieloide aguda. Hematol Méx 2022; 23 (1): 48-57.

PANORAMA GENÉTICO DE LA LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA

La leucemia mieloide aguda es un trastorno clonal hematopoyético caracterizado por la acumulación de células genéticamente aberrantes cuya maduración se detiene en alguno de los estadios de su diferenciación. De acuerdo con la última revisión de la Organización Mundial de la Salud (OMS), esta neoplasia se subclasifica en 6 categorías, de las cuales la que corresponde a la existencia de anormalidades genéticas recurrentes comprende alrededor del 50 al 60% de los casos.[1] En esta categoría se incluyen ocho afecciones caracterizadas por anormalidades citogenéticas balanceadas y sus correspondientes genes de fusión, así como tres mutaciones genéticas.[2] Entre las anormalidades cromosómicas que se describen en esta clasificación y que se identifican con mayor frecuencia destacan: t(15;17) PML-RARA, t(8;21) RUNX1-RUNX1T1 y la inv16 CBFB-MYH1, que se asocian con pronóstico favorable cuando no existen mutaciones en genes como FLT3, KIT o RAS en alguna de las clonas. Además de estas alteraciones citogenéticas, existen otras entidades, como la t(9;11) o la inv3 que son menos frecuentes. Aunque prevalentes, las anormalidades cromosómicas están ausentes en el 45 al 50% de los casos de leucemia mieloide aguda, por lo que la patogénesis molecular de este subgrupo sigue siendo objeto de investigaciones.[3] Hoy día está bien descrito que, por ejemplo, las mutaciones en genes que codifican para proteínas implicadas en la señalización, FLT3, KIT y RAS, así como las mutaciones en factores de transcripción CEBPA y GATA2 pueden asociarse con casos de leucemia mieloide aguda con cariotipo normal. El análisis de secuenciación masiva aplicado al estudio genómico de las clonas de leucemia mieloide aguda ha identificado nuevas mutaciones que potencialmente pueden asociarse con el diagnóstico y pronóstico de la enfermedad. Con esta estrategia genómica se describieron las mutaciones en RUNX1, CEBPA y NPM1, afecciones clínico-patológicas que aparecen en la última clasificación de la OMS.[4,5] Existe el registro de al menos 40 nuevos genes mutados para leucemia mieloide aguda, que se clasifican de acuerdo con una categoría funcional (**Figura 1**). Algunos de estos genes, como SRSF2, SF3B1 o U2AF, asociados con el fenómeno de *splicing* del ARN, también son frecuentes en síndromes mielodisplásicos. Otros genes comúnmente mutados son los que codifican para proteínas con actividad de supresor tumoral como TP53, que se relacionan con el tratamiento y aparecen en combinación con cariotipos complejos (por ejemplo, deleción del cromosoma 5q, monosomía 7 y las trisomías del cromosoma 8, 11 y 13).[6] Los factores epigenéticos que modulan la expresión genética también están frecuentemente alterados en la leucemia mieloide aguda, sobre todo los genes que participan en la metilación del ADN (DNMT3A, TE2 e IDH1/2), que se describieron por primera vez hace una década como eventos frecuentes en la leucemia mieloide aguda con cariotipo normal. Hoy día se sabe que las mutaciones somáticas en DNMT3A, TET2 y ASXL1 son eventos primarios de las células preleucémicas que aparecen años antes del diagnóstico, incluso en pacientes sanos, proceso biológico que se conoce como hematopoyesis clonal de potencial indeterminado (CHIP).[7,8] Este estado celular se asocia con edad avanzada y participa en la evolución hacia otras neoplasias hematológicas como síndromes mielodisplásicos o neoplasias mieloproliferativas, así como en enfermedades no malignas (aterosclerosis y otros eventos cardiovasculares).[9,10,11] Estas anormalidades genéticas empiezan a tener importantes implicaciones diagnósticas, de pronóstico y de respuesta a ciertos tratamientos; sin embargo, en la mayoría de los casos de leucemia mieloide aguda, estas mutaciones coexisten con otras ya descritas o con anormalidades citogenéticas. Inicialmente, los análisis genómicos se centraban en leucemia mieloide aguda con cariotipo normal, ahora se incluyen en todos los subtipos con la finalidad de evaluar los cambios genéticos, epige-

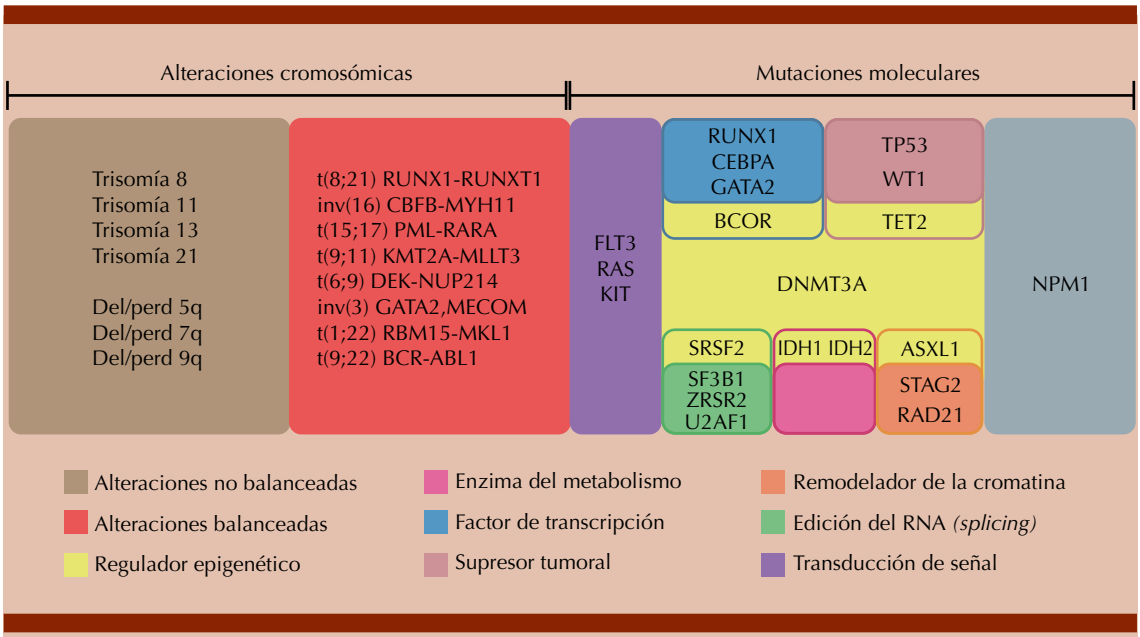

Figura 1. Heterogeneidad genética de la leucemia mieloide aguda. Las mutaciones genéticas descritas para leucemia mieloide aguda incluyen alteraciones cromosómicas (izquierda) y cambios en el ADN (derecha). De acuerdo con la última clasificación de la OMS, aquellas consideradas anormalidades cromosómicas recurrentes incluyen cambios estructurales de los mismos y representan el grupo mejor estudiado (bloque rojo). Las mutaciones en factores epigenéticos constituyen un número importante de modificaciones genéticas asociadas con este tipo de neoplasias (bloque amarillo).

néticos o ambos.[9] La coexistencia de mutaciones en este tipo de neoplasias agudas ha demostrado ser relevante en la aparición de la enfermedad y la respuesta al tratamiento, aunque su significado biológico no está del todo claro, como en los casos de las mutaciones en los genes FLT3, DNMT3A y NPM1. Este trabajo tiene como objetivo desarrollar una revisión bibliográfica sistemática del efecto de las mutaciones en reguladores de la metilación del ADN en el valor pronóstico de la leucemia mieloide aguda, además de analizar su asociación con otras mutaciones genéticas de importancia clínica.

METODOLOGÍA

Búsqueda sistemática de artículos originales registrados en bases de datos nacionales e internacionales, como PubMed, ScienceDirect y Scielo, publicados de 2009 a 2021. Los criterios de inclusión fueron: *a)* estudios prospectivos y retrospectivos donde se analizara la coexistencia y el pronóstico de las mutaciones en DNMT3A, TET2, IDH1 e IDH2 en casos de leucemia mieloide aguda; *b)* publicaciones en revistas con factor de impacto superior a 2.0 (por ejemplo: *Blood Journal*, *Nature Leukemia*, *NEJM* y *The Journal of Clinical Oncology*). Se excluyeron las publicaciones en preimpresión, metanálisis, libros o análisis *in vitro*. Con base en estos criterios se seleccionaron 118 artículos de 460 analizados, 72 artículos de los cuales incluían información acerca del valor pronóstico de los marcadores de interés. Para el análisis final no se tomaron en cuenta variables como subtipo de leucemia aguda, etnia, edad o sexo de la población. Para el análisis de la coexistencia de los marcadores de interés (DNMT3A, TET2, IDH1 e IDH2) con

https://doi.org/10.24245/rev_hematol.v23i1.7659

los incluidos en la clasificación por la OMS, se contabilizó el número de casos referidos en cada artículo y la asociación entre ellos se analizó utilizando el programa JavaScript. Sobre el valor pronóstico de estos marcadores, el análisis se llevó a cabo tomando en cuenta la supervivencia global de la población de estudio por artículo, clasificándolos en tres categorías: favorable, desfavorable y sin efecto.

RESULTADOS

Coexistencia de las mutaciones en DNMT3A, TET2, IDH1 e IDH2

Los reguladores epigenéticos juegan un papel importante en el fenotipo celular, ya que participan en la regulación de la expresión genética a través de la organización de la cromatina. Las modificaciones en algunos residuos de histonas y la metilación del ADN comprenden en su mayor parte los mecanismos por los cuales se lleva a cabo esta regulación. En la última década, se han identificado mutaciones recurrentes en proteínas implicadas en la metilación reversible del ADN en los casos de leucemia mieloide aguda y en otras neoplasias hematológicas (síndromes mielodisplásicos, neoplasias mieloproliferativas).[12] En 2015 se describió la prevalencia de las mutaciones en el gen DNMT3A (ADN metiltransferasa 3A), principalmente en los casos de leucemia mieloide aguda sin aberraciones cromosómicas. Este gen codifica para una enzima metil transferasa *de novo* del ADN, que incorpora un grupo metilo de la S-adenosil metionina a una citosina en la secuencia nucleotídica, generando el nucleótido modificado 5-metil citosina. Las citosinas mayormente metiladas corresponden a regiones conocidas como islas CpG localizadas en secuencias promotoras del genoma.[5] Esta modificación reversible está vinculada con el silenciamiento transcripcional. Los estudios de secuenciación han revelado diferentes tipos de mutaciones, mayoritariamente de tipo *missense* (cambio de un solo nucleótido), en el dominio *Mtase* (Metil transferasa). Así, el cambio en el codón R882 representa el 65% de todas las mutaciones en DNMT3A descritas (**Figura 2**).[13] Las técnicas de secuenciación masiva mejoraron el entendimiento de la leucemia a nivel genómico, logrando identificar otras mutaciones concurrentes en los casos de leucemia mieloide aguda, en particular en los genes TET2 e IDH1 e IDH2 que participan en la desmetilación del ADN. La proteína TET2 (*Ten Eleven Translocation 2*) es una de las tres isoenzimas que catalizan las reacciones de oxidación del grupo metilo en las citosinas del ADN al producir 5-hidroximetilcitosina (5-hmC), 5-formilcitosina (5-fC) y 5-carboxicitosina (5-caC) de forma consecutiva con la finalidad de desmetilar el ADN. Las mutaciones que afectan a TET2 son altamente heterogéneas e incluyen inserciones, deleciones, así como cambios de tipo *missense* y *nonsense* (generación de un codón de paro).[14] Estas mutaciones están distribuidas sobre todos los exones, particularmente en los exones largos 1 y 3. Por otra parte, para los reguladores clave de la metilación del ADN, IDH1 e IDH2 (isocitrato deshidrogenasa) se han reportado mutaciones de tipo *missense,* lo que genera versiones mutantes ($IDH1^{mut}$/$IDH2^{mut}$) que producen 2-hidroxiglutarato, un oncometabolito que inhibe a TET2 y a otras enzimas reguladoras del epigenoma. Las mutaciones *missense* más frecuentes se refieren a un cambio de aminoácido en el residuo R132 de IDH1 y en los residuos R140 o R172 en IDH2 (**Figura 2**).[15,16] Por ahora, las mutaciones en los genes DNMT3A, TET2, IDH1 e IDH2, asociadas con casos de leucemia mieloide aguda con cariotipo normal, no se han incorporado como entidades independientes en algún sistema de clasificación internacional.

Sobre la base de las consideraciones anteriores y con el fin de determinar la asociación de mutaciones en los genes DNMT3A, TET2, IDH1 e IDH2 con las anormalidades genéticas recurrentes descritas en la clasificación de la OMS,

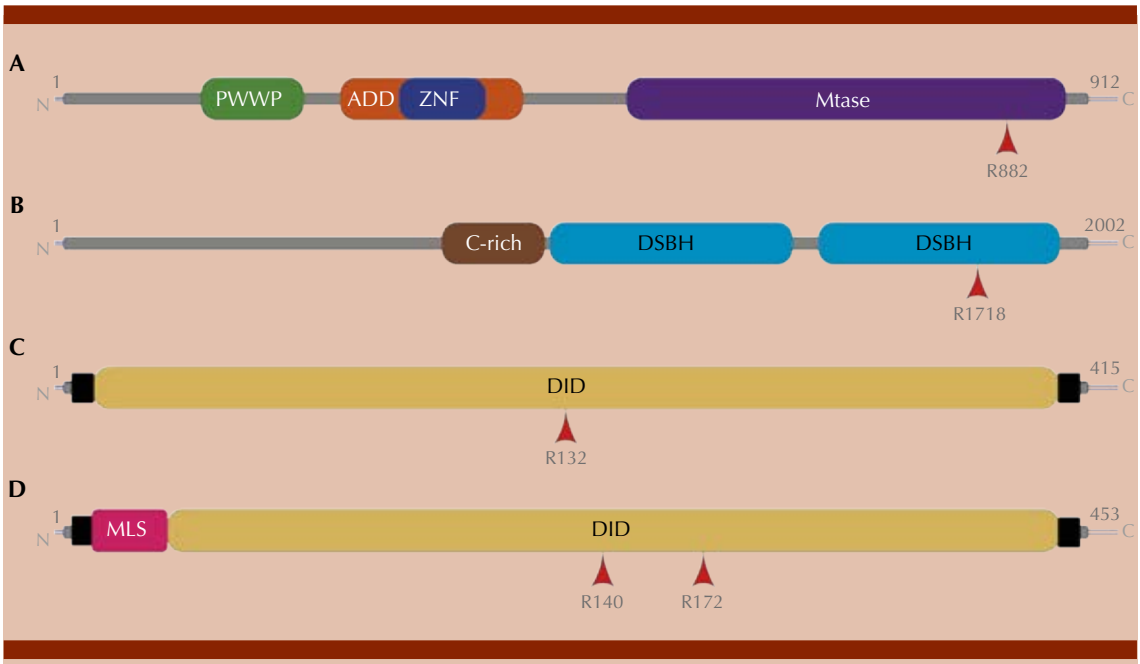

Figura 2. Estructura de las proteínas DNMT3A, TET2, IDH1 e IDH2 y las mutaciones más frecuentes asociadas con leucemia mieloide aguda. Cada una de las proteínas se representa con los dominios típicos de acuerdo con su función: **A.** DNMT3A. **B.** TET2. **C.** IDH. **D.** IDH2. Las mutaciones más frecuentes para cada una de las proteínas se identifican en color rojo con el aminoácido que es sustituido (código de una letra) en la posición que corresponde (número).

se analizaron los reportes de casos de leucemia mieloide aguda donde se describía la coexistencia y los datos se contabilizaron y analizaron por caso (**Figura 3**). Para los 1175 casos identificados, las mutaciones en DNMT3A, TET2, IDH1 e IDH2 se asociaron con el marcador NPM1 en un 94.2%, esta combinación de mutaciones se ha estudiado como un punto importante en la patogénesis molecular.[17,18] De las alteraciones cromosómicas recurrentes, las traslocaciones t(8;21) y t(15;17), así como la inv(16), se asociaron con al menos un caso con DNMT3A, TET2, IDH1 e IDH2, destacando por su frecuencia la asociación con t(8;21).

Las mutaciones en DNMT3A, TET2, IDH1 e IDH2 en el pronóstico de los casos con leucemia mieloide aguda

Las modificaciones epigenéticas se relacionan con los primeros eventos en la transformación leucémica, incluso antes de observar cambios tisulares patológicos, por ello, las mutaciones en reguladores de la metilación del ADN se han utilizado como biomarcadores de pronóstico.[5] Por ejemplo, en la hematopoyesis clonal de potencial indeterminado (CHIP), las mutaciones en DNMT3A y TET2 son frecuentes y colocan a las células madre hematopoyéticas en la senda

https://doi.org/10.24245/rev_hematol.v23i1.7659

Revista de Hematología

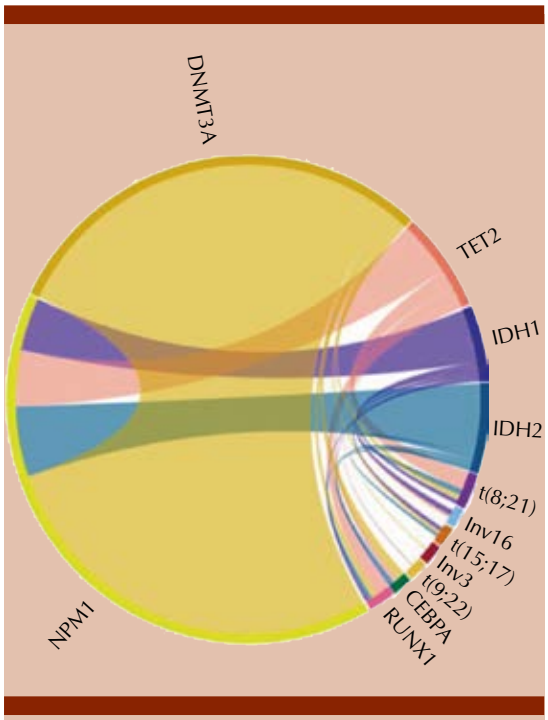

Figura 3. Asociación de las mutaciones en DNMT3A, TET2 e IDH1/2 con las anormalidades genéticas recurrentes. Diagrama de cuerdas que representa la asociación de cada caso de leucemia mieloide aguda con mutaciones en los genes DNMT3A, TET2 e IDH1 e IDH2 y su coexistencia con las entidades definidas en la clasificación de la OMS (2016).
Elaborada con JavaScript en amCharts3.

de la malignidad adquiriendo mutaciones cooperadoras.[8] Existen múltiples estudios clínicos que han asociado la existencia del alelo mutante del gen DNMT3A (DNMT3A^{mut}) con una tasa de supervivencia desfavorable en pacientes con leucemia mieloide aguda.[13,19,20,21] De esta forma, la presencia de DNMT3A^{mut} es similar a lo que sucede con las mutaciones en FLT3 en cuanto al valor pronóstico. Las mutaciones en este gen se asocian con un pronóstico adverso y su coexistencia con DNMT3A^{mut} potencializa este efecto negativo.[22] Por otra parte, la presencia de mutaciones en TET2 en pacientes con leucemia mieloide aguda algunos autores concluyen que es comparable al de un marcador de pronóstico adverso en la supervivencia y respuesta al tratamiento;[23] sin embargo, existen otros reportes donde prácticamente carece de valor en el pronóstico.[24] Con respecto al valor de las mutaciones IDH1/2, sigue siendo un tema de debate.[4,15,16] El efecto del pronóstico de las mutaciones IDH1^{R132} y IDH2^{R140} parece estar influenciado por el contexto de otras mutaciones cooperadoras, por ejemplo, NPM1, FLT3-ITD. Los pacientes con la combinación NPM1 e IDH2^{R140} tienen en promedio resultados favorables, pero aquéllos con la mutación IDH1^{R132} tienen un pronóstico significativamente menor.[4] Lo característico de las mutaciones en IDH1/2 es que los pacientes portadores son aptos a recibir terapias dirigidas con los fármacos ivosidenib y enasidenib, que son inhibidores de la actividad de isocitrato deshidrogenasa en la forma mutante de IDH1 e IDH2, respectivamente.[25]

Con la finalidad de determinar si las mutaciones en los reguladores de la metilación del ADN anteriormente descritos influyen en el pronóstico de los pacientes con leucemia mieloide aguda, se realizó un análisis sistemático de datos publicados como se describió en los métodos. El papel pronóstico de las mutaciones en DNMT3A, TET2, IDH1 e IDH2 se identificó en 31, 24, 30 y 21 reportes, respectivamente. Estos resultados se clasificaron en tres categorías: sin efecto, favorable y desfavorable de acuerdo con la supervivencia global reportada. El porcentaje de cada categoría por tipo de mutación se muestra en la **Figura 4**. El análisis particular de cada marcador permite establecer que los casos de leucemia mieloide aguda con mutaciones en DNMT3A se asocian en un 90% con pronóstico desfavorable. En el caso de las mutaciones en TET2, llama la atención que, a pesar de que la mayor parte de los reportes lo señalan con pronóstico desfavorable (65%), existe un porcentaje considerable (35%) que no lo coloca ni como de buen pronóstico ni desfavorable. Con respecto a las mutaciones IDH1/

IDH2, observamos que el porcentaje de reportes que lo asocia con pronóstico desfavorable y sin efecto es similar. Resulta interesante destacar que para las mutaciones en IDH1/2 existen reportes de pronóstico favorable a diferencia de lo reportado para el marcador TET2. **Figura 4**

Ahora se comprende que para la leucemia mieloide aguda, a pesar de que existan casos con las mismas aberraciones citogenéticas, las mutaciones secundarias son patogenéticamente importantes. Cher y colaboradores[26] describieron por primera vez que las mutaciones en TET2 eran de pronóstico desfavorable en pacientes con t(8;21) e inv16. Asimismo, la existencia de mutaciones en IDH1 tiene un efecto negativo asociado con el marcador t(8;21), que otorga una buena respuesta al tratamiento convencional (Zhang[27]). En el caso de la leucemia promielocítica con t(15;17), se ha reportado que la coexistencia con DNMT3A^{mut} se asocia con mal pronóstico (Li y colaboradores[28]). De los resultados presentados puede inferirse la importancia que las mutaciones secundarias en los genes implicados en la metilación del ADN tienen en la patogenia de la leucemia mieloide aguda. Como se comentó anteriormente, las mutaciones epigenéticas inicialmente no se asociaban con alteraciones cromosómicas balanceadas, en cambio, ahora se sabe que la presencia de estas mutaciones permite dividir a los pacientes en subgrupos citogenéticos específicos, ya que la mutación en DNMT3A^{R882} es un predictor independiente de pronóstico adverso.[29-32] Así, puede anticiparse que, en las siguientes revisiones sobre la clasificación de neoplasias hematológicas, las mutaciones en DNMT3A se incluirán como marcador de pronóstico en los casos de leucemia mieloide aguda con cariotipo normal.

CONCLUSIONES

En este trabajo se analizó, a través de una revisión bibliográfica sistemática, la asociación de las mutaciones en los genes relacionados con la metilación del ADNA, DNMT3A, TET2 e IDH1/2 y su influencia en la supervivencia global, además, se analizó si estas mutaciones coexisten con las principales entidades descritas en la clasificación de la OMS (con anormalidades genéticas recurrentes). El valor pronóstico de las mutaciones en los genes DNMT3A, TET2 e IDH1/2 ha sido un tema de interés en investigación en la última década; sin embargo, los reportes no han sido del todo concluyentes. Nuestro análisis pone en evidencia a DNMT3A^{mut} como un marcador de mal pronóstico, al margen del tipo y edad de la población. Por otra parte, el papel de las mutaciones en IDH y TET2 en el pronóstico de la enfermedad no es concluyente, esto puede explicarse por las variaciones entre los reportes analizados en cuanto a diferencias en las poblaciones de pacientes, metodología de estudio, agrupamiento de las mutaciones para el análisis, características biológicas de los pacientes, incluidas la edad, la influencia de alteraciones citogenéticas adicionales, protocolos de tratamientos, etc. La coexistencia de las mutaciones en los genes DNMT3A, TET2 e IDH1 e IDH2 con entidades moleculares que definen a la leucemia mieloide aguda se ha descrito desde hace más de una década; sin embargo, hasta hace poco tiempo se pensaba que son mutuamente excluyentes con alteraciones cromosómicas balanceadas. El análisis presentado en este artículo muestra la coexistencia de los cuatro marcadores con las mutaciones en NPM1 (entidad molecular más frecuente en casos de leucemia mieloide aguda con cariotipo normal). Con respecto a su asociación con alteraciones citogenéticas, solo se identificaron reportes aislados con las traslocaciones t(8;21) y t(15;17), no así con otras entidades.

La aplicación de las metodologías genómicas en el estudio de la biología de las neoplasias hematológicas ha permitido ampliar el panorama genético que subyace en el origen y destino

https://doi.org/10.24245/rev_hematol.v23i1.7659

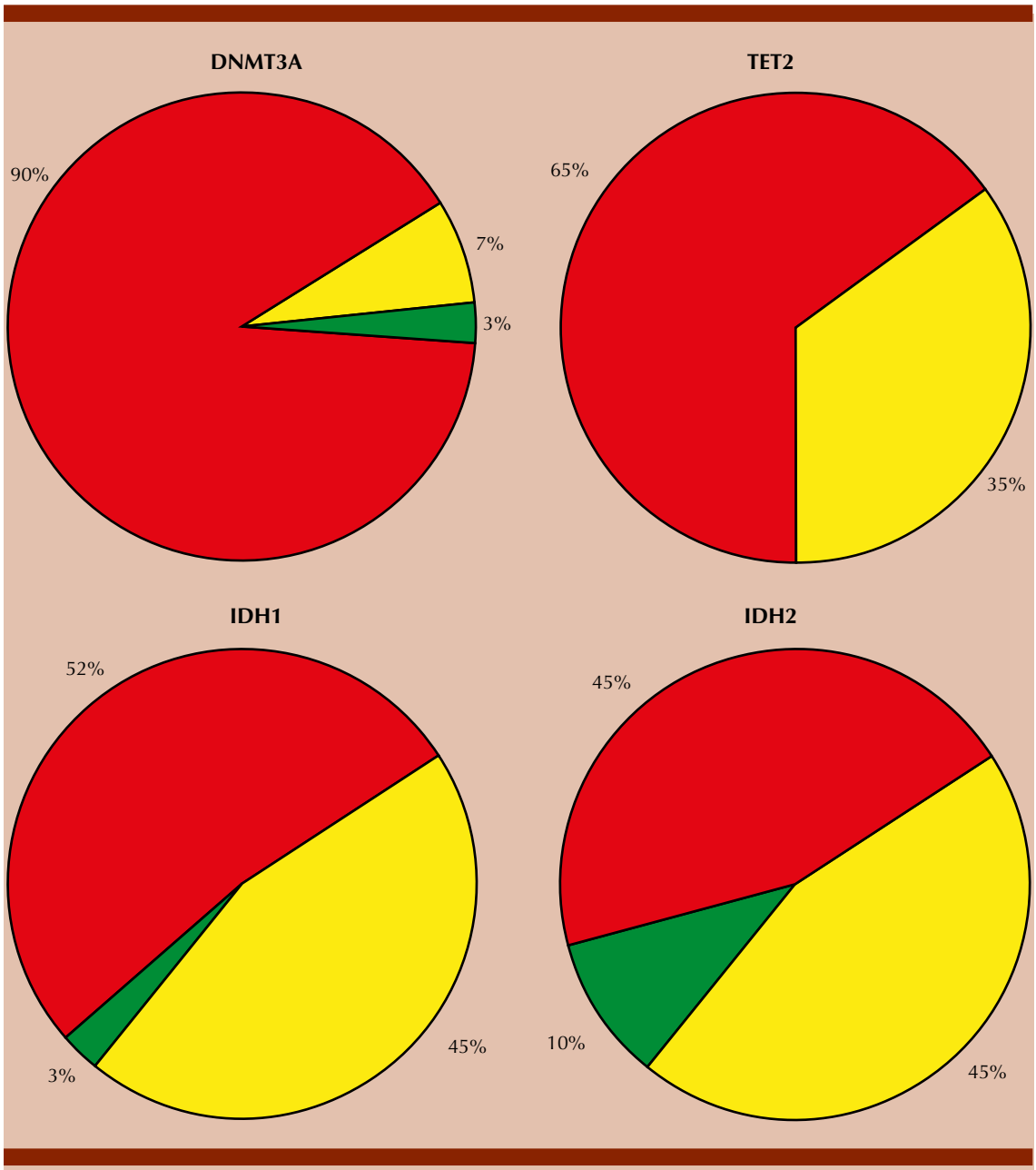

Figura 4. Valor pronóstico de las mutaciones en DNMT3, TET2 e IDH1/2 en la leucemia mieloide aguda. El significado en el pronóstico de la enfermedad de cada una de las mutaciones se clasificó de acuerdo con los reportes en: diagnóstico adverso (rojo); favorable (verde) y sin efecto (amarillo).

de las mismas. Las mutaciones en factores epigenéticos, aunque conocidas con anterioridad, no se habían vinculado directamente con la aparición y pronóstico de las leucemias agudas. Recientemente, las mutaciones en los genes DNMT3A, TET2 e IDH1/2, implicados en

la metilación del ADN, se describieron como parte de la colección de alteraciones genéticas para los casos de leucemia mieloide aguda. En este trabajo describimos la asociación de estos marcadores reportada en la bibliografía con el fin de contribuir a esclarecer el valor pronóstico de las mismas. Por los datos analizados podemos concluir que, de los cuatro marcadores epigenéticos estudiados, DNMT3A predomina en su asociación con NPM1 y otras anormalidades cromosómicas consideradas afecciones leucémicas por la OMS, por lo que en un futuro su identificación sumará al pronóstico de los pacientes que las tienen.

REFERENCIAS

1. Ferrara F, Schiffer CA. Acute myeloid leukaemia in adults. Lancet (London, England) 2013; 381 (9865): 484-95.
2. Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, Thiele J, Borowitz MJ, Le Beau MM, Bloomfield CD, Cazzola M, Vardiman JW. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. Blood 2016; 127 (20): 2391-405.
3. Bullinger L, Krönke J, Schön C, Radtke I, Urlbauer K, Botzenhardt U, et al. Identification of acquired copy number alterations and uniparental disomies in cytogenetically normal acute myeloid leukemia using high-resolution single-nucleotide polymorphism analysis. Leukemia 2010; 24 (2): 438-49.
4. Papaemmanuil E, Gerstung M, Bullinger L, Gaidzik VI, Paschka P, Roberts ND, Potter NE, Heuser M, Thol F, Bolli N, et al. Genomic classification and prognosis in acute myeloid leukemia. N Engl J Med 2016; 374: 2209-2221.
5. Ley TJ, Miller C, Ding L, Raphael BJ, Mungall AJ, Robertson A, et al. Genomic and epigenomic landscapes of adult de novo acute myeloid leukemia. N Engl J Med 2013; 368 (22): 2059-74.
6. Hou HA, Tien HF. Genomic landscape in acute myeloid leukemia and its implications in risk classification and targeted therapies. J Biomed Sci 2020; 27 (1): 81.
7. Genovese G, Kähler AK, Handsaker RE, Lindberg J, Rose SA, Bakhoum SF, et al. Clonal hematopoiesis and blood-cancer risk inferred from blood DNA sequence. N Engl J Med 2014; 371 (26): 2477-87.
8. Steensma DP. Clinical implications of clonal hematopoiesis. Mayo Clin Proc 2018; 93 (8): 1122-30.
9. Jaiswal S, Fontanillas P, Flannick J, Manning A, Grauman PV, Mar BG, et al. Age-related clonal hematopoiesis associated with adverse outcomes. N Engl J Med 2014; 371 (26): 2488-98.
10. Hirsch P, Zhang Y, Tang R, Joulin V, Boutroux H, Pronier E, et al. Genetic hierarchy and temporal variegation in the clonal history of acute myeloid leukaemia. Nat. Commun 2016; 7: 12475.
11. Ohgami RS, Ma L, Merker JD, Gotlib JR, Schrijver I, Zehnder JL, et al. Next-generation sequencing of acute myeloid leukemia identifies the significance of TP53, U2AF1, ASXL1, and TET2 mutations. Mod Pathol 2015; 28: 706-14.
12. Venney D, Mohd-Sarip A, Mills KI. The impact of epigenetic modifications in myeloid malignancies. Int J Mol Sci 2021; 22 (9): 5013.
13. Ley TJ, Ding L, Walter MJ, McLellan MD, Lamprecht T, Larson DE, et al. DNMT3A mutations in acute myeloid leukemia. N Engl J Med 2010; 363 (25): 2424-33.
14. Weissmann S, Alpermann T, Grossmann V, Kowarsch A, Nadarajah N, Eder C, et al. Landscape of TET2 mutations in acute myeloid leukemia. Leukemia 2012; 26 (5): 934-42.
15. Boissel N, Nibourel O, Renneville A, Gardin C, Reman O, Contentin N, et al. Prognostic impact of isocitrate dehydrogenase enzyme isoforms 1 and 2 mutations in acute myeloid leukemia: a study by the Acute Leukemia French Association group. J Clin Oncol 2010; 28: 3717-23.
16. Marcucci G, Maharry K, Wu YZ, Radmacher MD, Mrózek K, Margeson D, et al. IDH1 and IDH2 gene mutations identify novel molecular subsets within de novo cytogenetically normal acute myeloid leukemia: a Cancer and Leukemia Group B study. J Clin Oncol 2010; 28: 2348-55.
17. Bezerra MF, Lima AS, Piqué-Borràs MR, Silveira DR, Coelho-Silva JL, Pereira-Martins DA, et al. Co-occurrence of DNMT3A, NPM1, FLT3 mutations identifies a subset of acute myeloid leukemia with adverse prognosis. Blood 2020; 135 (11): 870-5.
18. Dunlap JB, Leonard J, Rosenberg M, Cook R, Press R, Fan G, et al. The combination of NPM1, DNMT3A, and IDH1/2 mutations leads to inferior overall survival in AML. Am J Hematol 2019; 94 (8): 913-20.
19. Bezerra MF, Lima AS, Piqué-Borràs MR, Silveira DR, Coelho-Silva JL, Pereira-Martins DA, et al. Co-occurrence of DNMT3A, NPM1, FLT3 mutations identifies a subset of acute myeloid leukemia with adverse prognosis. Blood 2020; 135 (11): 870-5.
20. Ribeiro AF, Pratcorona M, Erpelinck-Verschueren C, Rockova V, Sanders M, Abbas S, et al. Mutant DNMT3A: a marker of poor prognosis in acute myeloid leukemia. Blood 2012; 119 (24): 5824-31.
21. Shivarov V, Gueorguieva R, Stoimenov A, Tiu R. DNMT3A mutation is a poor prognosis biomarker in AML: results of a meta-analysis of 4500 AML patients. Leuk Res 2013; 37: 1445-50.
22. Ahn JS, Kim HJ, Kim YK, Lee SS, Jung SH, Yang DH, et al. DNMT3A R882 Mutation with FLT3-ITD positivity is an extremely poor prognostic factor in patients with normal-karyotype acute myeloid leukemia after allogeneic hematopoietic cell transplantation. Biol Blood Marrow Transplant 2016; 22 (1): 61-70.

https://doi.org/10.24245/rev_hematol.v23i1.7659

23. Wang R, Gao X, Yu L. The prognostic impact of tet oncogene family member 2 mutations in patients with acute myeloid leukemia: a systematic-review and meta-analysis. BMC Cancer 2019; 19 (1): 389.

24. Gaidzik VI, Paschka P, Späth D, Habdank M, Köhne CH, Germing U, et al. TET2 mutations in acute myeloid leukemia (AML): results from a comprehensive genetic and clinical analysis of the AML study group. J Clin Oncol 2012; 30 (12): 1350-7.

25. Issa GC, DiNardo CD. Acute myeloid leukemia with IDH1 and IDH2 mutations: 2021 treatment algorithm. Blood Cancer J 2021; 11 (6): 107.

26. Cher CY, Leung GM, Au CH, Chan TL, Ma ES, Sim JP, et al. Next-generation sequencing with a myeloid gene panel in core-binding factor AML showed KIT activation loop and TET2 mutations predictive of outcome. Blood Cancer J 2016; 6 (7): e442.

27. Zhang Y, Wei H, Wang M, Huai L, Mi Y, Zhang Y, et al. Some novel features of IDH1-mutated acute myeloid leukemia revealed in Chinese patients. Leuk Res 2011; 35 (10): 1301-6.

28. Li W, Cui L, Gao C, Liu S, Zhao X, Zhang R, et al. DNMT3A mutations in Chinese childhood acute myeloid leukemia. Medicine (Baltimore) 2017; 96 (31): e7620.

29. Yuan XQ, Chen P, Du YX, Zhu KW, Zhang DY, Yan H, et al. Influence of DNMT3A R882 mutations on AML prognosis determined by the allele ratio in Chinese patients. J Transl Med 2019; 17: 220.

30. Eisfeld A, Mrózek K, Kohlschmidt J, Nicolet D, Orwick S, Walker C J, et al, & Bloomfield CD. The mutational oncoprint of recurrent cytogenetic abnormalities in adult patients with de novo acute myeloid leukemia. Leukemia 2017; 31 (10): 2211-8.

31. Ribeiro AF, Pratcorona M, Erpelinck-Verschueren C, Rockova V, Sanders M, Abbas S, et al. Mutant DNMT3A: a marker of poor prognosis in acute myeloid leukemia. Blood 2012;119(24):5824-31.

32. Shivarov V, Gueorguieva R, Stoimenov A, Tiu R. DNMT3A mutation is a poor prognosis biomarker in AML: results of a meta-analysis of 4500 AML patients. Leuk Res 2013; 37: 1445-50.

Revisión narrativa
Rev Hematol Mex. 2022; 23 (1): 58-69.

Revista de Hematología

https://doi.org/10.24245/rev_hematol.v23i1.7207

Enfermedad mínima residual por citometría de flujo en pacientes con leucemia linfoblástica aguda

Minimal residual disease by flow cytometry in patients with acute lymphoblastic leukemia.

Estefania Cuta-Hernández,[1] Claudia Andrea Cruz-Baquero[2]

Resumen

La citometría de flujo es una técnica de amplia importancia en la investigación biomédica y diagnóstica, que permite el análisis multiparamétrico de poblaciones celulares. Se caracteriza por ser altamente sensible y rápida. Asimismo, entre las características evaluadas en la población celular de interés resaltan: el tamaño, granularidad, complejidad del citoplasma celular y receptores de superficie que permiten la caracterización y diferenciación fenotípica. En los últimos años, se han logrado avances notables en esta técnica, lo que ha permitido diferenciar poblaciones celulares de forma más específica y subclasificarlas mediante la conjugación de diversos anticuerpos monoclonales antígeno-específicos capaces de reconocer un set completo de receptores de membrana. A partir de dichos avances, esta técnica ha tomado especial importancia en el diagnóstico y seguimiento de enfermedades y anomalías hematológicas, como leucemias, síndromes mielodisplásicos, síndromes mieloproliferativos, entre otras. En razón de lo antes expuesto, la enfermedad mínima residual presente en la leucemia linfoblástica aguda es una población mínima leucémica que se detecta en un paciente después del tratamiento oncológico suministrado, donde se evalúa la eficacia del mismo, el riesgo de una recaída y el proceso de remisión completa por medio de varios avances bioinformáticos, como la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) y citometría de flujo. Esta revisión se focaliza en los avances de la implementación de citometría de flujo para la detección eficiente de la enfermedad mínima residual en pacientes diagnosticados con leucemia linfoblástica aguda.

PALABRAS CLAVE: Citometría de flujo; enfermedad mínima residual; anticuerpos monoclonales; leucemia linfoblástica aguda.

Abstract

Flow cytometry is a technique of great importance in biomedical and diagnostic research, which allows multiparametric analysis of cell populations. It is highly characterized by being sensitive and fast. Likewise, among the characteristics evaluated in the cell population of interest, the following stand out: size, granularity, complexity of the cell cytoplasm and surface receptors that allow phenotypic characterization and differentiation. In recent years, notable advances have been made in this technique, which has made it possible to differentiate cell populations more specifically and sub-classify them through the conjugation of various antigen-specific monoclonal antibodies capable of recognizing a complete set of membrane receptors. Based on these advances, this technique has taken on special importance in the diagnosis, and the monitoring of diseases and hematological abnormalities, such as leukemias, myelodysplastic syndromes, myeloproliferative syndromes, among others. Due to the above, the minimal residual disease present in acute lymphoid leukemia is a minimal leukemic population that is detected in a patient after the cancer treatment provided, where the efficacy of the treatment, the risk of relapse and the process of complete remission by means of various bioinformatic advances, such as polymerase chain reaction and flow cytometry. This review focuses on the advances in the implementation of flow cytometry for the efficient detection of minimal residual disease in patients diagnosed with acute lymphoblastic leukemia.

KEYWORDS: Flow cytometry; Minimal residual disease; Monoclonal antibodies; Acute lymphoid leukemia.

[1] Estudiante de la Facultad de Ciencias de la Salud. Programa de Bacteriología y Laboratorio clínico.
[2] Docente investigadora, Grupo de Investigación REMA. Departamento de Bacteriología.
Universidad Colegio Mayor de Cundinamarca, Bogotá, Colombia.

Recibido: diciembre 2021

Aceptado: febrero 2022

Correspondencia
Estefania Cuta Hernández
ecutah@unicolmayor.edu.co

Este artículo debe citarse como: Cuta-Hernández E, Cruz-Baquero CA. Enfermedad mínima residual por citometría de flujo en pacientes con leucemia linfoblástica aguda. Hematol Méx 2022; 23 (1): 58-69.

ANTECEDENTES

Cualquier tipo de cáncer que afecta a la médula ósea, como la leucemia y el linfoma, son un problema de salud mundial; la más representativa es la leucemia con una tasa de incidencia en Colombia de 3.6 a 5.2 por cada 100,000 habitantes según GLOBOCAN y Sivigila en 2020.[1] Se caracteriza por la anormalidad en el proceso de proliferación y diferenciación celular a nivel del linaje linfoide o mieloide y según la etapa en la que se encuentra: aguda o crónica.[2-5] De acuerdo con esto, puede clasificarse en leucemia linfoblástica aguda, leucemia mieloide aguda, leucemia linfocítica crónica y leucemia mieloide crónica.[6] Sin embargo, la leucemia linfoblástica aguda tiene especial relevancia clínica y diagnóstica por ser una de las neoplasias malignas con un reporte en el Boletín Epidemiológico Semanal del Instituto Nacional de Salud del 75% en población pediátrica[2] y un 20% en población adulta,[7] con recaída entre el 40 y el 55% de los pacientes en proceso de remisión.[2,3]

Por consiguiente, la leucemia linfoblástica aguda es una enfermedad heterogénea de células neoplásicas del sistema hematopoyético[2,7] con ciertas propiedades celulares que permiten su diferenciación y clasificación, como tamaño, granularidad, receptores de superficie y complejidad del citoplasma celular, entre otros. Estas características favorecen su detección por métodos altamente específicos, sensibles, reproducibles y aplicabilidad, como la citometría de flujo (inmunofenotipos), inmunohistología, hibridación fluorescente *in situ* (FISH), citogenética (expresión aberrante de FLT3, NRAS/KRAS, DNMT3A, IDH1, IDH2 y NOTCH1) y reacción en cadena de la polimerasa (PCR),[8-14] los cuales se implementan en el diagnóstico y seguimiento terapéutico de la leucemia aguda con 893 casos reportados en 2020.[1] A pesar de los bajos números de casos reportados, la importancia en Salud Pública emerge del aumento de cifras con respecto a recaídas en el proceso de remisión completa, originando el término enfermedad mínima residual a la aparición de células blásticas por debajo del 5% en médula ósea,[8] difíciles de detectar por medio de un frotis de sangre periférica y médula ósea, dando la posibilidad de considerar nuevos métodos para su detección temprana.

Por ello, se realizó una recopilación de información fiable con el fin de profundizar sobre el papel de los inmunofenotipos detectables por el método de citometría de flujo, teniendo en cuenta los diferentes parámetros de calidad. como el factor de impacto (IF > 3) y el cuartil (Q1, Q2, Q3 o Q4); es posible calcular los anteriores con la página Bioxbio y SCImago, respectivamente, se seleccionó la bibliografía durante el periodo de enero de 2011 a septiembre de 2021, utilizando las palabras clave: enfermedad mínima residual y leucemia linfoblástica aguda o solo enfermedad mínima residual o citometría de flujo para detección de enfermedad mínima residual/métodos de diagnóstico de enfermedad mínima residual. Se seleccionaron 60 referencias bibliográficas para su análisis y se gestionaron en formato PDF utilizando Mendeley, como programa de gestión de referencias.

GENERALIDADES

El término enfermedad mínima residual (MRD, por sus siglas en inglés) surgió en el decenio de 1980, donde se usó por primera vez para su detección la microscopia de inmunofluorescencia para el monitoreo de disminución y recrecimiento de células malignas en pacientes diagnosticados con leucemia linfoblástica aguda; debido a este reconocimiento de células emergentes, se estableció dicho término, haciendo referencia a la existencia de blastos leucémicos menores al 5% de forma residual no detectables por técnicas rutinarias en médula ósea, pero con una recuperación completa en

sangre periférica.[9,15,16] El progreso en el uso de nuevas técnicas, como la citometría de flujo, hace posible la identificación de esta población aberrante con sensibilidad de 10^{-3} a 10^{-5} y aplicabilidad de más del 90% tanto en el linaje B (LLA-B) y linaje T (LLA-T), ayudando a establecer la etapa de diferenciación/madurez celular, dando lugar a la clasificación o estratificación de riesgo de recaída como bajo (0%), normal (47%) y alto (94%), donde la persistencia de más de 10^{-4} de linfoblastos neoplásicos hace referencia a enfermedad mínima residual positiva.[9,16-19]

El método de citometría de flujo es fundamental en la determinación de la presencia o ausencia de una célula neoplásica que da como resultado una enfermedad mínima residual positiva o negativa, por medio de características ópticas y de fluorescencia usando tres tipos de sistemas, como el sistema de fluidos (transporte de las células a través de una solución salina tamponada con fosfato), sistema óptico (uso de la dispersión de luz de forma directa o lateral para medir tamaño y granularidad) y sistema electrónico (procesamiento y detección de señales)[18,20,21] proporcionando sensibilidad y especificidad en el análisis celular a través de la recolección de estas señales y, de esta manera, transformarlas en información hematológica importante para predecir una recaída, logrando intensificar el tratamiento si el paciente así lo requiere. Por tanto, la introducción de este método propició el uso de diferentes principios inmunológicos, biológicos y físicos, aumentando la innovación por medio del uso de paneles de anticuerpos monoclonales y fluorocromos como marcadores inmunológicos esenciales en la identificación precisa de poblaciones de células hematopoyéticas cancerígenas,[18-22] estableciendo la aparición de la inmunofenotipificación moderna, capaz de detectar multiparámetros en una sola célula. Con respecto a estos avances, la citometría de flujo es un paso decisivo en el diagnóstico de la enfermedad mínima residual en leucemia linfoblástica aguda.[18]

Por esto, la mayoría de los anticuerpos que son utilizados en citometría de flujo, dirigidos contra antígenos específicos expresados en la superficie celular, proteínas de membrana o intracitoplasmática y analizados a la par con controles positivos o negativos, como en el caso de los marcadores de células T (CD3, CD4 o CD8).[22,23,24] Debido a que la leucemia linfoblástica aguda exhibe típicamente unos inmunofenotipos precursores, éstos permiten la clasificación de dos subtipos LLA-T y LLA-B,[25] de esta forma, enfocar la detección de la enfermedad mínima residual por CMF en un análisis de una célula leucémica por 10^5 leucocitos[26,27] donde la expresión de antígenos CD10, CD3, CD7, CD19, CD20, CD34, CD38, CD45, cCD3+ y TdT en células leucémicas puede predecir la aparición de la enfermedad mínima residual,[24,27,28,29] esto difiere según el factor de riesgo, como la edad avanzada, el recuento de leucocitos, alteraciones genéticas y la respuesta a la quimioterapia, lo cual aumenta la probabilidad de recaída en los dos años posteriores al diagnóstico, con tasa de supervivencia inferior al 25%.[9,10,25,30] De acuerdo con esto, el diseño de un panel de anticuerpos monoclonales es fundamental para la identificación de blastos y sus características fenotípicas relevantes, que dan resultados significativos en la detección de la enfermedad mínima residual. Estos paneles se seleccionan en función a la historia clínica de cada paciente y la morfología presentada en un frotis de médula ósea,[21] con el fin de encontrar una línea fenotípica acertada; sin embargo, hay panales, como el CD34, CD45 y TdT, que siempre deben utilizarse, ya que resaltan la existencia de una población de blastos en la muestra estudiada.[24]

MUESTRAS ÓPTIMAS

La médula ósea es la muestra más utilizada a lo largo del tiempo para el diagnóstico, clasificación y detección de la enfermedad mínima residual en

https://doi.org/10.24245/rev_hematol.v23i1.7207

la leucemia linfoblástica aguda);[10,16,17,25,26,27,31,32] sin embargo, se realizaron estudios usando sangre periférica, lo que demostró que los niveles de enfermedad mínima residual en sangre en pacientes diagnosticados con LLA-T eran compatibles o 1 log más bajo que en médula ósea y en pacientes con LLA-B se detectaron en sangre 1 a 3 log más bajos que en médula ósea.[16,17,31-34] En consecuencia, la más conveniente para vigilar la enfermedad mínima residual independientemente del origen T o B es la muestra de médula ósea, aspirado medular o ambos, se recomienda recolectar un volumen de 2 a 5 mL para examinar > 5 x 10^6 células por citometría de flujo y obtener un rango de sensibilidad 10^{-4} células blásticas aberrantes.[16,35] La muestra de médula ósea debe obtenerse de pacientes con proceso de remisión o en el momento de remisión completa (aproximadamente el día 21 del primer ciclo) y durante el curso de la terapia de consolidación y mantenimiento,[36] ésta debe recolectarse en un tubo lila con EDTA (etilendiaminotetraacético) que funciona como quelante de calcio y de esta manera actúa como anticoagulante[21,32,35,37] que debe conservarse a temperatura ambiente; de acuerdo con el protocolo, estas muestras deben incubarse con anticuerpos con alícuotas de médula ósea seguido de lisis de hematíes (glóbulos rojos) con una solución de cloruro de amonio, lavado con suero fisiológico o solución salina tamponada con fosfato (PBS) para después incubar con los respectivos fluorocromos.[35-41]

ANÁLISIS DE CITOMETRÍA DE FLUJO MULTIPARAMÉTRICO

El estudio de cada muestra debe analizarse mediante una combinación de anticuerpos y colores que detecten la viabilidad y presencia de células normales o anormales;[39] debido a esto los ensayos de ERM requieren una relación señal-ruido alta para permitir la separación completa de las poblaciones anormales de baja frecuencia de las células normales de inmunofenotipo similar.[41]

Por esto, se inicia con la exclusión de células muertas y desechos celulares por medio de puntos de dispersión frontal de luz (FSC)/dispersión lateral (SSC), para así disponer de poblaciones de blastos y células maduras en la médula ósea (**Figura 1**), con lo cual se seleccionan los blastos como población de estudio.

En este punto, la población de blastos encontrada en los gates seleccionados (regiones) pasa a la caracterización inmunofenotípica de acuerdo con la presencia de antígenos celulares y la excitación de los fluorocromos utilizados, como FITC (isotiocianato de fluoresceína), PE (ficoeritrina), APC (aloficocianina), entre otros.[40] De esta manera, continuar con la detección de blastos leucémicos; debe compararse la expresión del marcador del CD45 con la complejidad o granulosidad celular (SSC) para diferenciar entre las células blásticas inmaduras y maduras que se encuentran en la médula ósea.[24,28,39,40] **Figura 2**

Otros marcadores útiles para identificar poblaciones de linfoblastos son CD34, CD10, CD20 y CD79a que se expresan en gran parte en LLA-B y en una minoría de casos de LLA-T,

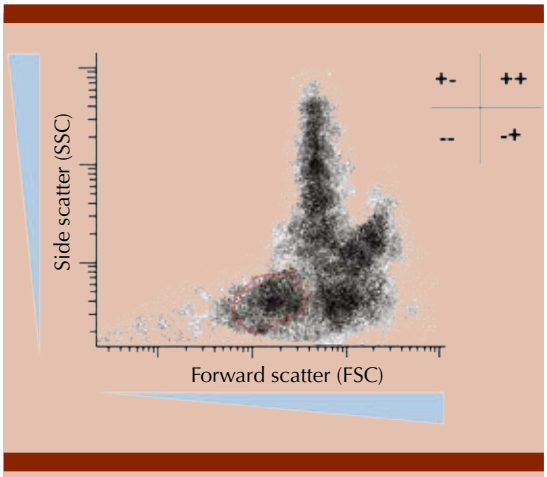

Figura 1. Distribución de blastos en muestra de médula ósea por citometría de flujo con el uso de FSC/SSC. Fuente: elaboración propia.

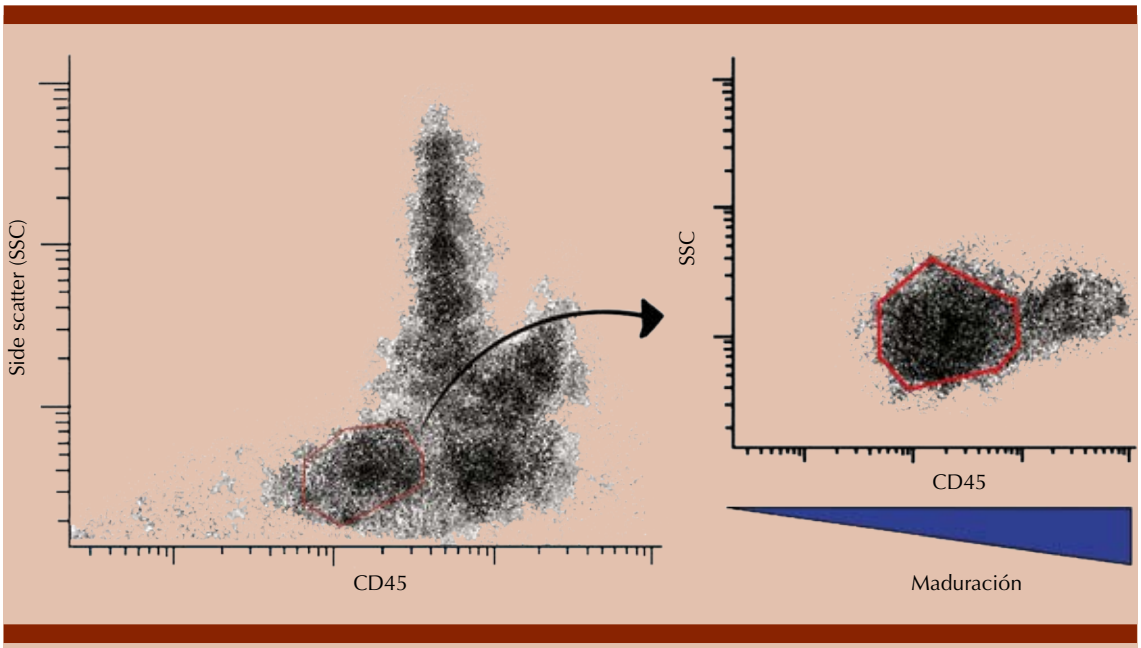

Figura 2. Expresión de CD45/SSC en población seleccionada de blastos presentes en médula ósea, donde la población inmadura está en mayor cantidad.
Fuente: elaboración propia.

respectivamente.[24,42-45] El marcador CD4 puede usarse en casos con expresión débil o negativa de la expresión de TdT,[42] debido a que el TdT y CD19 se encuentran positivos en al menos el 95% de los casos de leucemia linfoblástica B y en menor proporción de leucemia linfoblástica T.[24,44,45] Estos inmunofenotipos característicos son esenciales en la detección de LLA-B (**Cuadro 1**), por ende, son primordiales en la identificación de poblaciones mínimas de enfermedad mínima residual, ya que tienen una relación de expresión aumentada frente a la mayor parte de los precursores de células B normales inmaduras. **Figura 3**

En cuanto a la determinación de enfermedad mínima residual en pacientes con LLA-T, se caracterizan por una expresión anormal de CD3 (ausente en la superficie, presente en el citoplasma), CD5 (presente o disminuido), CD7 (aumentado) y CD48 (ausente) en relación con las células T maduras (**Cuadro 1**).[24,39,43,44] Sin embargo, la existencia de inmunofenotipos específicos para su detección no se ha establecido debido al aumento de heterogeneidad de los marcadores, provocando un obstáculo en su detección. **Figura 4**

Este enfoque de reconocimiento de marcadores inmunológicos (**Cuadro 1**) en leucemia linfoblástica aguda proporciona facilidad para el desarrollo de estandarización en el método de citometría de flujo que beneficie el diagnóstico y la detección de enfermedad mínima residual. De esta forma, se destacan combinaciones de anticuerpos, como TdT/CD10/CD34/CD19, CD7/CD3/CD5/CD45 y CD38/CD10/CD3/CD19[45,46] que son altamente efectivos en casos evaluados para remisión.

https://doi.org/10.24245/rev_hematol.v23i1.7207

Cuadro 1. Principales marcadores inmunológicos presentes en la leucemia linfoblástica aguda

Tipo de leucemia linfoblástica aguda	Marcadores inmunológicos	Referencias bibliográficas
LLA-B	CD20+ CD10+ CD19+ CD79a+ CD45± CD34+ CD58+ CD22+ CD20+ HLA-DR+ TdT+	16, 23, 24, 33, 35, 36, 39, 40, 41-46, 48, 53, 55
LLA-T	CD45+ CD5+ CD7+ CD19+ CD34+ CD99+ CD3- cCD3+ HLA-DR TdT±	23, 24, 33, 39, 40, 43-46, 55, 60, 61

Fuente: elaboración propia.

IMPORTANCIA CLÍNICA DE LA ENFERMEDAD MÍNIMA RESIDUAL

La detección de enfermedad mínima residual es un fuerte factor pronóstico que identifica y estratifica a los pacientes con alto, mediano o bajo riesgo de fracaso y efectos del tratamiento y, de esta forma, dirigir una terapia adecuada.[43,47,48] Como un indicador temprano de respuesta útil en conjunto con las medidas de respuesta tradicionales para la monitorización durante y después de la terapia en pacientes con enfermedad mínima residual positiva que son asociados a un mal pronóstico.[47]

Desde una perspectiva clínica, es necesario reconocer el nivel de sensibilidad que puede detectarse por citometría de flujo para la estratificación del riesgo y mantener una relación entre el protocolo terapéutico con la tasa de respuesta y de esta forma proporcionar una atención eficiente para evitar recaídas.[16,36,49] La sensibilidad para la estratificación del riesgo (**Cuadro 2**) tiene diferentes niveles (10^{-2}, 10^{-3}, 10^{-4}, 10^{-5}), que se correlacionan con un tasa de recaída, incluso un nivel bajo de ERM se asoció con un resultado desfavorable, esto puede manifestarse con la existencia de más del 5% de linfoblastos por morfología o evidencia de enfermedad extramedular.[50,51,52]

Asimismo, se estratifica a los pacientes con riesgo normal con enfermedad mínima residual $\leq 10^{-2}$ (< 0.1%) en el día 15 del tratamiento suministrado; cualquier paciente que tenga más del 10% de blastos leucémicos detectados por citometría de flujo en el día 15 de tratamiento se incluye en el grupo de alto riesgo de recaída, de igual forma, los pacientes con enfermedad mínima residual $\geq 10^{-3}$ (0.1%) en el día 33 y su detección continúa en el día 78 se clasifican en el grupo de alto riesgo y serán

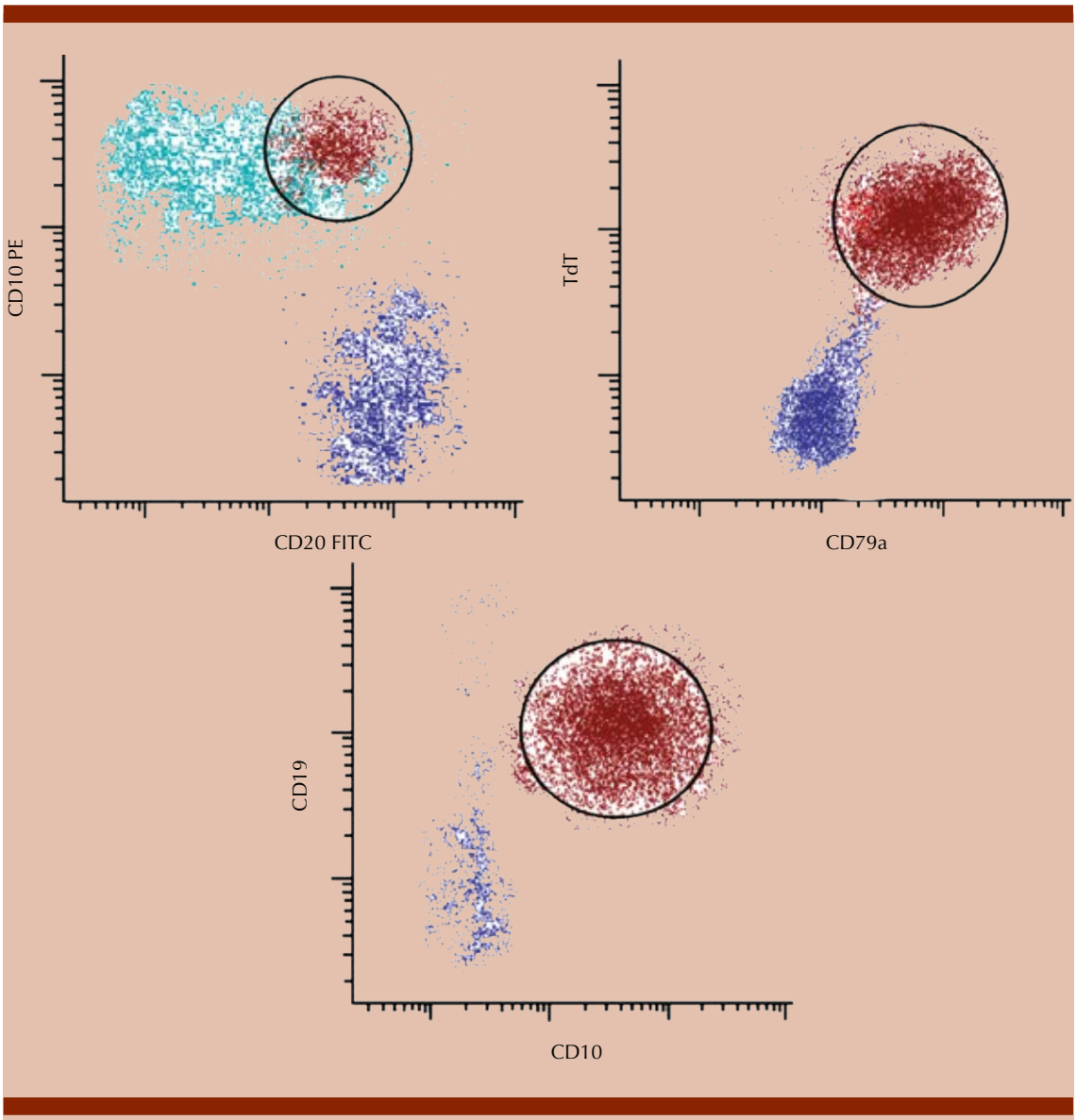

Figura 3. Expresión de inmunofenotipos clave en la detección de enfermedad mínima residual de linfoblastos leucémicos de linaje B.
Fuente: elaboración propia.

vigilados después de cada modificación en el tratamiento.[43,49,50-54,56]

Los pacientes con mayor riesgo de recaída deben recibir una terapia adaptada a este riesgo, los anticuerpos de doble especificidad, como blinatumomab, provocan la activación directa de los linfocitos T biespecíficos contra los blastos leucémicos que poseen CD19 y linfocitos CD3, los CAR-Ts implican un mecanismo similar, en

https://doi.org/10.24245/rev_hematol.v23i1.7207

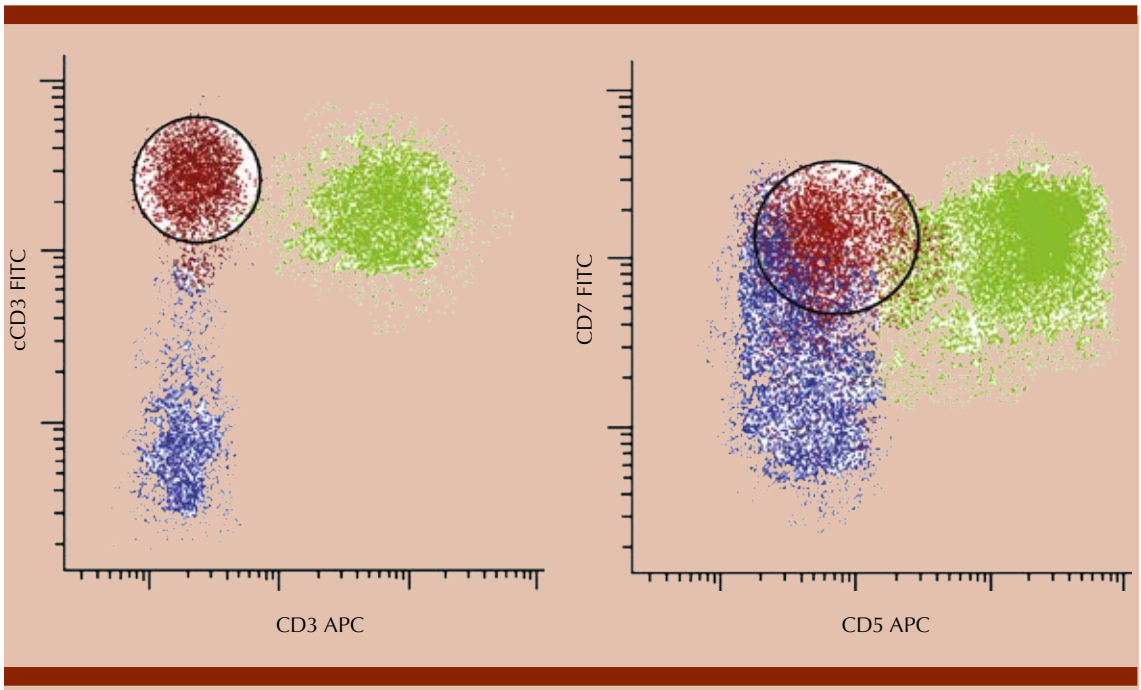

Figura 4. Expresión de los principales inmunofenotipos para la detección de enfermedad mínima residual de linfoblastos leucémicos de linaje T.
Fuente: elaboración propia.

Cuadro 2. Estratificación del riesgo de enfermedad mínima residual por citometría de flujo

Sensibilidad de detección celular hematológica	Niveles de riesgo	Referencias bibliográficas
$\geq 10^{-1}$ o $\geq 10^{-2}$	Riesgo alto	43, 48, 49, 52-55, 57, 61
≥ 10-3	Riesgo normal	
$\geq 10^{-4}$ y $\geq 10^{-5}$	Riesgo bajo	

Fuente: elaboración propia.

el que las propias células T de un paciente están programadas genéticamente para reconocer las células leucémicas, lo que induce una respuesta inmunitaria antileucémica.[9,49,51,55,56,57,60] También el conjugado anticuerpo anti-CD22-fármaco inotuzumab ozogamicina que se une a las células leucémicas se internaliza y libera una citotoxina que destruye la célula leucémica (**Figura 5**).[49,51,55,56,59] Por el contrario, los pacientes con menor riesgo de recaída pueden beneficiarse de la reducción del tratamiento, lo que potencialmente ahorra tratamientos innecesarios y toxicidades relacionadas.[9,49,57-60]

Después de proporcionar el tratamiento adecuado, debe lograrse una remisión completa que requiere la presencia de hematopoyesis de las tres líneas celulares con menos del 5% de blastos en la muestra de médula ósea y recuperación celular en el hemograma periférico con ausencia

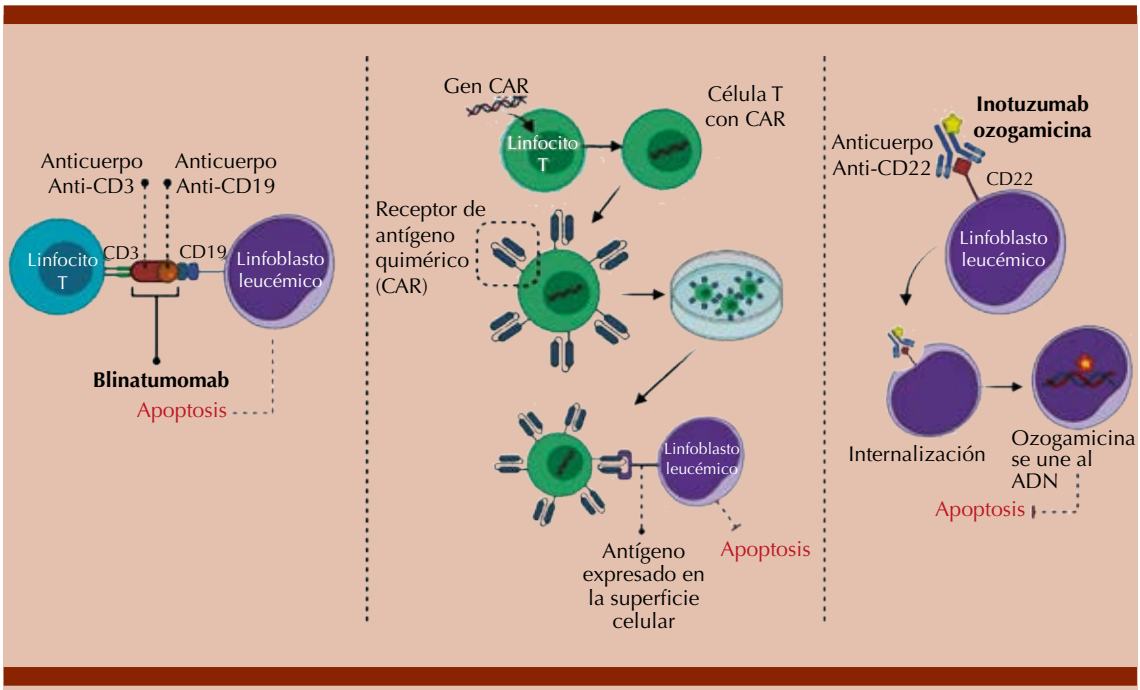

Figura 5. Mecanismos de terapias prescritas en pacientes diagnosticados con leucemia linfoblástica aguda. Fuente: elaboración propia.

de blastos circulantes tanto en pacientes pediátricos como adultos, lo que origina una tasa de supervivencia alta.[36,51,55]

CONCLUSIONES

Los principales obstáculos para la detección de enfermedad mínima residual son su complejidad, alto costo y la necesidad de experiencia técnica, que disminuye con la utilización de citometría de flujo; ésta se basa en la identificación de características inmunofenotípicas de la leucemia de fácil interpretación para lograr un análisis exhaustivo de células individuales y otorgar la capacidad de reconocer pequeñas subpoblaciones normales y neoplásicas.

A medida que aumenta la sensibilidad y especificidad en la detección de enfermedad mínima residual, se ha favorecido la estratificación de riesgo y pronóstico de recaída durante y después del tratamiento oncológico, esto es de suma importancia clínica, especialmente en pacientes positivos y población adulta con tasa de supervivencia baja, debido a que pueden reorientarse rápidamente hacia un tratamiento adecuado y lograr la remisión completa.

REFERENCIAS

1. Instituto Nacional de Salud. Comportamiento epidemiológico de cáncer en menores de 18 años, periodo 2015 a 2020. Colombia. Boletín Epidemiológico Semanal 2021. Disponible en: https://www.ins.gov.co/buscador-eventos/BoletinEpidemiologico/2021_Boletin_epidemiologico_semana_5.pdf
2. Villalba CP, Martínez PA, Acero H. Caracterización clínico-epidemiológica de los pacientes pediátricos con leucemias agudas en la Clínica Universitaria Colombia. Serie de casos 2011-2014. Pediatría (Santiago) 2016; 49 (1): 17-22.
3. Gacha-Garay MJ, Akle V, Enciso L, Garavito-Aguilar ZV. La leucemia linfoblástica aguda y modelos animales alternativos para su estudio en Colombia. Rev Colomb

https://doi.org/10.24245/rev_hematol.v23i1.7207

Cancerol 2017; 21 (4): 212-224. https://doi.org/10.1016/j.rccan.2016.10.001.

4. Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, Thiele J, Borowitz MJ, Le Beau MM, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. Blood 2016; 127 (20): 2391-405. doi: 10.1182/blood-2016-03-643544.

5. Grimwade LF, Fuller KA, Erber WN. Applications of imaging flow cytometry in the diagnostic assessment of acute leukaemia. Methods 2017; 112: 39-45. http://dx.doi.org/10.1016/j.ymeth.2016.06.023.

6. Berry DA, Zhou S, Higley H, Mukundan L, Fu S, Reaman GH, et al. 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.

7. Moorman AV. New and emerging prognostic and predictive genetic biomarkers in B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia. Haematologica 2016; 101 (4): 407-16. doi: 10.3324/haematol.2015.141101.

8. Sabath DE. Minimal residual disease. Leuk Lymph 2018; 1 (35).

9. Terwilliger T, Abdul-Hay M. Acute lymphoblastic leukemia: a comprehensive review and 2017 update. Blood Cancer J 2017; 7 (6): e577. doi: 10.1038/bcj.2017.53.

10. Tan SH, Bertulfo FC, Sanda T. Leukemia-initiating cells in T-cell acute lymphoblastic leukemia. Front Oncol 2017; 7: 218. doi: 10.3389/fonc.2017.00218.

11. Fattizzo B, Rosa J, Giannotta JA, Baldini L, Fracchiolla NS. The physiopathology of T-cell acute lymphoblastic leukemia: Focus on molecular aspects. Front Oncol 2020; 10: 273. doi: 10.3389/fonc.2020.00273.

12. Genescà E, Morgades M, Montesinos P, Barba P, Gil C, Guàrdia R, et al. Unique clinico-biological, genetic and prognostic features of adult early T-cell precursor acute lymphoblastic leukemia. Haematologica 2020; 105 (6): e294-7. doi: 10.3324/haematol.2019.225078.

13. 13.Heikamp EB, Pui C-H. Next-generation evaluation and treatment of pediatric acute lymphoblastic leukemia. J Pediatr 2018; 203: 14-24.e2. doi: 10.1016/j.jpeds.2018.07.039.

14. Sentís I, Gonzalez S, Genescà E, García-Hernández V, Muiños F, Gonzalez C, et al. The evolution of relapse of adult T cell acute lymphoblastic leukemia. Genome Biol 2020; 21 (1): 1-24. https://doi.org/10.1186/s13059-020-02192-z.

15. Iacobucci I, Mullighan CG. Genetic basis of acute lymphoblastic leukemia. J Clin Oncol 2017; 35 (9): 975-83. https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2016.70.7836.

16. Van Dongen JJM, 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): 3996-4009. doi: 10.1182/blood-2015-03-580027.

17. Wu J, Jia S, Wang C, Zhang W, Liu S, Zeng X, et al. Minimal residual disease detection and evolved IGH clones analysis in acute B lymphoblastic leukemia using IGH deep sequencing. Front Immunol 2016; 7: 403. doi: 10.3389/fimmu.2016.00403.

18. Del Príncipe MI, De Bellis E, Gurnari C, Buzzati E, Savi A, Consalvo MAI, et al. Applications and efficiency of flow cytometry for leukemia diagnostics. Expert Rev Mol Diagn 2019; 19 (12): 1089-97. https://doi.org/10.1080/14737159.2019.1691918.

19. Azad A, Rajwa B, Pothen A. Immunophenotype discovery, hierarchical organization, and template-based classification of flow cytometry samples. Front Oncol 2016; 6: 1-20. https://doi.org/10.3389/fonc.2016.00188.

20. Adan A, Alizada G, Kiraz Y, Baran Y, Nalbant A. Flow cytometry: basic principles and applications. Crit Rev Biotechnol 2017; 37 (2): 163-76. doi: 10.3109/07388551.2015.1128876.

21. Tembhare P, Badrinath Y, Ghogale S, Patkar N, Dhole N, Dalavi P, et al. A novel and easy FxCycleTM violet based flow cytometric method for simultaneous assessment of DNA ploidy and six-color immunophenotyping. Cytom Part A 2016; 89 (3): 281-91. doi: 10.1002/cyto.a.22803.

22. Kalina T, Lundsten K, Engel P. Relevance of antibody validation for flow cytometry. Cytom Part A 2020; 97 (2): 126-36. doi: 10.1002/cyto.a.23895.

23. Belver L, Ferrando A. The genetics and mechanisms of T cell acute lymphoblastic leukaemia. Nat Rev Cancer 2016; 16 (8): 494-507. doi: 10.1038/nrc.2016.63.

24. DiGiuseppe JA, Wood BL. Applications of flow cytometric immunophenotyping in the diagnosis and posttreatment monitoring of B and T lymphoblastic leukemia/lymphoma. Cytom Part B Clin Cytom 2019; 96 (4): 256-65. doi: 10.1002/cyto.b.21833.

25. Dong M, Zhang X, Yang Z, Wu S, Ma M, Li Z, et al. Patients over 40 years old with precursor T-cell lymphoblastic lymphoma have different prognostic factors comparing to the youngers. Sci Rep 2018; 8 (1): 1-7. doi: 10.1038/s41598-018-19565-x.

26. Sun J, Wang L, Liu Q, Tárnok A, Su X. Deep learning-based light scattering microfluidic cytometry for label-free acute lymphocytic leukemia classification. Biomed Opt Express 2020; 11 (11): 6674. https://doi.org/10.1364/BOE.405557.

27. Loghavi S, Kutok JL, Jorgensen JL. B-acute lymphoblastic leukemia/lymphoblastic lymphoma. Am J Clin Pathol 2015; 144 (3): 393-410. https://doi.org/10.1309/AJCPAN7BH5D-NYWZB.

28. Noronha EP, Codeço Marques LV, Andrade FG, Santos Thuler LC, Terra-Granado E, Pombo-De-Oliveira MS. The profile of immunophenotype and genotype aberrations in subsets of pediatric T-cell acute lymphoblastic leukemia. Front Oncol 2019; 9: 1-10. doi: 10.3389/fonc.2019.00316.

29. Rocha JMC, Xavier SG, Souza ME de L, Murao M, de Oliveira BM. Comparison between flow cytometry and standard PCR in the evaluation of MRD in children with acute lymphoblastic leukemia treated with the GBTLI LLA–2009 protocol. Pediatr Hematol Oncol 2019; 36 (5): 287-301. doi: 10.1080/08880018.2019.1636168.

30. Rytting ME, Jabbour EJ, O'Brien SM, Kantarjian HM. Acute lymphoblastic leukemia in adolescents and young adults. Cancer 2017; 123 (13): 2398-403. doi: 10.1089/jayao.2021.0033.

31. Ministerio de salud y Protección Social. Guía de práctica clínica para la detección, tratamiento y seguimiento de leucemias linfoblásticas y mieloide en población mayor de 18 años. Circulation 2017; 126: 37.

32. Wu J, Jia S, Wang C, Zhang W, Liu S, Zeng X, et al. Minimal residual disease detection and evolved IGH clones analysis in acute B lymphoblastic leukemia using IGH deep sequencing. Front Immunol 2016; 7: 403. doi: 10.3389/fimmu.2016.00403.

33. Keegan A, Charest K, Schmidt R, Briggs D, Deangelo DJ, Li B, et al. Flow cytometric minimal residual disease assessment of peripheral blood in acute lymphoblastic leukaemia patients has potential for early detection of relapsed extramedullary disease. J Clin Pathol 2018; 1-6. doi: 10.1136/jclinpath-2017-204828.

34. Fossat C, Roussel M, Arnoux I, Asnafi V, Brouzes C, Garnache-Ottou F, et al. Methodological aspects of minimal residual disease assessment by flow cytometry in acute lymphoblastic leukemia: A french multicenter study. Cytom Part B - Clin Cytom 2015; 88 (1): 21-9. doi: 10.1002/cyto.b.21195.

35. Thulasi Raman R, Anurekha M, Lakshman V, Balasubramaniam R, Ramya U, Revathi R. Immunophenotypic modulation in pediatric B lymphoblastic leukemia and its implications in MRD detection. Leuk Lymphoma 2020; 61 (8): 1974-80. https://doi.org/10.1080/10428194.2020.1742902.

36. Ravandi F, Jorgensen JL, O'Brien SM, Jabbour E, Thomas DA, Borthakur G, et al. Minimal residual disease assessed by multi-parameter flow cytometry is highly prognostic in adult patients with acute lymphoblastic leukaemia. Br J Haematol 2016; 172 (3): 392-400. doi: 10.1111/bjh.13834.

37. Li HF, Meng WT, Jia YQ, Jiang NG, Zeng TT, Jin YM, et al. Development-associated immunophenotypes reveal the heterogeneous and individualized early responses of adult B-acute lymphoblastic leukemia. Med (United States) 2016; 95 (34). doi: 10.1097/MD.0000000000004128.

38. Li SQ, Fan QZ, Xu LP, Wang Y, Zhang XH, Chen H, et al. Different effects of pre-transplantation measurable residual disease on outcomes according to transplant modality in patients with Philadelphia chromosome positive ALL. Front Oncol 2020; 10 1-13. doi: 10.3389/fonc.2020.00320.

39. Keeney M, Hedley BD, Chin-Yee IH. Flow cytometry—Recognizing unusual populations in leukemia and lymphoma diagnosis. Int J Lab Hematol 2017; 39: 86-92. https://doi.org/10.1111/ijlh.12666.

40. Marsán-Suárez V, Macías-Abraham C, Díaz-Domínguez G, Morales-Garrido Y, Lam-Díaz RM, Machín-García S, González-Otero A, et al. Expresión del antígeno CD45 en la Leucemia Linfoide aguda pediátrica. Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter 2017; 33 (2).

41. Wood BL. Principles of minimal residual disease detection for hematopoietic neoplasms by flow cytometry. Cytometry B Clin Cytom 2016; 90 (1): 47-53. doi: 10.1002/cyto.b.21239.

42. Chatterjee T, Mallhi RS, Venkatesan S. Minimal residual disease detection using flow cytometry: Applications in acute leukemia. Med J Armed Forces India 2016; 72 (2): 152-6. doi: 10.1016/j.mjafi.2016.02.002.

43. Chen X, Wood BL. Monitoring minimal residual disease in acute leukemia: Technical challenges and interpretive complexities. Blood Rev 2017; 31 (2): 63-75. doi: 10.1016/j.blre.2016.09.006.

44. Wenzinger C, Williams E, Gru AA. Updates in the pathology of precursor lymphoid neoplasms in the Revised Fourth Edition of the WHO Classification of Tumors of Hematopoietic and Lymphoid Tissues. Curr Hematol Malig Rep 2018; 13 (4): 275-88. doi: 10.1007/s11899-018-0456-8.

45. Xia M, Zhang H, Lu Z, Gao Y, Liao X, Li H. Key markers of minimal residual disease in childhood acute lymphoblastic leukemia. J Pediatr Hematol Oncol 2016; 38 (6): 418-22. doi: 10.1097/MPH.0000000000000624.

46. Popov A, Henze G, Verzhbitskaya T, Roumiantseva J, Lagoyko S, Khlebnikova O, et al. Absolute count of leukemic blasts in cerebrospinal fluid as detected by flow cytometry is a relevant prognostic factor in children with acute lymphoblastic leukemia. J Cancer Res Clin Oncol 2019; 145 (5): 1331-9. doi: 10.1007/s00432-019-02886-3.

47. McShane LM, Smith MA. Prospects for minimal residual disease as a surrogate endpoint in pediatric acute lymphoblastic leukemia clinical trials. JNCI Cancer Spectrum 2018; 2 (4): pky070. https://doi.org/10.1093/jncics/pky070

48. Karawajew L, Dworzak M, Ratei R, Rhein P, Gaipa G, Buldini B, et al. Minimal residual disease analysis by eight-color flow cytometry in relapsed childhood acute lymphoblastic leukemia. Haematologica 2015; 100 (7): 935-44. doi: 10.3324/haematol.2014.116707.

49. Bruggemann M, Kotrova M. Minimal residual disease in adult ALL: Technical aspects and implications for correct clinical interpretation. Blood Adv 2017; 1 (25): 2456-66. doi: 10.1182/asheducation-2017.1.13.

50. Walter RB, Gooley TA, Wood BL, Milano F, Fang M, Sorror ML, et al. Impact of pretransplantation minimal residual disease, as detected by multiparametric flow cytometry, on outcome of myeloablative hematopoietic cell transplantation for acute myeloid leukemia. J Clin Oncol 2011; 29 (9): 1190-7. doi: 10.1200/JCO.2010.31.8121.

51. Gökbuget N. How should we treat a patient with relapsed Ph-negative B-ALL and what novel approaches are being investigated? Best Pract Res Clin Haematol 2017; 30 (3): 261-74. doi: 10.1016/j.beha.2017.07.010.

52. Tembhare PR, Narula G, Khanka T, Ghogale S, Chatterjee G, Patkar NV, et al. Post-induction measurable residual disease using multicolor flow cytometry is strongly predictive of inferior clinical outcome in the real-life management of childhood T-cell acute lymphoblastic leukemia: A study

of 256 patients. Front Oncol 2020; 10: 577. doi: 10.3389/fonc.2020.00577.

53. Schrappe M. Detection and management of minimal residual disease in acute lymphoblastic leukemia. Hematol (United States) 2014; 2014 (1): 244-9. https://doi.org/10.1182/asheducation-2014.1.244.

54. Kruse A, Abdel-Azim N, Kim HN, Ruan Y, Phan V, Ogana H, et al. Minimal residual disease detection in acute lymphoblastic leukemia. Int J Mol Sci 2020; 21 (3). doi: 10.3390/ijms21031054.

55. Abou Dalle I, Jabbour E, Short NJ. Evaluation and management of measurable residual disease in acute lymphoblastic leukemia. Ther Adv Hematol 2020; 11: 204062072091002. doi: 10.1177/2040620720910023.

56. Hoelzer D, Bassan R, Dombret H, Fielding A, Ribera JM, Buske C, et al. Acute lymphoblastic leukaemia in adult patients: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2016; 27: v69-82. https://doi.org/10.1093/annonc/mdw025.

57. Pui C-H, Pei D, Raimondi SC, Coustan-Smith E, Jeha S, Cheng C, et al. Clinical impact of minimal residual disease in children with different subtypes of acute lymphoblastic leukemia treated with Response-Adapted therapy. Leukemia 2017; 31 (2): 333-9. doi: 10.1038/leu.2016.234.

58. Campana D, Pui C. Evidence-based focused review minimal residual disease – guided therapy in childhood acute lymphoblastic leukemia case presentations. Blood 2017; 129 (14): 1913-9. doi: 10.1182/blood-2016-12-725804.

59. Jabbour E, O'Brien S, Konopleva M, Kantarjian H. New insights into the pathophysiology and therapy of adult acute lymphoblastic leukemia. Cancer 2015; 121 (15): 2517-28. doi: 10.1002/cncr.29383.

60. Raetz EA, Teachey DT. T-cell acute lymphoblastic leukemia. Hematology 2016; 2016 (1): 580-8. doi: 10.1182/asheducation-2016.1.580.

Revisión narrativa
Rev Hematol Mex. 2022; 23 (1): 70-78.

Revista de Hematología

https://doi.org/10.24245/rev_hematol.v23i1.7673

Isatuximab: mecanismo de acción y evidencia clínica

Isatuximab: Action mechanism and clinical evidence.

Marco Alejandro Jiménez-Ochoa,[1] Diego Alberto Lozano-Jaramillo[2]

Resumen

Isatuximab es un anticuerpo monoclonal IgG1 que se une a la glicoproteína CD38 expresada en las células del mieloma múltiple. La activación del receptor CD38 lleva a la generación de adenosina, un inmunosupresor que favorece la proliferación neoplásica. Los mecanismos de acción principales de isatuximab incluyen: inhibición enzimática, citotoxicidad indirecta, citotoxicidad directa e inmunomodulación. Las principales diferencias farmacológicas con daratumumab son la unión a un epítopo distinto y la internalización inducida del receptor CD38. Al momento, dos estudios clínicos con distribución al azar fase 3 han demostrado su efectividad en el tratamiento del mieloma múltiple recaído o resistente (R/R). El estudio ICARIA comparó isatuximab-pomalidomida-dexametasona (Isa-Pd) con pomalidomida-dexametasona (Pd). La mediana de supervivencia libre de progresión fue superior con Isa-Pd con 11.5 meses (IC95% 8.9-13.9) *vs* Pd con 6.5 meses (IC95% 4.5-8.3). El 60% de los pacientes con Isa-Pd alcanzaron una respuesta parcial, en comparación con un 35% en el grupo Pd. En el estudio IKEMA se compararon las combinaciones isatuximab-carfilzomib-dexametasona (Isa-Kd) *vs* carfilzomib-dexametasona (Kd). La supervivencia libre de progresión a dos años fue superior con Isa-Kd (68.9 *vs* 45.7%). El 87% de los pacientes que recibieron Isa-Kd alcanzaron algún grado de respuesta. Las reacciones de infusión fueron los efectos adversos más frecuentes en ambos estudios. Actualmente se está llevando a cabo el estudio IMROZ en el que se prescribe isatuximab en el mieloma múltiple de reciente diagnóstico. Las combinaciones Isa-Pd e Isa-Kd están aprobadas y recomendadas para su administración en mieloma múltiple recaído o resistente.

PALABRAS CLAVE: Isatuximab; anticuerpo monoclonal; mieloma multiple.

Abstract

Isatuximab is a monoclonal IgG1 antibody that binds to the glycoprotein CD38 expressed in multiple myeloma cells. The activation of the CD38 receptor leads to generation of adenosin, an immunosuppressor that favors neoplastic proliferation. The main mechanisms of action include enzymatic inhibition, indirect cytotoxicity, direct cytotoxicity, and immunomodulatory effects. The main differences with daratumumab are the binding to another epitope and the internalization of the CD38 receptor. As it is today, two randomized phase 3 clinical studies have demonstrated efficacy of isatuximab in the treatment of multiple myeloma relapsed or refractory (R/R). The ICARIA study compared isatuximab-pomalidomide-dexamethasone (Isa-Pd) *vs* pomalidomide-dexamethasone (Pd). The mean progression free survival was superior for the Isa-Pd group with 11.5 months (IC95% 8.9-13.9) *vs* Pd with 6.5 months (IC95% 4.5-8.3). Sixty percent of the patients with Isa-Pd reached a partial response, compared with 35% in the Pd group. The IKEMA study compared the combinations isatuximab-carfilzomib-dexamethasone (Isa-Kd) *vs* carfilzomib-dexamethasone (Kd). The progression free survival at two years was superior with Isa-Kd (68.9% *vs* 45.7%). Eighty-seven percent with Isa-Kd reached a response regardless of the grade. Infusion-related reactions were the most common adverse events in both studies. The use of isatuximab in patients with multiple myeloma of recent diagnosis is being tested in the IMROZ study. The combinations Isa-Pd and Isa-Kd are approved and recommend for use in multiple myeloma relapsed or refractory.

KEYWORDS: Isatuximab; Monoclonal antibody; Multiple myeloma.

[1] Unidad de Trasplante de Médula Ósea, Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Méxicano del Seguro Social, Ciudad de México.
[2] Servicio de Hematología, Hospital General de Zona con Unidad de Medicina Familiar núm. 2, Instituto Mexicano del Seguro Social, Ciudad de México.

Recibido: abril 2022

Aceptado: junio 2022

Correspondencia
Marco Alejandro Jiménez Ochoa
mark2145@hotmail.com

Este artículo debe citarse como: Jiménez-Ochoa MA, Lozano-Jaramillo DA. Isatuximab: mecanismo de acción y evidencia clínica. Hematol Méx 2022; 23 (1): 70-78.

ANTECEDENTES

Isatuximab es un anticuerpo monoclonal IgG1 que se une a la glicoproteína CD38 expresada en la superficie de las células tumorales del mieloma múltiple y otras células hematopoyéticas o no. En marzo de 2020 la presentación intravenosa fue aprobada en Estados Unidos para el tratamiento del mieloma múltiple, en conjunto con pomalidomida y dexametasona, en los pacientes que hayan recibido más de 2 tratamientos previos, incluyendo lenalidomida y un inhibidor de proteasoma.[1] El otro anticuerpo monoclonal anti-CD38 aprobado, autorizado, que ha demostrado efectividad a través de ensayos clínicos fase I, II y III es el daratumumab, que ya está en comercialización con uso rutinario desde 2015.[2,3]

BIOLOGÍA DEL RECEPTOR CD38

El receptor CD38 está altamente expresado no solo en las células plasmáticas, sino también en otros tejidos linfoides y mieloides, así como en células rojas y plaquetas, se sabe que tiene ubiquidad en las células inmunitarias. Del mismo modo, se expresa en neoplasias hematológicas, como el mieloma múltiple y la leucemia linfocítica crónica, así como en tejidos no hematopoyéticos, como tejido prostático, islotes pancreáticos, células dendríticas, neuronas, túbulos renales y células corneales. Su cantidad es más alta en las células plasmáticas siguiendo con los linfocitos NK y finalmente en concentraciones más bajas en las células B y T.[4]

Esta glicoproteína de la familia de las ectoenzimas tiene dos funciones principales: una como receptor, siendo su ligando CD31 que actúa como molécula de adhesión, la otra función es como ectoenzima generando compuestos de ADP y adenosina. Ambas funciones convergen en la señalización intracitoplasmática con movilización de calcio promoviendo la activación, proliferación y diferenciación celular.[5] La vía final de la actividad enzimática del CD38 es la generación de adenosina que recientemente se describió como un potente inmunosupresor que favorece la proliferación neoplásica al disminuir la presentación antigénica y la activación linfocitaria, aumentando la actividad osteoclástica y disminuyendo las funciones de los osteoblastos.[6]

INTERACCIÓN DEL ISATUXIMAB CON EL RECEPTOR

El isatuximab se une específicamente a un epítopo discontinuo sobre CD38 que incluye aminoácidos opuestos al sitio catalítico del receptor, este epítopo es diferente al daratumumab, ya que el primero es de 23 aminoácidos y el segundo de 27, en regiones distintas del receptor humano. Las diferencias el sitio de unión física del isatuximab y el daratumumab podrían contribuir a que los mecanismos de acción entre ambos fármacos sean heterogéneos.[7] Recientemente se compararon los sitios de unión de ambos anticuerpos monoclonales y, aunque los epítopos no comparten la misma localización en el receptor CD38 humano, el complejo CD38/isatuximab se superpuso al complejo CD38/daratumumab, lo que muestra una colisión estérica de ambos fármacos, específicamente la cadena pesada de la región variable del isatuximab causaría conflictos importantes con la cadena ligera de la región variable del daratumumab.[7]

Otra característica que puede ser específica del epítopo ligado del isatuximab es la internalización inducida del receptor CD38. En los estudios preclínicos que utilizan diversas líneas celulares de mieloma múltiple, la exposición continúa de isatuximab no resulta en la reducción de la expresión del receptor y aunque en otros experimentos puede internalizar el CD38, no lo libera de la superficie de la célula plasmática maligna;[8] mientras que daratumumab ocasiona agrupación de las moléculas del receptor, polarización en agregados, provocando su liberación de las cé-

lulas plasmáticas en forma de microvesículas. Se desconoce el efecto clínico de estas diferencias farmacológicas.[9]

Mecanismo de acción

El isatuximab, al ser un anticuerpo monoclonal, tiene diversos mecanismos de acción, que podemos clasificar en: actividad enzimática, citotoxicidad indirecta, citotoxicidad directa e inmunomodulación.[10]

Una diferencia clara en los mecanismos de acción de ambos anticuerpos monoclonales es la inhibición enzimática, que se traduce en menores concentraciones de adenosina que son decisivos para la inmunosupresión ocasionada por el microambiente tumoral del mieloma múltiple. La función ectoenzimática del CD38 incluye la actividad ADP ribosil-ciclasa y la actividad hidrolasa. Daratumumab inhibe parcialmente la actividad ribosil-ciclasa, mientras que isatuximab inhibe la actividad hidrolasa y la ribosil-ciclasa con un mecanismo dosis-dependiente. El efecto neto es que isatuximab *in vitro* tiene mayor actividad de inhibición enzimática y la consecuente disminución de adenosina. Sin embargo, establecer las diferencias de la señalización antitumoral de la adenosina *in vivo* en los pacientes representa un reto técnico con lo que los resultados podrían tener aplicación clínica.[11,12]

La citotoxicidad dependiente de anticuerpos resulta en la lisis de células tumorales cubiertas de anticuerpo monoclonal por células efectoras, tanto linfocitos NK como CD8+. Este efecto se logra tras la unión de FcγR a la cola de la fracción constante del anticuerpo, ocasionando la liberación de proteínas tóxicas, granzimas y perforinas. Este mecanismo necesita ser estudiado con mayor profundidad. La linfopenia reduce de manera importante la capacidad de daratumumab de eliminar este tipo de células.[13]

La unión de C1q al anticuerpo monoclonal inicia la vía clásica de la cascada del complemento resultando en la generación del complejo de ataque de membrana y la subsecuente permeabilidad estructural.[14] El depósito del complemento sobre la superficie de la célula señalada también es efecto del anticuerpo monoclonal, estos componentes interactúan con receptores fagocíticos resultando en la detección de células CD38. Daratumumab es el anticuerpo anti-CD38 con más efecto inductor de la citotoxicidad dependiente de complemento y fue seleccionado de un panel de 42 anticuerpos basados en su potente capacidad para inducir el complemento. Isatuximab tiene estos efectos, pero con menor citotoxicidad por complemento.[7]

Isatuximab fue seleccionado de un panel de anticuerpos para su uso clínico basado en su capacidad de desencadenar muerte celular directa de las células neoplásicas del mieloma múltiple independientemente de los componentes efectores, siendo este mecanismo dosis-dependiente, con capacidad de provocar apoptosis vía activación de caspasas. Daratumumab carece de este efecto de citotoxicidad directa; sin embargo, al igual que isatuximab, tiene en su perfil la apoptosis indirecta por entrecruzamiento de anticuerpos al activar receptores de muerte por medio de la fracción constante del anticuerpo.[15,16]

Los anti-CD38, además de los efectos directos mencionados, pueden producir inmunomodulación al interactuar con el microambiente del mieloma múltiple, como se recalcó, este receptor tiene ubiquidad en células inmunitarias. Isatuximab induce apoptosis y bloquea la proliferación de los linfocitos T reguladores CD38high al disminuir la inhibición de las células NK y CD8 efectoras. Esta eliminación de Tregs activa la regulación efectora CD38low. Este evento limita la inmunosupresión del microambiente tumoral característica del mieloma múltiple. Reciente-

https://doi.org/10.24245/rev_hematol.v23i1.7673

mente se describió que las células B reguladoras también expresan CD38 en altas cantidades al compararse con los linfocitos B, T y NK normales. Estás células confieren un microambiente inmunosupresor en la médula ósea que pudiera estar relacionado con el desenlace del paciente y la neoplasia, se espera que isatuximab disminuya las concentraciones de las B reguladoras.[17]

Estudios clínicos con isatuximab

El tratamiento del mieloma múltiple en recaída o refractario (R/R) sigue siendo un reto. Existen novedosas terapias que han intentado mejorar la supervivencia global y la supervivencia libre de progresión, entre las que destacan los anticuerpos monoclonales anti-CD38.[18,19] Los anticuerpos monoclonales anti-CD38 actualmente forman parte de las combinaciones preferidas para el tratamiento del mieloma múltiple en primera, segunda línea o ambas.[20] Existen múltiples estudios clínicos que avalan la prescripción de isatuximab en segunda línea. A continuación, revisaremos algunos de ellos.[21-24] **Cuadro 1**

Isatuximab-pomalidomida-dexametasona

ICARIA fue un estudio clínico con distribución al azar fase III, prospectivo y multicéntrico donde participaron 102 hospitales. Se incluyeron pacientes con mieloma múltiple R/R que recibieron por lo menos dos terapias previas y que no tuvieron respuesta a lenalidomida o a algún inhibidor de proteasa. Se distribuyeron al azar en una proporción 1:1 para recibir isatuximab-pomalidomida-dexametasona (Isa-Pd) o pomalidomida-dexametasona (Pd).[21]

Se administró isatuximab a dosis de 10 mg/kg vía intravenosa (en los días 1, 8, 15 y 22 del primer ciclo de 28 días y en los días 1 y 15 en los siguientes ciclos). La dosis de pomalidomida fue de 4 mg vía oral en el día 1 al 21 de cada ciclo y dexametasona de 40 mg vía intravenosa u oral en los días 1, 8, 15 y 22 de cada ciclo. El objetivo primario era determinar la supervivencia libre de progresión y secundariamente la supervivencia global, respuesta global, tiempo y duración de la respuesta.[21]

Se distribuyeron al azar 154 pacientes al brazo de Isa-Pd y 153 al de Pd. La mediana de edad fue de 67 años con mediana de líneas de tratamiento previo de 3. Más del 50% en ambos brazos recibió previamente trasplante autólogo y más del 90% fue resistente a lenalidomida. La mayoría de los pacientes se ubicaban en el grupo citogenético de riesgo estándar. Tras una mediana de seguimiento de 11.6 meses, la mediana de supervivencia libre de progresión fue significativamente mayor para el grupo Isa-Pd con 11.5 meses (IC95% 8.9-13.9) *vs* Pd 6.5 meses (IC95% 4.5-8.3). En el análisis de subgrupos, hubo beneficio con Isa-PD en la supervivencia libre de progresión en la mayoría de ellos. Destacó: pacientes con trasplante previo, con HR 0.60 (0.40-0.90), resistentes a inhibidores de proteasoma HR 0.48 (0.29-0.77) y a lenalidomida HR 0.50 (0.34-0.76). La respuesta parcial se alcanzó en el 60% para Isa-PD *vs* 35% para Pd y se obtuvo muy buena respuesta parcial (32 *vs* 9%) para los grupos Isa-Pd y Pd, respectivamente. Siete pacientes alcanzaron respuesta completa (5%) con Isa-Pd y 2 (1%) con Pd. La mediana de tiempo de progresión fue de 12.7 meses para Isa-Pd *vs* 7.75 meses para Pd. La mediana de supervivencia global no se alcanzó en ambos grupos.[21]

El perfil de seguridad en ambos grupos fue excelente. Las reacciones a la infusión e infecciones respiratorias fueron los efectos adversos más comunes con isatuximab. Solo un 3% de los pacientes tuvo reacciones de infusión grado 3 o 4.[21]

Este estudio demostró mejoría en la supervivencia libre de progresión en pacientes con mieloma múltiple R/R. Las curvas de Kaplan-Meier mostra-

Cuadro 1. Supervivencia libre de progresión, supervivencia global y grados de respuesta en los estudios IKEMA e ICARIA

Objetivos	ICARIA-MM		IKEMA	
	Isa-Pd (n = 154)	Pd (n = 153)	Isa-Kd (n = 179)	Kd (n = 123)
Supervivencia libre de progresión, mediana en meses	11.5	6.5	NA	19.15
Supervivencia global, mediana en meses	NA	NA		
Tasa de respuesta global (% de pacientes)	60	35	86.6	82.9
Respuesta completa rigurosa (% de pacientes)	0	<1		
Respuesta completa (% de pacientes)	5	1	39.7	27.6
MBRP (% de pacientes)	27	7	33	28.5
Mayor o igual MBRP (% de pacientes)	32	9	72.6	56.1
Respuesta parcial (% de pacientes)	29	27	14	26.8

MBRP: muy buena respuesta parcial.

ron una separación temprana que se traduce en disminución del riesgo de muerte o de supervivencia libre de progresión del 40% en el grupo que recibió isatuximab. Las limitaciones del estudio incluyen: etiqueta abierta y la ausencia de pacientes resistentes a otro anti-CD38.[7] Este primer estudio clínico con distribución al azar llevó a la aprobación por la FDA y la Comisión Europea. Actualmente isatuximab, en combinación con pomalidomida y dexametasona, se recomienda por las guías NCCN y ESMO para el tratamiento de mieloma múltiple R/R que hayan recibido por lo menos dos terapias previas.[21]

Isatuximab-carfilzomib-dexametasona

El objetivo del estudio IKEMA era indagar el beneficio de añadir isatuximab a la combinación de carfilzomib y dexametasona. Fue un estudio clínico con distribución al azar fase III, prospectivo, multinacional y etiqueta abierta. Se incluyeron pacientes mayores de 18 años con mieloma múltiple resistente a hasta tres líneas de tratamiento o en recaída. Los pacientes se distribuyeron al azar en una proporción 3:2 para recibir isatuximab-carfilzomib-dexametasona (Isa-Kd) o carfilzomib-dexametasona (Kd).[22]

Las dosis de isatuximab y dexametasona fueron las mismas que se administraron en el estudio ICARIA.[21] Carfilzomib se administró a 20 mg/m^2 vía intravenosa los días 1 y 2 del ciclo 1; posteriormente a 56 mg/m^2 los días 8, 9, 15 y 16 del ciclo 1, y en los ciclos subsecuentes a 56 mg/m^2 los días 8, 9, 15 y 16. El objetivo primario era conocer la supervivencia libre de progresión. Como objetivos secundarios destacaron la supervivencia global y la proporción de pacientes que alcanzaron la enfermedad mínima residual negativa. Se reclutaron y distribuyeron al azar 302 pacientes, 179 en el grupo de Isa-Kd y 123 en el grupo Kd con mediana de edad de 64 años y de líneas de tratamientos previos de 2. Tras una mediana de seguimiento de 20.7 meses, la supervivencia libre de progresión estimada a dos años fue superior para Isa-Kd en comparación con el grupo control: 68.9 *vs* 45.7%, respectivamente. El 87% de los pacientes con Isa-Kd alcanzaron algún tipo de respuesta y de éstos, el 73% tuvieron muy buena respuesta parcial o mejor. Solo 40 y 28% alcanzaron respuesta completa con Isa-Kd y Kd, respectivamente. La negatividad de la enfermedad mínima residual se alcanzó en más del doble de pacientes que recibieron isatuximab (30 *vs* 13%).[22]

https://doi.org/10.24245/rev_hematol.v23i1.7673

En los siguientes subgrupos se demostró mejoría en la supervivencia libre de progresión con Isa-Kd: mayores de 65 años HR 0.64 (IC95% 0.37-1.11), más de una terapia previa HR 0.48 (IC95% 0.29-0.78), trasplante autólogo previo HR 0.58 (IC95% 0.35-0.95), una o más alteraciones citogenéticas de alto riesgo HR 0.72 (IC95% 0.36-1.45) y riesgo citogenético estándar HR 0.44 (IC95% 0.26-0.72). No hubo diferencias estadísticamente significativas en grupos como ISS o R-ISS estadio III, del (17p) o t (4;14).[22] **Figura 1**

Las reacciones a la infusión fueron más frecuentes con isatuximab, la mayor parte fueron grado 1 o 2. Las neoplasias malignas secundarias se reportaron en 13 de los 117 pacientes con isatuximab, mientras que en 6 de los 122 del grupo control, el cáncer de piel fue el más frecuente. Con isatuximab el 63% de los pacientes con prueba de Coombs directo negativa al inicio tuvieron por lo menos una prueba de Coombs directo positiva durante o después del tratamiento.[22]

Este estudio demostró que la adición de isatuximab a carfilzomib y dexametasona se asocia con un beneficio evidente en la supervivencia libre de progresión en pacientes con mieloma múltiple R/R. El riesgo de progresión de la enfermedad o muerte fue menor con isatuximab con un HR de 0.53 (IC99% 0.32-0.89). El perfil de seguridad nuevamente fue excelente sin comprobarse directamente una asociación con neoplasias secundarias o efectos tóxicos cardiovasculares.[8] Este estudio llevó de igual forma a la aprobación

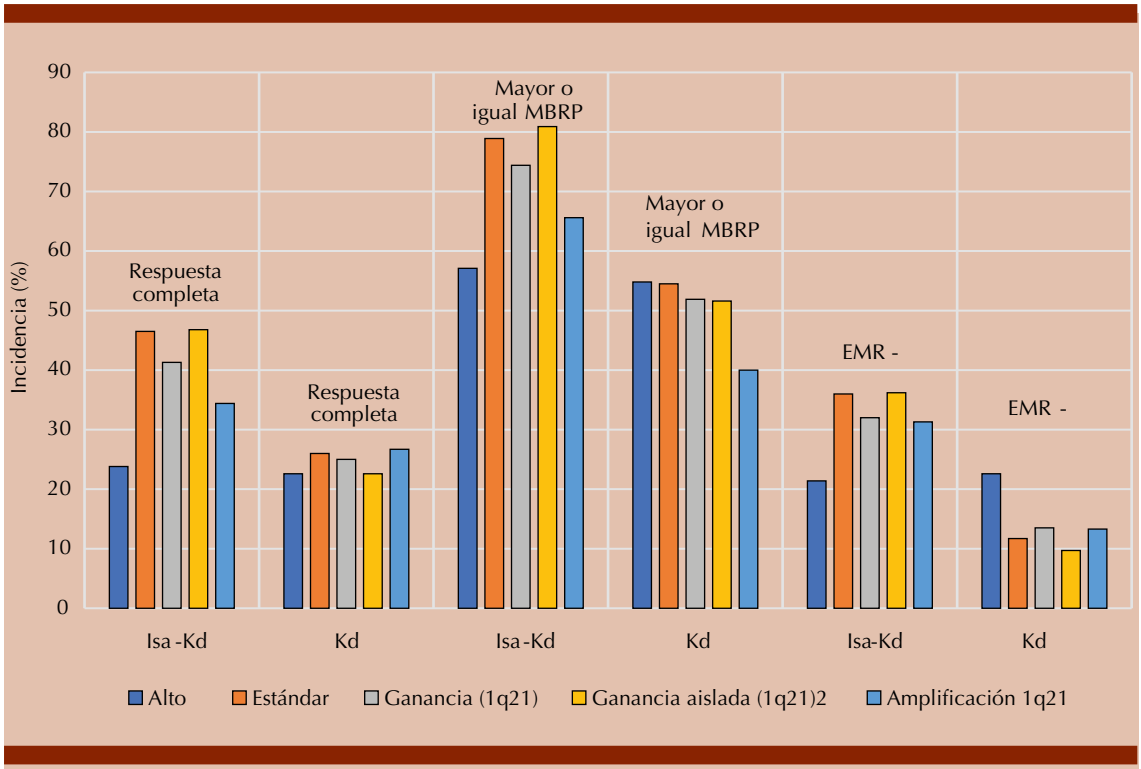

Figura 1. Análisis de subgrupos del grupo IKEMA por riesgo citogenético.
Isa-Kd: isatuximab, carfilzomib y dexametasona; Kd: carfilzomib y dexametasona; MBRP: muy buena respuesta parcial; EMR -: enfermedad mínima residual negativa.

de la combinación Isa-Kd para administración en mieloma múltiple R/R y está entre los esquemas recomendados por las guías NCCN y ESMO.[22]

Isatuximab-dexametasona

Si bien en los estudios previos se demostró la efectividad de isatuximab en cinco aplicaciones en el primer ciclo, el estudio realizado por Dimopoulos y su grupo tuvo como objetivo explorar dosis más elevadas en monoterapia o en combinación con dexametasona. Fue un estudio fase 1/2, multicéntrico en pacientes con mieloma múltiple resistentes a tres líneas de tratamiento o a la combinación de un fármaco inmunomodulador (IMiDs) con un inhibidor de proteasoma (IP). Se formaron dos grupos, isatuximab en combinación con dexametasona (Isa-d) o isatuximab en monoterapia (Isa). La dosis administrada fue de 20 mg/kg una vez por semana por 4 infusiones seguida de 20 mg/kg cada 2 semanas. La dosis de dexametasona no varió respecto a los estudios previos.[21,22]

El objetivo primario era determinar la tasa de respuesta global (TRG) y secundariamente la supervivencia libre de progresión y la supervivencia global. Se incluyeron 109 pacientes con Isa y 55 con Isa-d. Cerca del 20% tenían citogenética de alto riesgo en ambos grupos y una mediana de 4 líneas de tratamiento previos. La TRG fue del 23.9% para Isa y del 43.6% para Isa-d. En el grupo de Isa-d hasta un 20% tuvo muy buena respuesta parcial y un 23.6% respuesta parcial. La supervivencia libre de progresión fue ampliamente superior con Isa-d (10.2 *vs* 4.9 meses). En la mediana de supervivencia global no hubo diferencia significativa. El perfil de seguridad fue excelente para ambos.[23]

Al tratarse de un estudio fase I/II, parece ser que esta posología de isatuximab es segura y podría administrarse como alternativa a la dosis de 10 mg/kg. Si bien se demostraron mejoras en la supervivencia libre de progresión y TRG, deben corroborarse con estudios fase III para emitir una recomendación final para su administración en mieloma múltiple R/R.[23]

OTROS ANTICUERPOS MONOCLONALES ANTI-CD38

En un estudio fase I/II multicéntrico, sin distribución al azar se analizó el beneficio de tratar con isatuximab a pacientes resistentes a daratumumab. Los pacientes elegibles eran aquéllos con mieloma múltiple R/R y progresión durante o después de daratumumab en monoterapia o en combinación con algún IMiDs y un IP. Se reclutaron 32 pacientes, el 75% de ellos era mayor de 65 años y tenían una mediana de tratamientos previos de 7. Dos de los 32 pacientes reclutados no fueron evaluados. La tasa de respuesta global no se alcanzó. El 3.1% de los pacientes tuvieron una respuesta mínima y el 53.1% una enfermedad estable. Los que recibieron la dosis de daratumumab en un periodo igual o mayor a 6 meses previo a recibir isatuximab tuvieron mejor respuesta. La mediana de supervivencia libre de progresión fue de 1.6 meses (IC95% 1-3.2) y la mediana de supervivencia global fue de 10.7 meses (IC95% 8-19). Los autores concluyeron que se necesitan más estudios para determinar el momento óptimo para aplicar isatuximab en pacientes tratados con daratumumab o viceversa.[24]

ISATUXIMAB COMO PRIMERA LÍNEA DE TRATAMIENTO

IMROZ es un estudio clínico con distribución al azar, fase III, etiqueta abierta, multicéntrico que a la fecha se continúa llevando a cabo. El objetivo es comparar isatuximab-bortezomib-lenalidomida-dexametasona *vs* bortezomib-lenalidomida-dexametasona como primera línea en pacientes con mieloma múltiple de reciente diagnóstico no aptos a trasplante. Hasta el momento se reclutaron 475 pacientes.

https://doi.org/10.24245/rev_hematol.v23i1.7673

Si se comprueba beneficio el añadir isatuximab, podría llevar a su aprobación para administración en primera línea. Se espera que el estudio concluya por completo en abril de 2025.[25]

CONCLUSIONES

Isatuximab es un anticuerpo monoclonal anti-CD38 novedoso con un mecanismo de acción farmacológico distinto a las opciones terapéuticas actuales, lo que podría considerarse una estrategia benéfica en el tratamiento del mieloma múltiple. Como se demuestra en los ensayos clínicos ICARIA e IKEMA, esta molécula, en combinación con otros fármacos, representa un aumento de la supervivencia libre de progresión en el mieloma múltiple RR, con perfil de toxicidad aceptable. Actualmente ensayos clínicos están en progreso, que definirán el beneficio de este medicamento en los esquemas de quimioterapia convencionales.

REFERENCIAS

1. Dhillon S. Isatuximab: First approval. Drugs 2020; 80 (9): 905-912.
2. Moreau P, van de Donk N, San Miguel J, Lokhorst H, Nahi H, Ben-Yehuda, D, et al. Practical considerations for the use of daratumumab, a novel CD38 monoclonal antibody, in myeloma. Drugs 2016; 76 (8): 853-867.
3. Laubach JP, van de Donk N, Davies FE, Mikhael J. Practical considerations for antibodies in myeloma. American Society of Clinical Oncology Educational Book. American Society of Clinical Oncology Meeting 2018; 38 (38): 667-674.
4. van de Donk N, Richardson PG, Malavasi F. CD38 antibodies in multiple myeloma: back to the future. Blood 2018;131 (1): 13-29.
5. Martin T. G, Corzo K, Chiron M, Velde H. van de, Abbadessa G, Campana F, et al. Therapeutic opportunities with pharmacological inhibition of CD38 with isatuximab. Cells 2019; 8 (12): 1522.
6. Kennedy BE, Sadek M, Elnenaei M. O, Reiman A, Gujar S. A. Targeting NAD+ synthesis to potentiate CD38-based immunotherapy of multiple myeloma. Trends Cancer 2020; 6 (1): 9-12.
7. Deckert J, Wetzel M-C, Bartle L, Skaletskaya A, Goldmacher S, Vallée F, et al. SAR650984, a novel humanized CD38-targeting antibody, demonstrates potent antitumor activity in models of multiple myeloma and other CD38+ hematologic malignancies. Clin Cancer Res 2014; 20 (17): 4574-4583.
8. Moreno L, Perez C, Zabaleta A, Manrique I, Alignani D, Ajona D, et al. The mechanism of action of the anti-CD38 monoclonal antibody isatuximab in multiple myeloma. Clin Cancer Res 2019; 25 (10): 3176-3187.
9. Horenstein A. L, Chillemi A, Quarona V, Zito A, Roato I, Morandi F, et al. NAD^+-metabolizing ectoenzymes in remodeling tumor-host interactions: The human myeloma model. Cells 2015; 4 (3): 520-537.
10. van de Donk N, Usmani SZ. CD38 antibodies in multiple myeloma: Mechanisms of action and modes of resistance. Front Immunol 2018; 9: 2134.
11. Konen JM, Fradette JJ, Gibbons DL. The good, the bad and the unknown of CD38 in the metabolic microenvironment and immune cell functionality of solid tumors. Cells 2019; 9 (1): 52.
12. Richter J, Sanchez L, Thibaud S. Therapeutic potential of isatuximab in the treatment of multiple myeloma: Evidence to date. Semin Oncol 2020; 47 (2-3): 155-164.
13. Mellor JD, Brown MP, Irving HR, Zalcberg JR, Dobrovic A. A critical review of the role of Fc gamma receptor polymorphisms in the response to monoclonal antibodies in cancer. J Hematol Oncol 2013; 6 (1): 1.
14. Taylor RP, Lindorfer MA. Cytotoxic mechanisms of immunotherapy: Harnessing complement in the action of anti-tumor monoclonal antibodies. Semin Immunol 2016; 28 (3): 309-316.
15. Jiang H, Acharya C, An G, Zhong M, Feng X, Wang L, et al. SAR650984 directly induces multiple myeloma cell death via lysosomal-associated and apoptotic pathways, which is further enhanced by pomalidomide. Leukemia 2016; 30 (2): 399-408.
16. Lammerts van Bueren J, Jakobs D, Kaldenhoven N, Roza M, Hiddingh S, Meesters J, et al. Direct in vitro comparison of daratumumab with surrogate analogs of CD38 antibodies MOR03087, SAR650984 and Ab79. Blood 2014; 124 (21): 3474-3474.
17. Tai Y-T, Anderson KC. Targeting CD38 alleviates tumor-induced immunosuppression. Oncotarget 2017; 8 (68): 112166-112167.
18. Mikhael J. Treatment options for triple-class refractory multiple myeloma. Clin Lymph Myeloma Leukemia 2020; 20 (1): 1-7.
19. Hill E, Morrison C, Kazandjian D. Daratumumab: A review of current indications and future directions. Semin Oncol 2022.
20. Dimopoulos MA, Moreau P, Terpos E, Mateos MV, Zweegman S, Cook G, et al. Multiple myeloma: Eha-ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology. 2021;32(3):309–22.
21. Attal M, Richardson PG, Rajkumar SV, San-Miguel J, Beksac M, Spicka I, et al. Isatuximab plus pomalidomide and low-dose dexamethasone versus pomalidomide and

low-dose dexamethasone in patients with relapsed and refractory multiple myeloma (ICARIA-MM): A randomised, multicentre, open-label, phase 3 study. Lancet 2019; 394 (10214): 2096-107.

22. Moreau P, Dimopoulos M-A, Mikhael J, Yong K, Capra M, Facon T, et al. Isatuximab, carfilzomib, and dexamethasone in relapsed multiple myeloma (IKEMA): A multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. Lancet 2021; 397 (10292): 2361-71.

23. Dimopoulos M, Bringhen S, Anttila P, Capra M, Cavo M, Cole C, et al. Isatuximab as monotherapy and combined with dexamethasone in patients with relapsed/refractory multiple myeloma. Blood 2021; 137 (9): 1154-65.

24. Mikhael J, Belhadj-Merzoug K, Hulin C, Vincent L, Moreau P, Gasparetto C, et al. A phase 2 study of isatuximab monotherapy in patients with multiple myeloma who are refractory to daratumumab. Blood Cancer J 2021; 11 (5).

25. Orlowski RZ, Goldschmidt H, Cavo M, Martin TG, Paux G, Oprea C, et al. Phase III (IMROZ) study design: Isatuximab plus bortezomib (V), lenalidomide (R), and dexamethasone (d) *VS* vrd in transplant-ineligible patients (PTS) with newly diagnosed multiple myeloma (NDMM). J Clin Oncol 2018; 36.

https://doi.org/10.24245/rev_hematol.v23i1.7673

Carta al editor
Rev Hematol Mex. 2022; 23 (1): 79-82.

Revista de Hematología

https://doi.org/10.24245/rev_hematol.v23i1.7515

¿Por qué es importante la radioterapia en linfomas?

Why is radiotherapy important in lymphomas?

José Francisco Figueroa-Sandoval

Estimado Editor:

La radioterapia en linfomas ha cambiado a través de los años; en 1970 se utilizaba radioterapia nodal total (basada en la anatomía 2D [ósea]); en 1995 radioterapia al campo afectado (basada en la anatomía 3D [GTV, CTV, PTV]) que incluye la extensión original de la enfermedad más el margen para considerar las limitaciones de las imágenes y los detalles del sitio de la enfermedad; en 2008 radioterapia al ganglio afectado (basada en la anatomía 3D [GTV, CTV, PTV]) que incluye la extensión original de la enfermedad con el margen, requiere PET.[1]

También la dosis administrada de radioterapia se redujo en linfoma de Hodgkin en los decenios de 1960 a 1980; 44Gy-55Gy, y a partir de la década de 1990, 20-30 Gy.

Por tanto, se reduce la toxicidad en el paciente que recibe esta modalidad terapéutica.[1]

Los informes de la utilidad de la radioterapia al ganglio afectado en combinación con quimioterapia para tratar el linfoma de Hodgkin en etapa inicial los publicaron Camphell[2] y Maraldo[3] donde se obtuvieron resultados adecuados. Desde luego, siguiendo las recomendaciones

Departamento de Clínicas Médicas CUCS, Universidad de Guadalajara, Guadalajara, Jalisco, México.

Recibido: febrero 2022

Aceptado: febrero 2022

Correspondencia
José Francisco Figueroa Sandoval
franfiguero@hotmail.com

Este artículo debe citarse como:
Figueroa-Sandoval JF. ¿Por qué es importante la radioterapia en linfomas? Hematol Méx 2022; 23 (1): 79-82.

del *International Lymphoma Radiation Oncology Group*,[4] que serían: *a)* PET/CT modalidad estándar (la estadificación y la respuesta en linfomas ávidos), en línea con las internacionales de Lugano; *b)* reconocer las condiciones, como la grasa parda, captación fisiológica en las amígdalas, nasofaringe o glándulas salivales, captación inflamatoria, tumores benignos de parótidas, sarcoidosis, hiperplasia tímica, captación de la médula ósea; *c)* se recomienda como la mejor práctica para planificar los volúmenes de radiación modernos; *d)* si se administra quimioterapia antes de la radioterapia, se sugiere que la PET/CT pre-QT se realice en una posición similar a la posición RT para permitir una precisión corregistro con el CT de planificación.[5]

Tenemos, por tanto, que seguir el criterio de Deauville sugerido por Barrington:[6] clasificación 1-3: PET negativo (1 no captura, 2 captura menor o igual al mediastino, 3 captura mayor al mediastino, pero menor o igual al hígado); calificación 4-5 PET positivo (4 captura moderadamente más alta que el hígado, 5 captura marcadamente más alta que el hígado y en otras lesiones) para determinar la respuesta al tratamiento.

Además, se han publicado estudios, como el de Radford[7] y el de Andre[8] donde se preguntan si la radioterapia puede ser omitida después de un PET negativo e informan que existió un control más adecuado cuando se administró la radioterapia con una diferencia absoluta en el primer estudio del 3.8% y en el segundo del 6.3%.

Herbst,[9] en su revisión sistemática de cinco metanálisis de 1245 pacientes con linfoma de Hodgkin en etapa temprana, comenta que el manejo combinado de quimioterapia más radioterapia mejora el control y la supervivencia de estos pacientes.

Resumiendo, en linfoma de Hodgkin en etapa favorable (I-IIA), el tratamiento combinado de ABVDX2+20 Gy (muy favorable) o ABVDx3+30 Gy, la radioterapia es al ganglio afectado (NCCN guidelines 2021).

En etapas tempranas (I-II) voluminosas o desfavorables ABVD por 4-6 ciclos y 30 Gy (NCCN guidelines 2021)

Etapas avanzadas III-IV: quimioterapia con ABVD por 6 ciclos y agregar la radioterapia al sitio voluminoso o de respuesta incompleta 30 Gy para remisión completa o de 36-45 Gy por remisión parcial o enfermedad resistente. NCCN guidelines 2021.

En la radioterapia en linfomas foliculares en etapa I-II, la dosis es de 24 Gy al ganglio afectado siempre y cuando no exceda un tamaño de 7 cm, en caso contrario, se indica anticuerpo monoclonal anti CD20 más quimioterapia más la radioterapia señalada previamente.[10]

Para etapas avanzadas la radioterapia es paliativa después de terapia sistémica, un curso corto de 4 Gy en una o dos fracciones es una opción paliativa excelente.

En lo que respecta al linfoma difuso de células grandes, las recomendaciones NCCN 2021 después de quimioterapia sistémica, la radioterapia al nódulo, una dosis de 30 Gy, está en discusión si en etapas III-IV voluminosas, con remisión completa o parcial requieran radioterapia.

Especial atención merece cuando se administra radioterapia al mediastino y se quiere evitar el riesgo de segundas neoplasias o de toxicidad cardiaca o pulmonar, para lo cual Houlihan[11] sugiere utilizar la técnica de arco volumétrico con inspiración profunda debido a que reduce la dosis al corazón y los pulmones.

La radioterapia en maltoma extranodal, si fuese estómago con *H. pylori* positivo, primero se da manejo de erradicación y posteriormente radio-

https://doi.org/10.24245/rev_hematol.v23i1.7515

terapia a dosis de 30 Gy, cambia el criterio de manejo cuando es *H. pylori* negativo: de entrada es la radioterapia más rituximab.[12]

En linfomas primarios del sistema nervioso central el manejo inicial con quimioterapia basado en metotrexato más radioterapia a dosis de 30 Gy a la zona afectada como consolidación se ha asociado con menos efectos tóxicos y mejores resultados (NCCN 2020); sin embargo, Illerhaus[13] informa que con quimioterapia sola más trasplante se obtienen óptimos resultados, también comentados por Alnahhas.[14]

La participación de la radioterapia en linfoma de órbita, si es retroorbitaria, es administrarle a dosis de 30 Gy, cambia la dosis si exclusivamente está afectada la conjuntiva o la lacrimal a 24 Gy; debe protegerse el cristalino; no obstante, el riesgo de catarata es del 15% a 7 años.[15,16]

Los linfomas nasales E I-II NK/T Cell reciben un manejo con radioterapia a dosis de 50 Gy al macizo facial y de manera concomitante cisplatino semanal, posteriormente 3 ciclos de etopósido más ifosfamida más cisplatino más dexametasona con control del 83% de acuerdo con lo informado por Jin Kim,[17] solamente un paciente tuvo toxicidad grado 3 y el 40% neutropenia grado 4. Posteriormente este mismo autor[18] publicó una revisión de la bibliografía, donde se comentan las diferentes opciones de manejo contra estos linfomas extranodales nasales.

Podemos concluir que el manejo multidisciplinario dará mejores resultados en el tratamiento de los pacientes con linfomas.

REFERENCIAS

1. Specht L, Yahalom J, Illidge T, Kill A, et al. Modern radiation therapy for Hodgkin Lymphoma: field and dose guidelines from international lymphoma radiation oncology group. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2014; 89 (4): 854-62. doi: 10.1016/j.ijrobp.2013.05.005.
2. Camphell B, Voss N, Pickles T, Morris J, et al. Involved-nodal radiation therapy as a component of combination therapy for limited-stage Hodgkin lymphoma: a question of field size. J Clin Oncol 2008; 26 (32): 5170-5174. doi: 10.1200/JCO.2007.15.1001.
3. Maraldo MV, Aznar MC, Vogelius I, Petersen P, et al. Involved node radiation therapy: an effective alternative in early stage Hodgkin's lymphoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2013; 85 (4): 1057-65. doi: 10.1016/j.ijrobp.2012.08.041.
4. Patel CG, Ng AK. Involved-site radiation therapy for early-stage NLPML. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2020; 107 (1): 21-22. doi: 10.1016/j.ijrobp.2019.09.025.
5. Milgrom SA, Rechner L, Berthelsen A. The optimal use of PET/CT in the management of lymphoma patients. Br J Radiol 2021; 94 (1127): 20210470. doi: 10.1259/bjr.20210470.
6. Barrington SF, Mikhaeel NG, Kostakoglu L, Meignan M, et al. Role of imaging in the staging and response assessment of lymphoma: consensus of the International Conference on Malignant Lymphoma Imaging Working Group. J Clin Oncol 2014; 32: 3038-3058. doi: 10.1200/JCO.2013.53.5229.
7. Radford J, Illidge T, Counsell N, Hancock B, et al. Results of a trial of PET-directed therapy for early-stage Hodgkin's lymphoma. N Engl J Med 2015; 372: 1598-1607. DOI: 10.1056/NEJMoa1408648.
8. André M, Girinsky T, Federico M, Oumedaly R, et al. Early positron emission tomography response-adapted treatment in stage I and II Hodgkin lymphoma: Final results of the randomized EORT/LYSA/FIL H10 Trial. J Clin Oncol 2017; 35 (16): 1786-1794. DOI:10.1200/JCO.2016.68.6394.
9. Herbst C, Rehan FA, Brillant C, Bohilus J, et al. Combined modality treatment improves tumor control and overall survival in patients with early stage Hodgkin's lymphoma: a systematic review. Haematologica 2010; 95 (3): 494-500. doi: 10.3324/haematol.2009.015644.
10. Brady JL, Binkley MS, Hajj C, Chelius M, et al. Definitive radiotherapy for localized folicular lymphoma staged by 18F-FDG PET-CT: a collaborative study by ILROG. Blood 2019; 133 (3): 237-245. doi: 10.1182/blood-2018-04-843540.
11. Houlihan OA, Rangaswamy G, Dunne M, Rohan C, et al. Deep inspiration breath hold versus free breathing technique in mediastinal radiotherapy for lymphoma. BJR 2021; 3(1):20200067. doi: 10.1259/bjro.20200067.
12. Zullo A, Hassan C, Ridola L, Repici A, et al. Gastric MALT lymphoma: old and new insights. Ann Gastroenterol 2014; 27 (1): 27-33.
13. Illerhaus G, Kasenda B, Ihorst G, Egerer G, et al. High-dose chemotherapy with autologous haematopoietic stem cell transplantation for newly diagnosed primary CNS lymphoma a prospective single-arm, phase 2 trial. Lancet Haematol 2016; 3 (8): 388-397. doi: 10.1016/S2352-3026(16)30050-3.
14. Alnahhas I, Jawish M, Alsawas M, Zukas A, et al. Autologous stem cell transplantation for primary central nervous system lymphoma: systematic review and meta-analysis.

Clin Lymphoma Myeloma Leuk 2019; 19 (3): 129-141. doi: 10.1016/j.clml.2018.11.018.

15. Goda JS, Le LW, Lapperriere NJ, Millar BA, et al. Localized orbital mucosa-associated lymphoma tissue lymphoma managed with primary radiation therapy: efficacy and toxicity. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2011; 81 (4): 659-66. doi: 10.1016/j.ijrobp.2011.03.050.

16. Baron J, Wright CM, Lee DY, Carpenter M, et al. Low –dose radiotherapy versus moderate dose radiotherapy for the treatment of indolent orbital adnexal lymphoma. Front Oncol 2021; 11: 716002. doi: 10.3389/fonc.2021.716002.

17. Kim SJ, Kim K, Kim BS, Kim CY, et al. Phase II trial of concurrent radiation and weekly cisplatin followed by VIPD chemotherapy in newly diagnosed, stage I E to II E nasal extranodal NK/T cell lymphoma. J Clin Oncol 2009; 27: 6027-6032. doi: 10.1200/JCO.2009.23.8592.

18. Kim SJ, Yoon SE, Kim WS. Treatment of localized extranodal NK/T cell lymphoma nasal type: a systematic review. J. Hematol Oncol 2018; 11 (1):140-150. doi: 10.1186/s13045-018-0687-0.

https://doi.org/10.24245/rev_hematol.v23i1.7515

Los artículos deben enviarse vía electrónica mediante el sistema de gestión OJS (Open Journal System) Nieto Editores de la Revista de Hematología, junto con el formato de cesión de derechos de autor (firmado por todos los autores) y confirmar que se trata de un artículo inédito. Sólo debe ingresar a https://www.revisionporpares.com/index.php/RHematol/login, registrarse y seguir paso a paso para cargar sus archivos, que serán evaluados por pares. Los trabajos no aceptados se devolverán al autor principal agregando una copia al editor Luis Villela a: luisvillela@yahoo.com

En el enlace https://www.amehac.org/open-journal-system-para-autores-de-la-revista-de-hematologia/ podrá encontrar una guía para hacer uso del sistema.

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

1. Las secciones se ordenan de la siguiente manera: autores, adscripciones, dirección para envío de correspondencia al editor.
2. La extensión máxima de los *originales* será de 15 hojas, de los *casos clínicos* 8 hojas y cuatro figuras o cuadros. Las *revisiones* no excederán 15 hojas.

   Si todos los autores pertenecen a servicios diferentes pero a una misma institución, el nombre de ésta se pondrá una sola vez y al final. La identificación de los autores deberá hacerse con números en superíndice.
3. Todo el material gráfico (cuadros, figuras y fotografías) deberá ser de calidad (nitidez y enfoque) para que su reproducción sea excelente. Se recomienda incluir todo tipo de ilustración enseguida de las referencias bibliográficas.
4. Las gráficas, dibujos y otras ilustraciones deben dibujarse profesionalmente o elaborarse con un programa de cómputo y adjuntarlas al mismo archivo de texto.
5. Los cuadros (y no tablas) deberán numerarse con caracteres arábigos. Cada uno deberá tener un título breve; al pie del mismo se incluirán las notas explicativas que aclaren las abreviaturas poco conocidas. No se usarán líneas horizontales o verticales internas. Todos los cuadros deberán citarse en el texto.
6. **Tipo de artículos:** la revista publica artículos originales en el área de investigación clínica o de laboratorio, editoriales, artículos de revisión, biotecnología, comunicación de casos y cartas al editor. Se reciben artículos en los idiomas español e inglés.
7. Resumen no mayor de 250 palabras, y deberá estar estructurado en antecedentes, material y método, resultados y conclusiones. Con esta estructura se deberán enunciar claramente los propósitos, procedimientos básicos, metodología, principales hallazgos (datos concretos y su relevancia estadística), así como las conclusiones más relevantes. Al final del resumen se proporcionarán de 3 a 10 palabras o frases clave. Enseguida se incluirá un resumen (abstract) en inglés.
8. **Abstract.** Es una traducción correcta del resumen al inglés.
9. **Texto.** Deberá contener antecedentes, material y métodos, resultados y discusión, si se trata de un artículo experimental o de observación. Otro tipo de artículos, como comunicación de casos, artículos de revisión y editoriales no utilizarán este formato.
   a) **Introducción.** Exprese brevemente el propósito del artículo. Resuma el fundamento lógico del estudio u observación. Mencione las referencias estrictamente pertinentes, sin hacer una revisión extensa del tema. No incluya datos ni conclusiones del trabajo que está dando a conocer.
   b) **Material y método.** Describa claramente la forma de selección de los sujetos observados o que participaron en los experimentos (pacientes o animales de laboratorio, incluidos los testigos). Identifique los métodos, aparatos (nombre y dirección del fabricante entre paréntesis) y procedimientos con detalles suficientes para que otros investigadores puedan reproducir los resultados. Explique brevemente los métodos ya publicados pero que no son bien conocidos, describa los métodos nuevos o sustancialmente modificados, manifestando las razones por las cuales se usaron y evaluando sus limitaciones. Identifique exactamente todos los medicamentos y productos químicos utilizados, con nombres genéricos, dosis y vías de administración.
   c) **Resultados**. Preséntelos siguiendo una secuencia lógica. No repita en el texto los datos de los cuadros o figuras; sólo destaque o resuma las observaciones importantes.
   d) **Discusión**. Insista en los aspectos nuevos e importantes del estudio. No repita pormenores de los datos u otra información ya presentados en las secciones previas. Explique el significado de los resultados y sus limitaciones, incluidas sus consecuencias, para la investigación futura. Establezca el nexo de las conclusiones con los objetivos del estudio y absténgase de hacer afirmaciones generales y extraer conclusiones que carezcan de respaldo. Proponga nuevas hipótesis cuando haya justificación para ello.
   e) **Referencias**. Numere las referencias consecutivamente siguiendo el orden de aparición en el texto (identifique las referencias en el texto colocando los números en superíndice y sin paréntesis). Cuando la redacción del texto requiera puntuación, la referencia será anotada después de los signos pertinentes. Para referir el nombre de la revista utilizará las abreviaturas que aparecen enlistadas en el número de enero de cada año del Index Medicus. No debe utilizarse el término "comunicación personal". Sí se permite, en cambio, la expresión "en prensa" cuando se trata de un texto ya aceptado por alguna revista, pero cuando la información provenga de textos enviados a una revista que no los haya aceptado aún, citarse como "observaciones no publicadas". Se mencionarán todos los autores cuando éstos sean seis o menos, cuando sean más se añadirán las palabras *y col*. (en caso de autores nacionales) o *et al*. (si son extranjeros). Si el artículo referido se encuentra en un suplemento, se agregará Suppl X entre el volumen y la página inicial.

   La cita bibliográfica se ordenará de la siguiente forma en caso de revista:

   Torres BG, García RE, Robles DG y col. Complicaciones tardías de la diabetes mellitus de origen pancreático. Rev Gastroenterol Mex 1992;57:26-229.

   Si se trata de libros o monografías se referirá de la siguiente forma: Hernández RF. Manual de anatomía. 2ª ed. México: Méndez Cervantes, 1991;120-129.

   Si se tratara del capítulo de un libro se indicarán el o los autores del capítulo, nombre del mismo, ciudad de la casa editorial, editor del libro, año y páginas.
10. **Transmisión de los derechos de autor**. Se incluirá con el manuscrito una carta firmada por todos los autores, conteniendo el siguiente párrafo: "El/los abajo firmante/s transfiere/n todos los derechos de autor a la revista, que será propietaria de todo el material remitido para publicación". Esta cesión tendrá validez sólo en el caso de que el trabajo sea publicado por la revista. No se podrá reproducir ningún material publicado en la revista sin autorización.

Revista de Hematología se reserva el derecho de realizar cambios o introducir modificaciones en el estudio en aras de una mejor comprensión del mismo, sin que ello derive en un cambio de su contenido.

Si tiene dudas puede dirigirse al editor, Dr. Luis Villela, al correo: luisvillela@yahoo.com

AUTHOR REQUIREMENTS

Articles must be sent electronically through the management system OJS (Open Journal System) Nieto Editores of the Journal of Hematology, together with the copyright transfer format (signed by all the authors) and confirm that it is an article unpublished. You just have to enter: https://www.revisionporpares.com/index.php/RHematol/login, register and follow step by step to upload your files, which will be evaluated by pairs. The works not accepted will be returned to the main author by adding a copy to the editor Luis Villela to: luisvillela@yahoo.com

In the link https://www.amehac.org/open-journal-system-para-autores-de-la-revista-de-hematologia/ you can find a guide to use the system.

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

1. Sections are ordered in the following form: page title, structures abstract, summary, introduction, materials and methods, results, discussion, references, tables and captions.
2. The maximum extension of originals will be 15 pages, for clinical cases 8 pages, and four for figures or tables. Reviews will not exceed 15 pages.

   The first page will contain the full title of the article, not exceeding 85 characters, the names of the authors, services or departments and institution(s) they belong to and the leading author address. If all the authors belong to different services of the same institution, their name will be mentioned only once at the end. Authors' identification should be done superscript Arabic numbers.
3. For identification, each page of the article should have, on the upper left corner, the initial of the name and last name of the leading author, and on the upper right corner, the consecutive page number.
4. All graphic material should be sent in slides, black-and-white, sharp and clearly defined, in the slide frame write in ink the code word to identify the article, the figure number, last name of the leading author and with an arrow the top part of the figure will be marked. If the slide includes material formerly published, it should come with the written authorization of the copyright holder.
5. Graphs, drawings and other illustrations should be professionally drawn or made by computer and attached in the same disk the text writing is, on the label written the program used.
6. Tables (and non-charts) should be numbered with Arabic numbers. Each should have a brief title; the footnotes will include explanatory notes to clarify abbreviations poorly known. Do not use horizontal or vertical inner lines. All tables should be quoted in the text.
7. **Type or articles:** the journal publishes original articles in the area of clinical or laboratory research. Editorials, review articles, biotechnology, case communications and letters to the editor. Articles are received in Spanish and English languages.
8. **Summary.** The second page will include a summary, no longer than 250 words and will be structured in background, materials and methods, results an conclusions. Following this, an abstract written in English will be provided.
9. **Abstract.** This is the right translation of the summary to English.
10. **Text.** Text should contain introduction, materials and methods, results and discussion, if this is an experimental or observational article. Other articles, like case communications, review articles and editorials will not use this format.

    a) **Introduction.** Briefly express the purpose of the article. Summarize the logic grounds of the study or observation. Quote only strictly pertinent references, without making extensive review of the topic. Do not include data or conclusions of the job you are making known.

    b) **Material and methods.** Describe clearly in the selection the way you selected the observed subjects or those who participated in the experiments (patients or laboratory animals, including controls). Identify methods, devices (name and address of the manufacturer in parentheses) and detailed procedures for others to reproduce the results. Briefly explain formerly published methods which are not widely known, describe new or substantially modified methods, manifesting the reasons why you used them and assessing their limitations. Identify every single medication and chemical product used, with generic name, dose and route of administration.

    c) **Results.** Present them following in a logical sentence. Do not repeat data from tables or figures within the text; just emphasize or summarize the pertinent observations.

    d) **Discussion.** Emphasize new and important aspects of the study. Do not repeat details in the data or other information previously mentioned in other sections. Explain the meaning of the results and their limitations, including their consequences for future research. Establish the connection of the conclusions with the study objectives and refrain from making general statements and making conclusions without support. Suggest a new hypothesis when it is justified.

    e) **References.** Number the references consecutively following the appearance order in the text (identify the references within the text with superscript numbers without parentheses). When the text need punctuation, the reference will ne annotated after the pertinent signs. To refer the name of a journal use abbreviations listed every year in the January number of the Index Medicus. The term "personal communication" should not be used. On the other hand, it is allowed to use the expression "in press" when it refers to an already accepted text by some journal, but when the information comes from texts sent to a journal which has not accepted yet, it should be referred to as "non-published observations". All authors should be mentioned when there are six or less, when there are more, add the words *and cols*. (in the case of national authors) or *et al.* (if foreigners). If the cited article is located in a supplement, add suppl X between the volume and the initial page.

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

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

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

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

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

Hematologia reserves the right to make changes or include modifications in the study in order of better understanding of such, without modifying its content.

If you have any questions, you can contact the editor, Dr. Luis Villela, at the email: luisvillela@yahoo.com

Instrucciones para los autores

CESIÓN DE DERECHOS DE AUTOR

Los abajo firmantes estamos conformes con lo mencionado en los incisos previos, como en el tipo de crédito asignado en este artículo:

- Título del artículo _____

- Nombre completo del autor o autores _____

- Los autores certifican que se trata de un trabajo original, que no ha sido previamente publicado ni enviado para su publicación a otra revista. Manifiestan que no existe conflicto de intereses con otras instancias.

- También aceptan que, en caso de ser aceptado para publicación en Revista de Hematología, los derechos de autor serán transferidos a la revista.

- Nombre y firma de todos los autores:

Nombre	Firma

- Visto bueno (nombre y firma) de autorización de la institución donde se realizó el trabajo:

Nombre	Firma

Lugar: _____ Fecha: _____