

PROGRAMA EDUCACIONAL

**Coordinadores: J.M.^a Ribera
I. Zuazu Jausoro**

RESUMEN

J.M. RIBERA¹ E I. ZUAZU JAUSORO²

¹Servicio de Hematología-Hemoterapia y Unitat Hematooncológica. Hospital Universitari Germans Trias i Pujol. Badalona. Barcelona.

²Servicio de Hematología. Hospital Morales Meseguer. Murcia.

El Programa Educacional de la XLIV Reunión Nacional de la AEHH y del XVIII Congreso Nacional de la SETH contiene cuatro temas dedicados al área de Trombosis y Hemostasia, uno dedicado a la serie roja, en el sentido amplio de la palabra, cuatro dedicados a diagnóstico y tratamiento de enfermedades de la serie blanca, uno al trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH) y el último al Banco de Sangre.

La enfermedad tromboembólica infantil es infrecuente (5,1/100.000 recién nacidos vivos) con unas características específicas que la diferencian claramente de la que se presenta en adultos. La Dra. Dasi analiza estas diferencias en cuanto a incidencia, localización, patogenia y tratamiento se refiere. Describe las peculiaridades a tener en cuenta al utilizar distintos agentes: antitrombóticos, antiagregantes y trombolíticos. Por su parte, la terapia hormonal sustitutiva (THS) ha suscitado un verdadero interés, que incluso ha trascendido el ámbito puramente científico. Sin embargo, no está exenta de complicaciones de carácter trombótico. La Dra. Estellés centra el tema de la THS respecto al posible papel protector de la misma en la enfermedad cardiovascular (ECV). Para ello valora la existencia o no de ECV preestablecida a la THS, el tipo hormonal y la vía de administración, junto con la repercusión sobre la generación de trombina y posible mejoría del perfil fibrinolítico. Destaca cómo los preparados estrogénicos transdérmicos en mujeres con ECV previa producen una mejoría en la actividad fibrinolítica. En una época en la que predomina una alta tecnología científica, el Dr. Rocha destaca cómo en la orientación diagnóstica ante una diátesis hemorrágica la base fundamental es una profunda valoración clínica del paciente junto con la orientación correcta de las pruebas de estudio básico de la hemostasia. Aporta algoritmos útiles a seguir para encauzar el posible trastorno subyacente. Por último, los laboratorios de hemostasia han experimentado una clara mejora gracias al avance en los métodos de estandarización analítica y a la incorporación de programas de calidad. La Dra. Stéffano analiza las distintas fases a tener en cuenta en los laboratorios de hemostasia para reducir posibles errores y mejorar la calidad de los resultados emitidos.

El Dr. Altés et al tratan de un grupo de enfermedades de gran actualidad y prevalencia en nuestro entorno, como son las debidas a sobrecarga de hierro, con especial énfasis en la hemocromatosis hereditaria. También se hace hincapié en otras situaciones frecuentes de sobrecarga férrica en la práctica clínica general como ciertos trastornos metabólicos, la infección por el virus de la hepatitis C, el alcoholismo y el TPH. Merece especial interés el algoritmo para el diagnóstico diferencial de la hemocromatosis.

Las técnicas del estudio de extensión en los linfomas están cambiando en los últimos tiempos. El Dr. Simó et al exponen el valor de la tomografía por emisión de positrones en el estudio de los linfomas. Discuten con detalle la sensibilidad y especificidad de esta nueva técnica metabólica de imagen en la estadificación de los linfomas, la valoración de la respuesta al tratamiento y en la detección temprana de recaídas. Sin duda, ello servirá de gran ayuda en la correcta indicación de esta exploración.

El Dr. Grillo-López, que participó de forma muy activa en los primeros ensayos clínicos con rituximab en los linfomas foliculares, da una visión actual del tratamiento de los linfomas con anticuerpos monoclonales, tanto aislados como asociados a radioisótopos. Comenta las enormes expectativas que generan en la actualidad los anticuerpos monoclonales para el tratamiento de diversos tipos de linfomas, desde los indolentes a los agresivos.

El Dr. Rodríguez-Villanueva nos introduce en dos aspectos de enorme actualidad, con grandes implicaciones en el diagnóstico y el tratamiento de la mayoría de procesos oncohematológicos: la farmacogenética y la farmacogenómica. Ambas disciplinas tienen como objetivo analizar los datos genéticos individuales y colectivos para orientar actuaciones médicas (sobre todo diagnósticas y terapéuticas) de forma específica y, a ser posible, personalizada. No cabe duda que en un futuro no muy lejano estas disciplinas desempeñarán un papel esencial para el abordaje de la mayoría de neoplasias y cambiarán en cierto modo nuestra forma de tratarlas.

El Dr. Solano aborda ampliamente un nuevo tipo de TPH, en el que la terapia de acondicionamiento se reduce, a veces a la mínima expresión, y se explo-

tan las ventajas que ofrece la terapia celular en determinadas neoplasias hematológicas y tumores sólidos, es decir, la reacción del injerto contra el tumor. Aún tratándose de una modalidad que todavía debe considerarse experimental, el TPH con acondicionamientos de intensidad reducida está en rápida expansión y sus resultados auguran un futuro prometedor.

El Dr. Bladé, con su reconocida experiencia en el tema, expone con gran precisión y concisión los resultados actuales del tratamiento del mieloma múltiple. Discute tanto los resultados del tratamiento convencional como el intensivo en las diversas situaciones clínicas (fase inicial, en las recaídas y en los casos resistentes) y hace mención a los nuevos tratamientos para esta enfermedad. Fruto de su vi-

sión integral de esta hemopatía, también comenta los aspectos complementarios del tratamiento del mieloma, así como el tratamiento de las complicaciones que con tanta frecuencia sufren estos enfermos.

Por último, el Dr. de la Rubia et al exponen la frecuencia, los mecanismos patogenéticos y la importancia clínica de la incompatibilidad ABO en el trasplante de órganos sólidos y de progenitores hematopoyéticos. Resaltan la necesidad de efectuar, en estas situaciones, un estudio adecuado y periódico para la detección temprana de alteraciones inmunohematológicas e instaurar un tratamiento adecuado, dada la importancia pronóstica que pueden tener estos trastornos, tanto para el injerto como para el propio paciente.

TROMBOSIS Y TRATAMIENTO ANTITROMBÓTICO EN LA INFANCIA

M.A. DASÍ-CARPIO

Unidad de Hematología Pediátrica. Hospital Universitario La Fe. Valencia.

Introducción

Los procesos tromboembólicos representan una seria complicación en la evolución de determinadas patologías infantiles. Su incidencia es creciente, en relación con la mayor complejidad y gravedad de las patologías de base tratadas en centros hospitalarios terciarios (cardiopatías, cáncer, cirugía de alto riesgo), que requieren procedimientos diagnóstico-terapéuticos cada vez más agresivos. El tromboembolismo se presenta con frecuencia en adultos hasta el punto de ser una de las primeras causas de mortalidad, por lo que se ha estudiado en profundidad. Sin embargo, hasta no hace demasiado tiempo, se consideraba una rareza en pediatría. Al revisar la bibliografía se observa que los estudios realizados en niños son retrospectivos en su mayor parte, con mecanismos específicos de la coagulación a veces contradictorios, diferentes protocolos de actuación, valores referidos a la normalidad para adultos sin tener en cuenta los valores corregidos para la edad etc¹. Los estudios específicos randomizados en niños son todavía escasos por diversos motivos como el reciente reconocimiento de esta enfermedad, su reducida incidencia (lo que condiciona el poco interés en apoyar ensayos clínicos pediátricos), la errónea asunción de que un niño es un "adulto pequeño" y por lo tanto es válida la extrapolación de las guías de actuación de los adultos, etc.

Los primeros estudios multicéntricos iniciados en la última década han puesto de manifiesto la existencia de importantes diferencias entre la enfermedad tromboembólica del niño y del adulto²⁻⁴ (incidencia, localización, extensión, condiciones asociadas, modalidades diagnósticas, respuesta al tratamiento, etc.). En el niño la trombosis se presenta en muchas ocasiones como complicación de una importante enfermedad de base (en el adulto el 40 % son idiopáticas), pueden tomar formas clínicas infrecuentes en los adultos como la *púrpura fulminans* en las deficiencias severas de proteína C (PC) o proteína S (PS) o la localización inusual (senos venosos cerebrales) y extensa de la trombosis.

Nos encontramos ante un complejo escenario del que todavía conocemos poco sobre la incidencia real, influencia de los mecanismos patogénicos, eficacia de los métodos diagnósticos, seguridad tera-

péutica, etc., lo cual dificulta la existencia de guías de actuación específicas y que explica la inseguridad del profesional a la hora de tomar decisiones ante un niño con trombosis o con sospecha de la misma.

Incidencia

La incidencia de los procesos tromboembólicos en niños se desconoce y en general se subestima ya que muchos casos no llegan a diagnosticarse. En el primer análisis del registro canadiense sobre trombosis venosa (TVP) en niños, en 1992, la incidencia se estimó en 5,3 casos por 10.000 admisiones hospitalarias (excluidos neonatos y accidentes cerebrovasculares [ACV]), y en 0,07/10.000 niños de la población general². En Alemania en 1996, se cifraba en 5,1/100.000 nacidos vivos (ESPED)³, lo que continúa estando muy por debajo de la incidencia en adultos.

La mayor tendencia a la trombosis se manifiesta en la primera infancia (neonato-lactante) y en la pubertad (quizás en función de los cambios hormonales), registrándose en estas edades hasta el 70 % de todos los procesos publicados^{2,5}. Durante el primer mes de vida el riesgo de padecer complicaciones trombóticas es 40 veces superior a la de cualquier otra edad durante la infancia, especialmente en neonatos enfermos, con catéteres, infección o hipoxia⁶. Más del 20 % de los pacientes con catéter venoso central de las unidades de cuidados intensivos pediátricos (UCIP) presentan trombosis entre el 1º y 4º día del implante⁷.

Etiopatogenia

El tromboembolismo es una enfermedad multifactorial. Se acepta que un individuo presenta una trombosis cuando se le acumulan suficientes factores de riesgo. A diferencia del adulto, la trombosis espontánea es rara en el niño, objetivándose uno o más factores protrombóticos en la mayor parte de los casos^{1,2,5}.

En muchas ocasiones, la TVP y embolia pulmonar (EP) son secundarias a importantes enfermedades de base (septicemia, hipoxia neonatal, prematuridad, cáncer, trauma, cirugía, cardiopatía congénita, lupus eritematoso sistémico, insuficiencia renal). Menos

Tabla 1. Factores de riesgo congénitos

<i>Causas de trombofilia primaria</i>	
Bien establecida	
	Deficiencia de proteína C
	Deficiencia de proteína S
	Deficiencia de antitrombina
	Resistencia a la proteína C activada (FV Leiden)
	Mutación protrombina (G20210A)
	Disfibrinogenemia
No bien establecida o escasa frecuencia	
	Hiperhomocisteinemia. Polimorfismo MTHFR
	Hipoplasminogenemia
	Aumento de PAI-1
	Deficiencia del cofactor II de la heparina
Varios	
	Aumento de factor VIII
	Aumento de HRG (glucoproteína rica en histidina)
	Anomalía trombomodulina, deficiencia del TFPI
<i>Otros</i>	
Drepanocitosis	
Hiperlipemia familiar	

MTHFR: metilentetrahidrofolato reductasa; TFPI: inhibidor del factor tisular del plasminógeno.

Tabla 2. Factores de riesgo adquiridos

Catéter venoso central
Infección. Sepsis
Cáncer (leucemia). Tratamiento con L-asparaginasa
Cardiopatía: miocardiopatía dilatada, fibrilación auricular
Cirugía cardiovascular: Fontan, fistulas, prótesis valvulares
Enfermedad vascular: vasculitis, displasias
Inmovilización
Síndrome antifosfolipídico
Anticoagulante lúpico
Asfisia neonatal, hipoxemia grave
Shock, hipovolemia, deshidratación
Cirugía
Trauma
Nutrición parenteral total
Lupus eritematoso sistémico
Obesidad, hiperlipemia
Síndrome nefrótico
Síndrome mieloproliferativo
Púrpura trombocitopénica trombótica
Síndrome hemolítico-urémico
Anticonceptivos orales (adolescentes)
Enfermedad inflamatoria intestinal
Fallo hepático
Hiperviscosidad
Trombocitosis

del 1 % de las trombosis del neonato son idiopáticas. En el reciente comunicado del Canadian Childhood Thrombophilia Registry⁴ sólo el 3 % de los casos presentaron TVP o EP espontáneas y más del 75 % tenían 2 o más factores de riesgo trombótico.

Varios defectos genéticos en los factores que regulan la coagulación predisponen a la trombosis (tabla 1). Diversas publicaciones avalan la impor-

tancia de los mismos en los episodios trombóticos del niño^{1-4,8,9}. Desde el punto de vista clínico las anomalías hereditarias protrombóticas más significativas son las deficiencias PC, PS y antitrombina (AT). La resistencia a la proteína C activada (RPCA)/Factor V Leiden y la mutación del gen de la protrombina G2021A, tienen menos importancia en cuanto riesgo trombogénico individual, pero son más frecuentes en la población general (especialmente en caucásicos) y adquieren importancia cuando se asocian a un segundo defecto genético o a un factor de riesgo adquirido¹⁰⁻¹³. En los niños, la presencia de factores de riesgo adquiridos (tabla 2) que justifican por sí solos la presencia de la trombosis, hace que en muchos casos no se investigue la coexistencia de factores genéticos protrombóticos, por lo que el impacto de la trombofilia primaria aún no ha sido correctamente evaluado. Sin embargo, es importante su estudio porque de ello se deriva el adecuado manejo profiláctico-terapéutico del paciente. Cabe destacar el catéter intravascular central (CVC) que se encuentra presente en la mayor parte de los procesos trombóticos infantiles. La incidencia publicada depende según se utilice para su diagnóstico estudios de imagen sistemáticos o solamente clínicos. Globalmente se estima que ocurre en el 20-40 % de los niños con CVC. La trombosis arterial, excepto en contadas ocasiones, suele ser una complicación iatrogénica (cateterismo cardíaco, arteria umbilical, etc.)⁷.

Clínica

Las manifestaciones clínicas dependen del tipo y la localización del vaso afectado (arteria, vena), la rapidez en la instauración del trombo y la edad del niño.

La TVP en miembros, suele presentar (aunque no siempre) dolor, tumefacción, aumento de la temperatura, cambio de coloración, cianosis, ingurgitación venosa; si afecta otros territorios puede observarse el síndrome de la vena cava superior, ascitis, quilotorax. La trombosis de la vena renal (trombosis más frecuente en el neonato no relacionada con catéteres) se caracteriza por la hematuria, trombocitopenia, nefromegalia y oliguria. El tromboembolismo pulmonar (EP) es de difícil diagnóstico en los niños. En muchos casos porque no se sospecha y en otros por la dificultad de objetivarlo. Se ha llegado a encontrar hasta en un 20 % de niños con trombosis¹² y en el 24 % de las autopsias de pacientes de UCI. La clínica puede consistir en taquipnea y disnea transitoria sin más; o bien presentar tos, febrícula, dolor torácico, hemoptisis, sibilancias, arritmia, derrame pleural e infiltrados pulmonares en la radiografía de tórax e incluso llegar al colapso cardiovascular con hipotensión y coma (embolia pulmonar masiva). En más de la mitad de los casos de sospecha, no se llega a confirmar el diagnóstico. El embolismo pulmonar recurrente puede pasar de-

sapercibido hasta que se presenta hipertensión pulmonar o fallo cardíaco. Debería ser considerado en el diagnóstico diferencial de deterioro cardiopulmonar de todo niño críticamente enfermo. La clínica de las trombosis arteriales dependerá del territorio afectado y del grado de obstrucción del vaso. En los miembros afectados se encuentran pálidos, fríos, con disminución de los pulsos y mala perfusión periférica. En neonatos, es relativamente frecuente la trombosis de la aorta relacionada con la cateterización umbilical. Dependiendo de su extensión y obstrucción al flujo sanguíneo puede dar manifestaciones tan dispares como isquemia de miembros, hipertensión arterial con o sin insuficiencia renal (arteria renal), enterocolitis necrosante (arteria mesentérica), incluso embolia cerebral (por la persistencia de *foramen ovale*). La trombosis/infarto a nivel del sistema nervioso central puede manifestarse como una deficiencia focal con o sin convulsiones, letargo o coma.

La *púrpura fulminans* es la manifestación clínica característica de las deficiencias severas que presentan los homocigotos o doble heterocigotos tanto de PC (tasas muy bajas de PC < 1 %) como de PS. Como la función del sistema de la PC se desarrolla fundamentalmente a nivel de la microcirculación, las consecuencias típicas del déficit severo se manifiestan en los capilares de la piel, cerebro y riñones. La *púrpura fulminans* es el resultado de la trombosis capilar y el sangrado intersticial. Se caracteriza por la aparición a las pocas horas de vida, de lesiones equimóticas y purpúricas que van extendiéndose por todo el cuerpo y progresan hasta llegar a la necrosis cutánea. El cuadro clínico se acompaña de anemia microangiopática y coagulación intravascular intensa. Tanto el cuadro clínico como analítico cede con la administración de plasma fresco (FFP), reapareciendo a las 24-36 h¹⁴.

Consecuencias

La enfermedad tromboembólica produce una significativa morbimortalidad, acarreado serias consecuencias a los niños que las padecen, como embolia pulmonar (6-8 % de los casos), síndrome posflebítico (12-19 %) y tendencia a la recurrencia (10-20 % en el caso de que no existan factores pro-trombóticos congénitos). En el último análisis del registro canadiense⁴, de los 405 pacientes con trombosis censados, la mortalidad directamente atribuible al tromboembolismo fue del 2,2 %.

Diagnóstico

Para la orientación diagnóstica es fundamental la sospecha fundada en la presencia de sintomatología clínica, identificación de factores de riesgo, existencia de antecedentes familiares y la aplicación e interpretación correcta de las pruebas complementarias. En algunos casos como la deficiencia severa de PC que se manifiesta como *púrpura fulminans* tiene un

cuadro clínico tan característico que es por sí solo diagnóstico.

Desafortunadamente no existe una prueba de laboratorio con la suficiente especificidad y sensibilidad para confirmar o excluir el diagnóstico de proceso tromboembólico. La determinación de los D-dímeros plasmáticos (> 500 mg/l) tiene una alta sensibilidad pero menor especificidad ya que puede haber falsas elevaciones (p. ej., poscirugía)¹⁵. Aunque los D-dímeros tienen un valor predictivo negativo evidente (> 95 %), se requiere un test de imagen para excluir el trombo.

La ecografía (eco Doppler) es el procedimiento más utilizado en pediatría ya que es una técnica no agresiva, fácil de realizar, sensible y específica sobre todo en miembros inferiores y en zonas proximales (> 90 %)¹⁶; en miembros superiores la sensibilidad es menor (30 %) existiendo zonas ciegas (distales). La incapacidad para comprimir completamente la luz venosa, es diagnóstica de TVP. Con la ecocardiografía podemos valorar la presencia de trombos intracardíacos y de grandes vasos. En los casos de trombosis relacionadas con la presencia de catéter intravascular puede ser útil la administración de contraste por el mismo. La angiografía es la exploración más específica y sensible pero no siempre es practicable en niños pequeños o críticamente enfermos. Debe valorarse su realización si las anteriores exploraciones son negativas y se mantiene la sospecha clínica. Otras técnicas como la tomografía computarizada (TC) y la resonancia magnética (RM) son también de utilidad para el estudio de trombosis de localización distinta a las extremidades, sobre todo en ACV. El escáner de ventilación-perfusión sigue siendo una prueba recomendada para el diagnóstico del tromboembolismo pulmonar aunque no suele ser practicable en niños pequeños, siendo una alternativa el escáner helicoidal que parece tener una especificidad muy elevada (95 %), y una aceptable sensibilidad (72 %).

Como la trombosis es un proceso relativamente raro en niños, la presencia de un factor familiar predisponente debe considerarse siempre. El estudio de trombofilia debe realizarse cuando la trombosis es espontánea o de severidad desproporcionada al factor presuntamente desencadenante, recurrente, con historia de tromboembolismo familiar o de localización inusual (senos venosos cerebrales, mesentérica, renal, subclavia, cava, axilar, etc.).

Tratamiento

El tratamiento de un niño con trombosis debe ser siempre individualizado, adaptado a sus circunstancias fisiopatológicas. Los objetivos a conseguir son: a corto plazo prevenir la embolia pulmonar, evitar la progresión de la trombosis y mejorar la sintomatología, y a largo plazo, prevenir la recurrencia y disminuir las secuelas postrombóticas, valorando siempre las consecuencias de la hemorragia posible.

Tabla 3. Heparina no fraccionada. Ajuste de dosificación

TTPA (a las 4 h)	Modificar dosis (%)
Normal	> 20
1-1,5	> 15
1,6-2	0
2,1-3	< 15
> 3,1	< 20

El tratamiento se basa fundamentalmente en la administración de: *a*) hemoderivados para el tratamiento sustitutivo: FFP, concentrados de proteína C o antitrombina en las deficiencias específicas; *b*) heparinización (heparina no fraccionada o de bajo peso molecular); *c*) trombolíticos (urocinasa, estreptocinasa, t-PA); *d*) anticoagulación oral (warfarina, acenocumarol), y *e*) drogas antiplaquetarias (aspirina, dipiridamol).

Una vez diagnosticado la siguiente pregunta a resolver es la necesidad de tratamiento, intentando que el beneficio esperado sea superior al riesgo inherente al mismo. En general, cuando el trombo es un hallazgo, sin clínica ni signos de compromiso orgánico, el beneficio del tratamiento antitrombótico no ha demostrado ser superior al riesgo hemorrágico siendo quizá más adecuada la vigilancia estrecha del mismo. Si se trata de una arteria, la oclusión completa o casi completa es una urgencia médica porque dará lugar a infarto. En esta situación la trombólisis estará probablemente indicada para minimizar el daño y restablecer la circulación. Por el contrario, si el trombo arterial es grande pero no oclusivo o se trata de una vena, el tratamiento con heparina puede dar mejores resultados con menos riesgos.

La prevención y tratamiento de la enfermedad tromboembólica en el niño difiere de los adultos por varias razones: diferencias fisiológicas en el sistema hemostático dependientes de la edad, diferente etiología y localización de los procesos tromboembólicos y diferente respuesta a los agentes antitrombóticos. Hasta hace poco no se disponía de recomendaciones específicas^{18,19}. En la actualidad se han confeccionado esquemas terapéuticos basados parcialmente en la experiencia obtenida en adultos, adaptados a la edad pediátrica a partir de la casuística infantil publicada (estudios observacionales generalmente) y los datos de registros pediátricos que se van poniendo en marcha.

Heparina

La heparina es el fármaco de elección para el tratamiento de la TVP y EP. Requiere de una tasa adecuada de AT para ejercer su acción anticoagulante. Su farmacocinética varía en función de la edad lo que se tendrá en cuenta a la hora de dosificarla. La heparina no fraccionada la utilizamos en perfusión

continua (menor riesgo de complicaciones hemorrágicas) a dosis adecuada a la edad y peso corporal (18 U/kg/h en adolescentes, 20 U/kg/h en mayores de 1 año y 28 U/kg/h en menores de 1 año) tras un bolo de 75 U/kg¹⁷⁻¹⁹. El objetivo es conseguir un TTPA entre 1,5-2 veces su valor basal o una actividad anti-Xa entre 0,3-0,7 U/ml. La monitorización se efectuará a las 4 h de iniciado el tratamiento y cada vez que se modifique la dosis administrada (tabla 3). En ocasiones, pueden requerirse dosis altas de heparina en función de una disminución de AT (fisiológica de los primeros meses de vida, tratamiento con asparaginasa, síndrome nefrótico), el aclaramiento más rápido de la heparina o la existencia de proteínas reactantes de fase aguda que se ligan a la misma. En esos casos no se obtiene el TTPA deseado y convendría medir la tasa de AT y monitorizar con la actividad antiXa. La duración del tratamiento es de 5-7 días. En los casos de TVP extensa o EP el tiempo mínimo de tratamiento aconsejado es de 7-14 días iniciando la anticoagulación oral (AO) a partir del 5.º día. El solapamiento con AO dura 4-5 días, así que lo iniciaremos en base a la duración prevista de la heparinoterapia y se mantendrá durante 3 meses o incluso 6 meses si la trombosis ha sido espontánea. En neonatos la duración aconsejada es aún mayor (10-14 días) y no se administra AO¹⁸.

Los efectos adversos son la hemorragia, la osteoporosis (en general sólo cuando se asocian corticosteroides, altas dosis de heparina o períodos largo de tiempo) y la trombocitopenia inducida por la heparina (muy rara en niños)^{17,20}. En caso de hemorragia en la mayor parte de las ocasiones es suficiente con suspender la perfusión, dada la corta semivida del fármaco (1-2,5 h; menor en neonatos). Si se requiere un efecto inmediato podemos administrar sulfato de protamina, por vía intravenosa, 1 mg/100 mg heparina recibida en 2 últimas horas (máximo 50 mg). Actúa a los 5 min.

Las heparinas de bajo peso molecular (HBPM) tienen una serie de ventajas potenciales sobre la no fraccionada como la administración subcutánea, cada 12 h, mayor biodisponibilidad, farmacocinética predecible, menor monitorización, menor interferencia con otras drogas, menor riesgo hemorrágico. El uso de HBPM en niños no está bien establecido. Las empleamos en el proceso trombótico agudo cuando hay riesgo de sangrado (neonato, cirugía) o dificultad de vías para la administración y monitorización de la heparina convencional así como para la profilaxis primaria y secundaria de corta duración en sustitución de AO.

La dosis varía en función de la edad, peso corporal y tipo de HBPM. El objetivo terapéutico es conseguir un nivel de anti-Xa entre 0,5-1 U/mL a las 4 h de la administración lo que se consigue con enoxaparina a dosis de 1mg/kg en mayores de 2 meses y 1,5 mg/kg en menores de 2 meses y reviparina a do-

sis de 100-150 U/kg según pesen más o menos de 5 kg, por vía subcutánea, cada 12 h. Para la profilaxis las dosis recomendadas son del 50 % para enoxaparina y de 30 U/kg (> 5kg) y 50 U/kg (< 5 kg) para la reviparina^{18,21,22}.

En general no se precisa monitorización para la profilaxis con HBPM al menos que haya un fallo renal. Sin embargo para el tratamiento es conveniente la monitorización para garantizar que se está en rango terapéutico ya que en muchas ocasiones se administra en niños con enfermedades de base importantes con aumentado riesgo de hemorragia (insuficiencia renal añadida, trombocitopenia, etc.), o con mala perfusión con lo que la reabsorción subcutánea puede ser irregular. Se determina el nivel de anti-Xa a las 4 h de la inyección y cada vez que se modifique la dosis.

Anticoagulantes orales (AO)

Los dicumarínicos (acenocumarol, warfarina) actúan mediante la inhibición competitiva de la vitamina K resultando una disminución en plasma de los factores II, VII, IX, X, PC y PS vitamina-K dependientes. Se emplean en el tratamiento de la TVP/EP, tras la heparina, durante 3-6 meses para evitar recurrencias. A largo plazo se administran en las deficiencias severas protrombóticas sintomáticas, en la profilaxis de determinadas cardiopatías y en portadores de prótesis valvulares. Su aplicación en las edades pediátricas es problemática por varias razones. La deficiencia fisiológica de los citados factores durante los primeros años de vida (en recién nacidos llega a ser del 50%)^{23,24}, así como la menor capacidad fisiológica para la generación de trombina durante la infancia (lo que aumenta el riesgo hemorrágico), hacen desaconsejable su uso en los primeros meses de vida. En el neonato se tiende a alargar la heparinoterapia el tiempo suficiente para resolver la trombosis y demorar o evitar la AO en lo posible. Existen conocidas interferencias con determinados fármacos y componentes de la dieta que modifican la acción de los dicumarínicos. En los niños los cambios dietéticos son necesarios durante los primeros meses-años de vida y los procesos infecciosos intercurrentes tratados con antibióticos, vómitos y diarrea son más frecuentes que en otras edades, causando fluctuaciones en el INR por lo que se precisa una monitorización más frecuente. En contraste con los adultos, el control mensual es suficiente en el 20% de los niños²⁵.

Iniciamos la administración oral a dosis de 0,1-0,2 mg/kg/día (máximo 10-15 mg)²⁶ consiguiendo un INR de 2 a los 3-5 días generalmente, que es el tiempo en que se solapa con la heparinización. Posteriormente la dosis se va ajustando para mantener el INR en el rango deseado (tabla 4). No hay estudios clínicos que definan cual es el rango INR óptimo en niños no obstante se acepta el de 2,5 (2-3) para TVP extrapolando de las recomenda-

ciones para adultos. Sin embargo hay estudios que avalan que un INR entre 1,4-1,9 pudiera ser suficiente para un tratamiento eficaz y con menos riesgos en niños²⁵. En las deficiencias congénitas severas de PC o PS se requiere INR entre 3,5-4,5 y de 2,5-3,5 para pacientes con prótesis valvulares cardíacas. Se ha observado que los requerimientos de AO por Kg de peso corporal varían con la edad, necesitando más dosis cuanto más joven es el paciente. Se estima en 0,32 mg/kg en lactantes mientras que en adolescentes suele ser de 0,09 mg/kg de warfarina²⁶.

A pesar de mantener al paciente con INR entre 2-3, el riesgo de recurrencia de la TVP se estima en el 5%. La frecuencia de complicaciones hemorrágicas depende de la enfermedad de base, la presencia de coagulopatía concurrente y de la intensidad de la terapia. Con INR entre 2-3,5 se estima el sangrado leve sin consecuencias clínicas en un 20%, mientras que el grave es del 2% aproximadamente. En caso de hemorragia, dependiendo de la intensidad del problema y de la necesidad de continuar con la AO, se procederá a suspender la administración, administrar vitamina-k1, plasma o concentrados protrombóticos. Se desconoce la incidencia de necrosis cutánea en niños que debe ser muy escasa, quizá porque generalmente la AO se efectúa en niños previamente heparinizados.

Trombólisis

La actividad *in vitro* de los agentes trombolíticos depende de la conversión farmacológica del plasminógeno endógeno en plasmina. La capacidad total del sistema fibrinolítico se encuentra globalmente disminuida en la infancia, sobre todo el neonato que tiene una concentración de plasminógeno del 50% con relación al adulto, lo que da lugar a una lenta generación de plasmina.

La decisión para la utilización de los trombolíticos no es fácil y requiere una cuidadosa evaluación dado los riesgos potenciales del tratamiento. La trombólisis sistémica está indicada en casos de oclusión arterial con compromiso de órgano o miembro, en el EP masivo o que no responde al tratamiento con heparina y se discute su utilización en la TVP aguda y extensa. Esta modalidad terapéutica tiene un mayor riesgo hemorrágico por lo que puede no estar indicada en pacientes que hayan sufrido una interven-

Tabla 4. Normograma de dosis de mantenimiento de AO¹⁸

INR	Modificación dosis
1,1-1,4	> 20%
1,5-1,9	> 10%
2-3	Igual
3,1-3,5	< 10%
> 3,5	Suspender hasta INR 3,5 Reiniciar con el 20% de la dosis previa

ción quirúrgica mayor o sangrado digestivo en las últimas 4-6 semanas, traumatismo craneal severo o neurocirugía, hipertensión arterial no controlada, úlcera péptica activa y en general que presenten riesgo de sangrado en zonas críticas. Las contraindicaciones formales en pediatría están por definir²⁷. Por este mismo motivo se debe excluir la existencia de otras deficiencias asociadas como trombopenia o deficiencia de factores vitamina-K-dependientes. Su eficacia se reduce con el tiempo transcurrido entre la presentación del proceso trombótico y el inicio de la trombólisis, por lo que se desaconseja en trombosis de más de 7 días de evolución.

Los dos fármacos más empleados en nuestro medio son la urocinasa (UK) y el activador tisular del plasminógeno (rt-PA)^{18,27,28}. La UK se emplea en perfusión continua intravenosa a dosis de 4.400 U/kg/h, tras un bolo de 4.400 U/kg. La duración se estima entre 6-12 h, pero en ocasiones requiere más tiempo (24 h). El rt-PA se utiliza también en perfusión continua y a dosis de 0,5 mg/kg/h durante 6 h, tras un bolo de 50 U/kg²⁸. El control clínico y de laboratorio debe ser estricto por el riesgo de sangrado por lo que este tratamiento debe administrarse en una UCIP. Valoraremos la fibrinólisis con el incremento de los D-dímeros y PDF y vigilemos la consiguiente disminución de fibrinógeno que debemos mantener por encima de 100 mg/dl. Si el citado incremento no se produce adecuadamente, pensar en la posibilidad de un déficit de plasminógeno fisiológico (neonatos) o adquirido y reponerlo con FFP. Las medidas de compresión local y terapia de soporte suelen ser suficiente para controlar el sangrado leve. En caso de hemorragia importante, suspender la perfusión y administrar crioprecipitado (1 U/5 kg). Si hay riesgo vital añadir antifibrinolíticos por vía intravenosa¹⁸.

Con este tratamiento se consigue una lisis parcial o total del trombo en el 70% de los casos. El riesgo de hemorragia mayor se estima en un 11% de los niños tratados, observándose hemorragias menores en el 50% de los casos. Es conveniente administrarlo conjuntamente con heparina²⁹ convencional o HBPM) para evitar la progresión del trombo iniciando la heparinización durante o inmediatamente después de la terapia trombolítica.

Antiagregantes plaquetarios

Generalmente se utilizan en los procesos tromboembólicos arteriales. Están indicados en pacientes con prótesis valvulares que han tenido trombosis a pesar de la AO, ACV, portadores de *stents* y *shunts*), enfermedad de Kawasaki, prevención de oclusión arterial de órganos trasplantados, arteritis de Takayasu³⁰. El más utilizado es el ácido acetilsalicílico a dosis empíricas variables que oscila entre 1-5 mg/kg/d para la profilaxis secundaria de algunos ACV, en la prevención de la trombosis del *shunt* de Blalock-Taussig, *stents* intravasculares y enfermedad de Kawasaki. No hay estudios que comparen la efectividad de distin-

tas dosis y suele decirse que no se precisa monitorización¹⁸. Se utiliza a dosis de 6-20 mg/kg/día conjuntamente con dicumarínicos en portadores de válvulas mecánicas que a pesar de un INR en rango adecuado sufren embolismo²⁶. En la enfermedad de Kawasaki, durante la fase aguda (2 semanas) se administran 80-100 mg/kg/d; posteriormente si hay evidencia de afectación de las coronarias se administrará a dosis profilácticas (3-5 mg/kg/d) durante al menos 7 semanas. A vigilar el sangrado y la posibilidad del síndrome de Reye. El dipiridamol se emplea a dosis de 2-5 mg/kg/día como sustitutivo del ácido acetilsalicílico o asociado a él en las situaciones expuestas anteriormente. En caso de hemorragia es conveniente suspender la administración y dependiendo de su intensidad, se ha utilizado concentrado de plaquetas, DDVP o derivados plasmáticos ricos en factor Von Willebrand¹⁸.

Tratamiento sustitutivo

Además del FFP, desde hace unos años se dispone de concentrados de proteína C y antitrombina para el tratamiento sustitutivo de las deficiencias tanto congénitas como adquiridas de estos anticoagulantes naturales. En la deficiencia severa homocigota o doble heterocigota de PC (*púrpura fulminans*) se administra FFP 10 mL/kg cada 8 h o bien 20-60 U/Kg cada 6-8 h de concentrado de PC (ajustando las dosis posteriores según el rendimiento obtenido), hasta que las lesiones trombóticas se resuelvan (6-8 semanas aproximadamente). La deficiencia homocigota de PS también se presenta al nacimiento como una *púrpura fulminans*³¹⁻³³. No se dispone de concentrado de PS por lo que el tratamiento sustitutivo será FFP como en la deficiencia de PC. La deficiencia de homocigota de AT es extremadamente rara. Las deficiencias en torno al 10% provocan tromboembolismo venoso o arterial que se manifiesta en la primera década de la vida. El concentrado de AT se administra inicialmente en dosis de 50 U/kg, siguiendo con una dosis diaria del 20% de la cantidad inicial, dada su elevada semivida³⁴.

Comentarios

Los procesos tromboembólicos en niños, son diagnosticados con mayor frecuencia en los centros hospitalarios, especialmente en dos picos de edad: en los dos primeros años y en la adolescencia. A la hora del diagnóstico y de decidir el plan terapéutico se deben tener en cuenta los cambios evolutivos de la hemostasia y coagulación propios de la infancia. La enfermedad tromboembólica es poligénica y multifactorial. El riesgo a padecerla se relaciona con todos aquellos factores de riesgo genético y circunstanciales a los que cada paciente se ve expuesto. En los niños, la presencia de factores de riesgo adquiridos (catéter, infección, cáncer, cardiopatía, nutrición parenteral, quimioterapia, etc.) que justifican por sí solos la presencia de la trombosis hace que no

se investigue, en muchos casos, la coexistencia de los factores genéticos de riesgo. Sin embargo, es importante el estudio de trombofilia porque de ello se derivan consecuencias prácticas relacionadas con la recomendación de profilaxis, intensidad y duración de la misma. Parece razonable extender el estudio a la familia, tanto cuando el niño sea el caso índice, como cuando lo sean sus padres.

Bibliografía

- David M, Andrew M. Venous thromboembolism complications in children: a critical review of the literature. *J Pediatr* 1993;123:337-46.
- Andrew M, David M, Adams M, Ali K, Anderson R, Barnard D, et al. Venous thromboembolic complications (VTE) in children: first analyses of the Canadian Registry of VTE. *Blood* 1994;83:1251-57.
- Nowak-Gottl U, Kosch HG, Aschkal, Kohlhase B, Vielhaber H, Kurlmann G, et al. Resistance to activate protein C (APCR) in children with venous or arterial thromboembolism. *Br J Haematol* 1996;92:992-8.
- Monagle P, Adams M, Mahoney M, Ali K, Barnard D, Bernstein M, et al. Outcome of Pediatric Thromboembolic Disease: A Report from the Canadian Childhood Thrombophilia Registry *Pediatr Res* 2000;47:763-6.
- Nowak-Gottl U, von Kries R, Gobel U. Neonatal symptomatic thromboembolism in Germany: two year survey. *Arch Dis Child* 1997;76:163-7.
- Schmidt B. The etiology, diagnosis and treatment of thrombotic disorders in newborn infants: A call for international and multi-institutional studies. *Sem Perinatol* 1997;21:86-9.
- Beck C, Dubois J, Grignon A, Lacroix J, David M. Incidence and risk factors of catheter-related deep vein thrombosis in pediatric intensive care unit: A prospective study. *J Pediatr* 1998;133:237-41.
- Ehrenforth S, Junker R, Koch HG, et al. Multicentre evaluation of combined prothrombotic defects associated with thrombophilia in childhood; the Childhood Thrombophilia Study Group. *Eur J Pediatr* 1999;158(s):97-104.
- Kosch AK, Junker R, Kurnik K, Schobess R, Günter G, Koch HG, Nowak-Göttl U. Prothrombotic risk factors in children with spontaneous venous thrombosis and their asymptomatic parents: a family study *Thrombosis Research* 2000;99:531-7.
- Segel G, Francis C. Anticoagulant proteins in childhood venous and arterial thrombosis: a review. *Blood Cells, Molecules and Diseases* 2000;26:1-21.
- Dasi-Carpio MA. Factores de Riesgo Hereditario en los procesos trombóticos del niño. *Rev Iberoamer Tromb Hemost* 2001;14:68-84.
- Nuss R, Hays T, Manco-Johnson M. Childhood thrombosis. *Pediatrics* 1999;96:291-4.
- Manco-Johnson, M. Disorders of hemostasis in childhood: risks factors for venous thromboembolism. *Thromb Haemost* 1997;78:710-4.
- Estelles A, Garcia-Plaza I, Dasi MA, Aznar J, Duarte M, Sanz G, et al. Severe inherited "homozygous" protein C deficiency in a newborn infant. *Thromb Haemost* 1984;52:53-6.
- Tripodi A, Mannucci PM. Markers of activated coagulation and their usefulness in the clinical laboratory. *Clin Chem* 1996;42:664-9.
- Mitchell L, Chait P, Ginsberg J, et al. Comparison of venography with ultrasound for the detection of venous thrombosis in the upper body in children: results of the PARKAA estudy *Blood* 1999;94(S1):588.
- Andrew M, Marzinotto V, Blanchette V, Ginsberg J, Burrows P, Benson L, et al. Heparin therapy in pediatric patients: a prospective cohort study. *Pediatr Res* 1994;35:78-83.
- Monagle P, Michelson A, Bovill E, Andrew M. Antithrombotic Therapy in Children. *Chest* 2001;111 (s)9:344-70.
- Andrew M, Michelson AD, Bovill E, Leaker M, Massicotte MP. Guidelines for antithrombotic therapy in pediatric patients. *J Pediatr* 1998;132:575-88.
- Murdoch IA, Beattie RM, Silver DM. Heparin-induced thrombocytopenia in children. *Acta Paediatr* 1993;82:495-7.
- Massicotte P, Adams M, Marzinotto V, Brooker LA, Andrew M. Low-molecular-weight heparin in pediatric patients with thrombotic disease: a dose finding study. *J Pediatr* 1996;128:313-8.
- Dix D, Andrew M, Marziotto V, Charpentier K, Bridge S, Monagle P, et al. The use of low molecular weight heparin in pediatric patients: a prospective cohort study. *J Paediatr* 2000;136:439-45.
- Andrew M, Paes B, Miiner R, Johnston M, Tollefsen DM, Powers P. Development of the human coagulation system in the full-term infant. *Blood* 1987;70:165-72.
- Reverdiau-Moalic P, Delahousse B, Body G, Bardos P, Leroy J, Gruel Y. *Blood* 1996;88:900-6.
- Streif W, Andrew M, Marzinotto V, Massicotte P, Chan AKC, Julian JA, et al. Analysis of warfarin therapy in pediatric patients: a prospective cohort study. *Blood* 1999;94:3007-14.
- Andrew M, Marzinotto V, Brooker L, Adams M, Ginsberg J, Freedom R, et al. Oral anticoagulant therapy in pediatric patients: a prospective study. *Thromb Haemost* 1994;71:265-9.
- Chalmers EA, Gibsin BES Thrombolytic therapy in the management of pediatric thromboembolic disease. *Br J Haematol* 1999;104:14-21.
- Knofler R, Dinger J, Kabus M, Müller D, Lauterbach I, Rupprecht E, et al. Thrombolytic therapy in children. Clinical experiences with recombinant tissue-plasminogen activator. *Sem Thromb Hemost* 2001;27:169-74.
- Manco-Johnson MJ, Nuss R, Hays T, Krupski W, Drose J, Manco-Johnson ML. Combined thrombolytic and anticoagulant therapy for venous thrombosis in children. *J Pediatr* 2000;136:446-53.
- Le Blanc J, Sett S, Vince D. Antiplatelet therapy in children with left-sided mechanical prostheses. *Eur J Cardiothorac Surg* 1993;(S1) 110-5.
- Dreyfus M, Magny JF, Bridey F, Schwaerz HP, Planche C, Dehan M, et al. Treatment of homozygous Protein C deficiency and neonatal purpura fulminans with a purified Protein C concentrate. *N Engl J Med* 1991;325:1565-8.
- Baliga V, Thwaites R, Tillyer ML, Minford A, Parapia L, Allgrove J. Homozygous protein C deficiency management with protein C concentrate. *Eur J Pediatr* 1995;154:534-8.
- Minford AMD, Parapia LA, Stainforth, Lee D. Treatment of homozygous protein C deficiency with subcutaneous protein C concentrate. *Br J Haematol* 1996;93:215-6.
- Vinazzer H. Hereditary and acquired antithrombin deficiency. *Seminars Thromb Hemost* 1999;25:257-66.

TRATAMIENTO HORMONAL SUSTITUTIVO, BALANCE HEMOSTÁTICO Y ENFERMEDAD CORONARIA. SU INTERACCIÓN CON FACTORES GENÉTICOS Y ADQUIRIDOS

A. ESTELLÉS¹, J. GILBERT-ESTELLÉS², F. ESPAÑA¹ Y J. AZNAR³

¹Centro de Investigación, ²Centro Maternal y ³Departamento de Biopatología Clínica. Hospital Universitario La Fe. Valencia.

El debate actual sobre la utilización de la terapia hormonal sustitutiva (THS), y su relación con la disminución o no del riesgo coronario en la mujer posmenopáusica, ha trascendido el ámbito de las publicaciones científicas para llegar a la prensa y revistas no especializadas.

Diversos estudios indican que los estrógenos tienen un impacto positivo sobre varios factores de riesgo de la enfermedad cardiovascular, ya que mejoran la función endotelial, tienen un efecto favorable sobre el metabolismo lipoproteico y parecen favorecer la fibrinólisis¹⁻⁹.

Además, los estudios observacionales sugieren que el estrógeno es beneficioso para el sistema cardiovascular. En relación con la THS en mujeres sanas, diversos estudios epidemiológicos indican que la utilización de estrógenos reduce el riesgo de enfermedad cardiovascular en la posmenopausia. En general, los estudios epidemiológicos dan un riesgo relativo de enfermedad coronaria de 0,64-0,65 en las usuarias de terapia estrogénica en la posmenopausia, en comparación con las no usuarias^{1,2,10,11}.

En relación a la utilización de la THS en mujeres con enfermedad coronaria preestablecida, algunos ensayos clínicos dan resultados contradictorios¹²⁻¹⁵. El estudio HERS¹² no sólo no confirma los trabajos observacionales sobre THS, sino que muestra que la terapia de sustitución con estrógenos orales y progestágenos puede ser perjudicial en el período de inicio de la THS, al menos en diversos subgrupos de mujeres. Sin embargo, este último estudio también indica que esta terapia ejerce un papel beneficioso cuando se prolonga su utilización.

El aumento de accidentes cardiovasculares y fenómenos tromboembólicos en el primer año de THS en mujeres con enfermedad coronaria preestablecida ha dado pie a la especulación acerca de la presencia de factores predisponentes genéticos en algún subgrupo de mujeres. Se ha sugerido que estos factores genéticos, tales como factor V Leiden o protrombina G20210A, serían responsables del aumento del riesgo trombótico en usuarias de THS¹⁶⁻¹⁹. Sin embargo, es improbable que un solo factor pueda explicar este aumento de riesgo trombótico durante el primer año de uso. Factores adquiridos de riesgo aterogénico tales como obesidad, tabaquis-

mo, dislipemia, resistencia a la insulina e hipertensión forman un complejo que interacciona con mediadores hemostáticos, trombóticos e inflamatorios que pueden desembocar en el fenómeno aterotrombótico¹⁹. Los factores congénitos de riesgo aterogénico no sólo interaccionan entre sí, sino que pueden hacerlo con los factores ambientales a los que pueden estar expuestos.

Los estudios previos acerca de los polimorfismos genéticos posiblemente implicados en la trombosis arterial muestran una alta variabilidad en la asociación con enfermedad coronaria. Sin embargo, debido a la baja prevalencia de las variantes genéticas, los estudios caso-control no son los más adecuados en este caso.

Una de las principales dificultades en la evaluación de los resultados en relación a la THS y el sistema hemostático es que los ensayos publicados suele ser con un número de muestras pequeño y, además, se realizan con distintos tipos de terapia. Por una parte, a las mujeres histerectomizadas sólo se les administra estrógenos, pero la vía de administración puede ser oral o transdérmica. El tipo de estrógeno también varía de unos estudios a otros, así como la dosis y la forma de utilización. En las mujeres con útero intacto, a la terapia estrogénica de sustitución se le añade un gestágeno. Por ello se deben tener en cuenta todas estas variables cuando se valoran los resultados obtenidos.

Por otra parte, hay que distinguir entre el efecto de la THS sobre la prevención primaria de la enfermedad cardiovascular y la influencia de dicha terapia en mujeres con enfermedad coronaria preestablecida, es decir, su efecto sobre la prevención secundaria. Como hemos indicado, los estrógenos podrían disminuir el riesgo de enfermedad coronaria, al menos en mujeres sanas, por diversos mecanismos, incluyendo una mejora del perfil lipídico, un efecto antiaterosclerótico, un aumento de factores vasodilatadores y antiagregantes plaquetarios, una inhibición de la oxidación de lipoproteínas y, por último, un efecto favorable sobre el sistema fibrinolítico.

En relación al efecto de los estrógenos sobre el metabolismo lipídico^{4,6,20-24}, éste varía según el estrógeno utilizado y su dosis, la vía de administración y si se asocia o no a progestágenos. Pero, en general,

el estrógeno disminuye los niveles de colesterol total, por reducción de la concentración de LDL-colesterol, aumenta los niveles de HDL-colesterol y reduce los niveles de Lp(a), fundamentalmente en las mujeres con niveles previos más elevados. Algunos polimorfismos del receptor de estrógenos están asociados a un aumento del efecto de la THS sobre el HDL-colesterol²³. Los estrógenos también pueden proteger a las lipoproteínas de procesos de oxidación. En relación a los triglicéridos, algunos estrógenos administrados por vía oral pueden aumentar sus niveles. Sin embargo, los administrados por vía transdérmica los disminuyen. La adición de gestágeno puede modificar ligeramente estos efectos.

Los estrógenos tienen también efectos favorables sobre la pared vascular y el flujo sanguíneo^{8,21}, favoreciendo la síntesis de óxido nítrico y de prostaciclina por la pared vascular, lo que produce vasodilatación. Por otra parte, también producen una disminución del índice de pulsatilidad arterial, lo que puede reducir el riesgo de aparición de vasospasmo arterial.

Modificaciones del sistema hemostático con la terapia hormonal sustitutiva

Existen divergencias en la literatura sobre los efectos de la THS sobre la hemostasia. En general, se suele aceptar que producen una ligera hipercoagulabilidad y un aumento de la actividad fibrinolítica.

A pesar del supuesto efecto favorable sobre la enfermedad cardiovascular, se ha descrito un aumento de enfermedad tromboembólica venosa en las usuarias de THS²⁵⁻³⁰. De todas formas, aunque el riesgo relativo del tromboembolismo venoso en dichas usuarias puede oscilar entre 2 y 3, el riesgo absoluto es bajo, aproximadamente un caso por cada 5.000 mujeres/año con THS. Además, el aumento del riesgo es fundamentalmente durante el primer año, siendo el riesgo a largo plazo similar a las no usuarias. Sin embargo, habría que tener en cuenta que, ya que el riesgo de tromboembolismo venoso es bajo en la mujer sana de mediana edad, los beneficios de la THS para los síntomas menopáusicos y la prevención de la osteoporosis, así como para la disminución del riesgo coronario, podrían aventajar al riesgo de tromboembolismo venoso.

El aumento del riesgo de tromboembolismo venoso tras la THS puede deberse a la hipercoagulabilidad sanguínea que puede producirse, fundamentalmente cuando la vía de administración del estrógeno es la oral. Sin embargo, otros autores no encuentran modificaciones de los parámetros de la coagulación. Así, hay autores que encuentran un aumento de los niveles de factor VII, de los fragmentos 1 + 2 de la protrombina y resistencia a la proteína C activada, así como disminución de antitrombina, después de la THS, mientras que otros no observan incremento del factor VII, ni variaciones del complejo trombina:antitrombina, fragmento 1 + 2 de la protrombina, etc., habiéndose indicado también

una disminución en los niveles de fibrinógeno y de la viscosidad plasmática^{5,9,20,31-37}.

En relación al sistema fibrinolítico, los resultados descritos en la literatura no son concluyentes, aunque se ha observado que la THS podría tener un efecto beneficioso sobre la actividad fibrinolítica, debido a una disminución de la actividad del inhibidor del activador del plasminógeno tipo 1 (PAI-1)^{3,7,33,38-40}.

En un estudio realizado por nuestro grupo, para valorar el efecto de los niveles e isoformas de la Lp(a) sobre el sistema fibrinolítico en la menopausia y su relación con la THS, se llegó a la conclusión de que el aumento de la actividad fibrinolítica observado en las mujeres tras dicha terapia podía explicarse por dos mecanismos independientes. Por una parte, por la disminución de los niveles del PAI-1 y, por otra, por la disminución de la inhibición en la generación de plasmina debido a la reducción de los niveles de Lp(a)²².

Parece pues que los estrógenos tienen efecto beneficioso sobre ciertos factores de riesgo de enfermedad cardiovascular en la posmenopausia, pero es importante conocer si la terapia a la que se añade progestágenos influye en dicho efecto. Se ha descrito que los progestágenos podrían influir negativamente en el perfil lipídico. Sin embargo, se ha indicado que el posible impacto negativo de los agentes progestágenos en la enfermedad cardiovascular sería a corto plazo y que a largo plazo no modificarían los efectos beneficiosos de los estrógenos.

Terapia hormonal sustitutiva y modificaciones del sistema hemostático en la mujer con enfermedad coronaria

Desde hace tiempo se ha indicado la existencia de una disminución de la actividad fibrinolítica en la enfermedad coronaria, debido fundamentalmente a un aumento de los niveles circulantes de PAI-1. De hecho, el PAI-1 se ha indicado como un factor de riesgo independiente de reinfarcto en pacientes jóvenes. Por otra parte, el hallazgo de un aumento de la síntesis de PAI-1 en arterias ateroscleróticas parece indicar que el papel de este inhibidor fibrinolítico no es sólo trombogénico sino que puede también contribuir a la isquemia vascular al favorecer el desarrollo del proceso aterosclerótico.

En relación con ello, y como resumen de lo descrito en la literatura y de nuestra propia experiencia, se ha observado que en las mujeres con enfermedad coronaria, a las que se les administra THS con estrógenos transdérmicos existe una disminución de los niveles de Lp(a), así como una mejora de la actividad fibrinolítica, debido fundamentalmente a una disminución en los niveles de PAI-1, todo ello con una ligera disminución de los niveles de inhibidores de la coagulación. La mejora de la actividad fibrinolítica debido a disminución de PAI-1, fue más pronunciada en aquellas pacientes con genotipo 4G/4G del PAI-1, en las que se detectó unos niveles de este

inhibidor más elevados antes de administrarles THS^{41,42}.

Por lo tanto, las modificaciones observadas con estrógenos transdérmicos en la mujer con enfermedad coronaria no parece justificar el aumento de enfermedad tromboembólica venosa, señalado en el estudio HERS¹², aunque en dicho estudio se emplearon estrógenos orales que, como hemos indicado al hablar de la mujer sana, parecen producir una mayor hipercoagulabilidad. En la actualidad se están llevando a cabo estudios genéticos para identificar grupo de mujeres con alto riesgo en el estudio HERS.

Otro de los campos emergentes en relación al período menopáusico es el empleo de otras terapias como SERM (moduladores selectivos de los receptores de estrógenos), tibolona, fitoestrógenos, así como su papel sobre la enfermedad cardiovascular y la hemostasia^{43,44}. Los estudios no han dado todavía resultados concluyentes.

En conclusión, dado el uso generalizado de la THS en mujeres, la identificación de subgrupos que tengan factores predisponentes de riesgo aterotrombótico y/o episodios de riesgo mientras reciben THS tiene implicaciones importantes para diseñar terapias más seguras y eficaces que lleven consigo una reducción del riesgo. Aunque se ha sugerido la determinación del factor V Leiden o la variante de la protrombina G20210A en mujeres con historia familiar de trombosis antes del uso de terapia estrogénica, los estudios futuros nos indicarán si uno de estos factores genéticos son importantes para el riesgo cardiovascular de las mujeres posmenopáusicas y deberían ser considerados antes de iniciar la THS.

Bibliografía

- Chae CV, Ridker PM, Manson JE. Postmenopausal hormone replacement therapy and cardiovascular disease. *Thromb Haemost* 1997;78:770-80.
- Davidson MH, Maki KC, Marx P, et al. Effects of continuous estrogen and estrogen-progestin replacement regimens on cardiovascular risk markers in postmenopausal women. *Arch Intern Med* 2000;160:3315-25.
- Scarabin PY, Alhencgelas M, Plubureau G, et al. Effects of oral and transdermal estrogen/progesterone regimens on blood coagulation and fibrinolysis in postmenopausal women. A randomized controlled trial. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997;17:3071-8.
- Espeland MA, Marcovina SM, Miller V, et al. Effects of postmenopausal hormone therapy on lipoprotein(a) concentration. *Circulation* 1998;98:979-86.
- Meade TW. Hormone replacement therapy and haemostatic function. *Thromb Haemostas* 1997;78:765-9.
- Kim CJ, Min YK, Ryu WS, et al. Effect of hormone replacement therapy on lipoprotein(a) and lipid levels in postmenopausal women. Influence of various progestogen and duration of therapy. *Arch Intern Med* 1996;156:1693-700.
- Gilbert J, Estellés A, Cano A, et al. The effect of estrogen replacement therapy with or without progestogen on the fibrinolytic system and coagulation inhibitors in postmenopausal status. *Am J Obstet Gynecol* 1995;173:1849-54.
- Mijatovic V, van der Mooren MJ, Stehouwer CD, et al. Postmenopausal hormone replacement, risk estimators for coronary artery disease and cardiovascular protection. *Gynecol Endocrinol* 1999;13:130-44.
- Nabulsi AA, Folsom AR, White A, et al. Association of hormone-replacement therapy with various cardiovascular risk factors in postmenopausal women. *N Engl J Med* 1993;328:1069-75.
- The Writing group for the PEPI trial. Effects of estrogen or estrogen/progestin regimens on heart disease risk factors in postmenopausal women. *JAMA* 1995; 273: 199-200.
- Grodstein F, Manson JE, Colditz GA, et al. Postmenopausal hormone reduces risk of heart disease in healthy women. *Ann Intern Med* 2000;133:933-41.
- Hulley S, Grady D, Bush T, et al. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. *JAMA* 1998;280:605-13.
- Herrington DM, Klein KP. Cardiovascular trials of estrogen replacement therapy. *Ann N Y Acad Sci* 2001;949:153-62.
- Mosca L, Collins P, Herrington DM, et al. Hormone replacement therapy and cardiovascular disease. A statement for healthcare professionals, from American heart association. *Circulation* 2001;104:499-503.
- Shlipak MG, Angeja BG, Go AS, Frederick PD, Canto JG, Grady D. Hormone therapy and in-hospital survival after myocardial infarction in postmenopausal women. *Circulation* 2001;104:2300-4.
- Furberg CD, Vittinghoff E, Davidson M, et al. Subgroup interactions in the Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study: lessons learned. *Circulation* 2002;105:917-22.
- Psaty BM, Smith NL, Lemaitre RN, Vos HL, Heckbert SR, LaCroix AZ, Rosendaal FR. Hormone replacement therapy, prothrombotic mutations, and the risk of incident nonfatal myocardial infarction in postmenopausal women. *JAMA* 2001;285:906-13.
- Braunstein JB, Kershner DW, Bray P, et al. Interaction of hemostatic genetics with hormone therapy: new insights to explain arterial thrombosis in postmenopausal women. *Chest* 2002;121:906-20.
- Rosendaal FR, Vessey M, Rumley A, Daly E, Woodward M, Helmerhorst FM, Lowe GD. Hormonal replacement therapy, prothrombotic mutations and the risk of venous thrombosis. *Br J Haematol* 2002;116:851-4.
- Cushman M, Legault C, Barrett-Connor E, et al. Effect of postmenopausal hormones on inflammation-sensitive proteins: the Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions (PEPI) Study. *Circulation* 1999;100:717-22.
- Lip GY, Blann AD, Jones AF, Beevers DG. Effects of hormone-replacement therapy on hemostatic factors, lipids factors, and endothelial function in women undergoing surgical menopause: Implications for prevention of atherosclerosis. *Am Heart J* 1997;134:764-71.
- Estellés A, Cano A, Falcó C, España F, Gilabert J, Aznar J. Lipoprotein(a) levels and isoforms and fibrinolytic activity in postmenopause. Influence of hormone replacement therapy. *Thromb Haemost* 1999;81:104-10.
- Herrington DM, Howard TD, Hawkins GA, et al. Estrogen-receptor polymorphisms and effects of estrogen replacement on high-density lipoprotein cholesterol in women with coronary disease. *N Engl J Med* 2002;346:967-74.
- Shlipak MG, Simon JA, Vittinghoff E, Lin F, Barrett-Connor E, Knopp RH, Levy RI, Hulley SB. Estrogen and progestin, lipoprotein(a), and the risk of recurrent coronary heart disease events after menopause. *JAMA* 2000;283:1845-52.
- Pérez-Gutthann S, García-Rodríguez LA, Castellsague J, Duque-Oliart A. Hormone replacement therapy and risk of thromboembolism: population based case-control study. *BMJ* 1997;314:796-800.
- Varas-Lorenzo C, García-Rodríguez LA, Cattaruzzi C, et al. Hormone replacement therapy and the risk of hospitalization for venous thromboembolism: a population-based study in Southern Europe. *Am J Epidemiol* 1998;147:387-90.
- Daly E, Vessey MP, Hawkins MM, Carson JL, Gough P, Marsh S. Risk of venous thromboembolism in users of hormone replacement therapy. *Lancet* 1996;348:977-80.
- Lowe G, Woodward M, Vessey M, et al. Thrombotic variables and risk of idiopathic venous thromboembolism in women aged 45-64 years. Relationship to hormone replacement therapy. *Thromb Haemost* 2000;83:530-5.
- Hoibraaten E, Qvigstad, TO Andersen, et al. The effects of hormone replacement therapy (HRT) on hemostatic variables in women with previous venous thromboembolism- results from a randomized, double-blind, clinical trial. *Thromb Haemost* 2001;85:775-81.
- Rosendaal FR, Helmerhorst FM, Vandenbroucke JP. Female hormones and thrombosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002;22:201-10.
- Venkavaara S, Silveira A, Hakala-Ala-Pietilä T. Effects of oral and transdermal estrogen replacement therapy on markers of coagulation, fibrinolysis, inflammation and serum lipids and lipoproteins in postmenopausal women. *Thromb Haemost* 2001;85:619-25.
- Douketis JD, Gordon M, Johnston M, Julian JA, Adachi JR, Ginsberg JS. The effects of hormone replacement therapy on thrombin generation, fibrinolysis inhibition, and resistance to activated protein C: prospective cohort study and review of literature. *Thromb Res* 2000;99:25-34.
- Teede HJ, McGrath BP, Smolich JJ, et al. Postmenopausal hormone replacement therapy increases coagulation activity and fibrinolysis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000;20:1404-9.
- Van Baal WM, Emeis JJ, van der Mooren, et al. Impaired procoagulant-anticoagulant balance during hormone replacement therapy? A randomised, placebo-controlled 12-week study. *Thromb Haemost* 2000;83:29-34.
- Winkler UH, Altkemper R, Kwee B, Helmond FA, Coelingh Bennink HJ. Effects of tibolone and continuous combined hormone replacement therapy on parameters in the clotting cascade: a multicenter, double-blind, randomized study. *Fertil Steril* 2000;74:10-9.

36. Hoibraaten E, Mowinckel MC, de Ronde H, Bertina RM, Sandset PM. Hormone replacement therapy and acquired resistance to activated protein C: results of a randomized, double blind, placebo-controlled trial. *Br J Haematol* 2001;115:415-20.
37. Cushman M. Effects of estrogen and selective estrogen receptor modulators on hemostasis and inflammation: potential differences among drugs. *Ann N Y Acad Sci* 2001;949:175-80.
38. Gebara OEC, Mittleman MA, Walsh BW, et al. Fibrinolytic potential is significantly increased by oestrogen treatment in postmenopausal women with mild dyslipidaemia. *Heart* 1998;80:235-9.
39. Koh KK, Horne MK, Cannon R. Effects of hormone replacement therapy on coagulation, fibrinolysis, and thrombosis risk in postmenopausal women. *Thromb Haemostas* 1999;82:626-33.
40. Brown NJ, Abbas A, Byrne D, Schoenhard JA, Vaughan DE. Comparative effects of estrogen and angiotensin-converting enzyme inhibition on plasminogen activator inhibitor-1 in healthy postmenopausal women. *Circulation* 2002;105:304-9.
41. Falcó C, Tormo G, Estellés A, España F, Tormo E, Gilabert J, et al. Fibrinolysis and lipoprotein(a) in women with coronary artery disease. Influence of hormone replacement therapy. *Haematologica* 2001;86:92-8.
42. Grancha S, Estellés A, Tormo G, Falcó C, Gilabert J, España F, et al. Plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) promoter 4G/5G genotype and increased PAI-1 circulating levels in postmenopausal women with coronary artery disease. Influence of hormone replacement therapy. *Thromb Haemost* 1999;81:S16-21.
43. De Valk de Roo GW, Stehouwer C, Meijer P, et al. Both raloxifene and estrogen reduce major cardiovascular risk factor in healthy postmenopausal women. A 2-year, placebo-controlled study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999;19:2993-3000.
44. Clarkson TB, Anthony MS, Morgan TM. Inhibition of postmenopausal atherosclerosis progression: a comparison of the effects of conjugated equine estrogens and soy phytoestrogens. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:41-7.

ORIENTACIÓN DIAGNÓSTICA ANTE UNA DIÁTESIS HEMORRÁGICA

E. ROCHA, C. PANIZO, R. LECUMBERRI, M. PÉREZ SALAZAR, P. SÁNCHEZ ANTÓN Y J. ZARZA

Servicio de Hematología y Hemoterapia. Clínica Universitaria de Navarra. Facultad de Medicina. Universidad de Navarra. Pamplona.

Introducción

El sistema hemostático, como mecanismo de defensa, trata de impedir la pérdida de sangre y detener la hemorragia cuando se produce una lesión. Para que ello sea posible se necesita una correcta integridad del árbol vascular, unas plaquetas normales tanto en número como en actividad funcional y un adecuado funcionamiento de los mecanismos de coagulación y fibrinólisis. Una alteración de cualquiera de estos apartados provocará la aparición de un cuadro hemorrágico. Estas alteraciones pueden ser de tipo congénito o adquirido, aunque son mucho más frecuentes estas últimas. Las alteraciones congénitas se caracterizan, habitualmente, por la existencia de una anomalía en los mecanismos plaquetarios o en las proteínas de la coagulación. Sin embargo, las alteraciones adquiridas suelen producirse por alteraciones complejas que afectan simultáneamente varios de los mecanismos involucrados en el proceso hemostático.

La evaluación de enfermos para diagnóstico de un proceso hemorrágico se suele realizar en alguna de las siguientes cuatro situaciones:

1. Pacientes que acuden al médico por presentar una historia actual o pasada de hemorragias inesperadas o excesivas. En estos enfermos la primera cuestión que debe plantearse es si la hemorragia está causada por una anomalía sistémica o por un problema anatómico o mecánico de los vasos; para ello, en muchas ocasiones, la historia clínica y la exploración tienen un gran valor, ya que pacientes con hemorragias de localización múltiple y sangrado frecuente suelen tener un defecto sistémico, mientras que aquellos con hemorragias localizadas y de aparición aislada tendrán habitualmente una causa anatómica.

2. Enfermos en los que se ha detectado la existencia de alguna anomalía en las pruebas de rutina de hemostasia realizadas en el laboratorio, y cuyo significado requiere aclaración. En estos casos la pregunta inicial es si el hallazgo tiene relevancia clínica. De nuevo la historia permite contestar a esta pregunta con frecuencia.

3. Pacientes sin trastornos previos de la coagulación que son sometidos a tests de rutina antes de so-

meterse a un procedimiento invasivo o a cirugía programada.

4. Enfermos que presentan una hemorragia inesperada o excesiva tras un procedimiento de tipo invasivo o cualquier tipo de cirugía.

En todos los casos la historia clínica, con el uso adecuado de preguntas abiertas y cerradas, tanto de tipo general como de naturaleza específica, es fundamental. La historia clínica debe definir con precisión, en primer lugar, si la hemorragia está relacionada con un factor local o es expresión de una anomalía generalizada. La hemorragia de un único lugar anatómico es, casi siempre, producida por una causa local; incluso en el caso de hemorragia postoperatoria si sólo se sangra de la herida quirúrgica, y no de los drenajes o de las zonas de punción, debe pensarse en una causa relacionada con la propia cirugía. Además, tratará de aclarar el origen hereditario o adquirido del proceso, la localización a nivel celular, plasmático o mixto del defecto y, finalmente, establecer el grado de severidad del trastorno. Con la historia clínica, unida a una exploración física adecuada, puede llegar a excluirse un proceso hemorrágico y obviar la necesidad de realizar exploraciones de laboratorio que, en todo caso, siempre deben constituir un estudio complementario que permita definir con exactitud el tipo de defecto existente y la intensidad del mismo.

Evaluación clínica

Para poder obtener el máximo valor de la historia clínica puede ser de gran utilidad el uso de un modelo de historia clínica reglada y es necesario considerar una serie de principios básicos¹, siendo conveniente enfatizar los siguientes aspectos:

1. Muchas personas sanas consideran que su tendencia al sangrado es excesiva, hasta el extremo de que algunos han encontrado que el 23% de la población normal tiene historia "positiva" de hemorragias² y en otro estudio el 65% de las mujeres sanas y el 35% de los varones contestaban "sí" a la pregunta "¿Tienes algún problema hemorrágico?"³.

2. En sentido inverso, enfermos con alteraciones importantes de la coagulación, y con una historia

hemorrágica intensa, sorprendentemente no informan de este hecho al médico si no se les pregunta específicamente por el mismo.

3. Existen enfermos con anomalías leves o moderadas que no admiten tener síntomas de sangrado excesivo o no interpretan sus síntomas como anormales, como se demostró en los dos estudios ya citados^{2,3} en un porcentaje muy elevado de pacientes heterocigotos para la enfermedad de Von Willebrand (EvW). Esto demuestra que la identificación de pacientes con defectos leves y su distinción de la población normal requiere de una experiencia amplia por parte del médico.

4. La confirmación objetiva de los síntomas subjetivos es muy importante para asegurar la severidad de la anomalía, porque mientras algunos pacientes son extremadamente sensibles, incluso a hemorragias menores, otros ignoran problemas más graves.

5. La historia debe incluir preguntas específicas sobre los tratamientos con aspirina y otros medicamentos similares, porque muchos enfermos no consideran estos fármacos como medicamentos. De manera similar, en los pacientes que reciben tratamiento con anticoagulantes orales es muy importante una historia de la dieta que ha seguido el paciente, así como de los cambios en la medicación, porque son circunstancias que influyen en la respuesta a una misma dosis de anticoagulantes.

Una historia clínica bien realizada permitirá al médico poder hacer una aproximación razonada respecto al tipo de alteración de la hemostasia que puede existir. La historia médica nos va a permitir contestar a una serie de preguntas⁴, de una manera lógica y escalonada, de manera que podamos alcanzar un diagnóstico correcto y, consecuentemente, un tratamiento adecuado. Estas preguntas son:

1. ¿Existe una tendencia hemorrágica?
2. ¿Es familiar o adquirida la alteración?
3. ¿Afecta la alteración a la hemostasia primaria (dependiente de las plaquetas o de la pared del vaso) o a la formación y estabilización de la fibrina (dependiente de la fase plasmática de la coagulación)?
4. ¿Existe alguna otra enfermedad o situación que puede ser la causa o puede exacerbar la tendencia hemorrágica?
5. ¿Es la tendencia hemorrágica inducida por algún fármaco?

Historia hemorrágica

La primera cuestión será ¿por qué sangra nuestro paciente? Debemos establecer si realmente se trata de un episodio puntual achacable a factores puramente locales o si existe tendencia constitucional al sangrado. En este caso, el tipo de sangrado será generalizado y posiblemente exista un defecto de la hemostasia. Hay que tener en cuenta que en procesos

constitucionales moderados y leves será un episodio aislado (como factor local de sangrado) el que nos pondrá sobre la pista del defecto.

Los episodios hemorrágicos pueden ser de localización muy diversa, siendo conveniente que la historia clínica investigue la posible presencia de los siguientes tipos de hemorragias.

Hemorragias en piel

Aparecen como consecuencia de una extravasación de sangre de los vasos a la piel, tejido subcutáneo o ambos. La cantidad de sangre extravasada determina el tamaño de la lesión. Las petequias son pequeñas manchas rojas de menos de 2 mm que aparecen diseminadas por el cuerpo. Cuando las petequias confluyen, la lesión se denomina púrpura. Por último, las de tamaño mayor de 1 cm reciben el nombre de equimosis y, habitualmente, aparecen como resultado de una lesión traumática. El hematoma es la expresión de una gran equimosis que infiltra el tejido subcutáneo y puede producir una deformidad de la región anatómica. El color de las lesiones depende tanto del tamaño y localización de la hemorragia como del tiempo transcurrido desde la extravasación. Todas estas lesiones se relacionan con una situación de trombopenia, ya que el número normal de plaquetas es crucial para mantener la integridad vascular, o alteración de la función plaquetaria. La intensidad de las lesiones no guarda relación con el número de plaquetas circulantes, aunque las lesiones más intensas aparecen con recuentos de plaquetas inferiores a $20 \times 10^9/l$.

Las equimosis y los hematomas subcutáneos son síntomas difíciles de valorar porque los pacientes varían mucho en cuanto a su valoración. Hay pacientes que los presentan con frecuencia, incluso sin relación con traumatismos, pero los consideran un hecho normal porque les ha pasado toda su vida. La aparición espontánea, el tamaño grande y la aparición fuera de las extremidades constituyen datos que hablan a favor de su importancia patológica. Sin embargo, la aparición de equimosis o hematomas superficiales después de traumatismos menores en las extremidades, cuando se produce con ausencia de otros síntomas hemorrágicos, es un fenómeno normal, sobre todo en mujeres jóvenes. Muchas veces aparecen de manera cíclica en relación con la menstruación. También pueden aparecer en algunas otras enfermedades que no se asocian a defectos de hemostasia, sino que conllevan anomalías de los vasos o del tejido conectivo, tales como la enfermedad de Ehlers-Danlos, síndrome de Cushing, tratamiento con corticoides y púrpura senil.

Hemorragias en mucosas

Entre estas hay que considerar las epistaxis, gingivorragias, hematurias, hemoptisis, hematemesis, melenas y rectorragias. La epistaxis es una alteración muy frecuente en las anomalías de la hemostasia pri-

maria, pero es importante tener en cuenta que una parte importante de la población normal presenta epistaxis una o más veces, sobre todo en la infancia. Tienen importancia clínica cuando aparecen con frecuencia, aumentan en lugar de disminuir con la edad, no se identifica una causa anatómica y aparecen de manera espontánea, así como cuando hay historia de hemorragias de otras localizaciones.

Las gingivorragias son otro síntoma muy frecuente en las anomalías plaquetarias y la EvW, y a menudo son el primer signo en pacientes con trombopenia secundaria a quimioterapia. La presencia de gingivorragias ocasionales es muy frecuente en la población normal, sobre todo tras el cepillado. El síntoma tiene significado diagnóstico cuando aparece de forma espontánea y crónica, especialmente en pacientes con buena higiene dental y sin síntomas de enfermedad gingival. Los pacientes con trombopenia severa presentan con frecuencia ampollas llenas de sangre en la mucosa bucal.

Aunque las menorragias pueden producirse por alteraciones hemorrágicas, son causadas con más frecuencia por alteraciones endometriales, uterinas u hormonales. La hemorragia menstrual es difícil de cuantificar, ya que la percepción de cada mujer es muy variable. Cuando la menstruación dura más de 7 días o cuando las pérdidas de los 3 primeros días son muy intensas, la hemorragia puede ser patológica. Pueden aparecer menorragias muy intensas, tanto como para producir anemia desde las primeras reglas, en procesos como la trombastenia de Glanzman, y de menor intensidad en otros procesos como EvW, déficit de FXI y trombopenia severa.

La hematuria puede aparecer en múltiples situaciones no relacionadas con una alteración del sistema hemostático, pero también se produce en coagulopatías graves, como la hemofilia, EvW, trombopenia intensa y en individuos con sobredosis de anticoagulantes orales. Prácticamente nunca es la hematuria el primer síntoma de un problema hemorrágico, y cuando aparece hay que descartar la existencia de un defecto anatómico.

Otros tipos de hemorragias, como la hemoptisis, la hematemesis, la melena y la rectorragia, aunque son situaciones claramente patológicas, en general se deben a una causa anatómica local y requieren el estudio endoscópico o radiológico oportuno. Cuando aparecen en un paciente con un defecto de hemostasia conocido, se debe excluir la existencia de algún tipo de patología local.

Hemorragias articulares y musculares

La aparición espontánea, o con mínimos traumatismos, de hemartrosis es siempre anormal e indica la existencia de una coagulopatía grave. Lo mismo puede decirse de los hematomas musculares espontáneos. Ambos constituyen el síntoma primordial de la hemofilia y su aparición es muy rara en otras diátesis hemorrágicas, salvo en la EvW severa, sobre

todo la de tipo 3. Las hemorragias intramusculares y de tejidos blandos son síntomas típicos de la hemofilia adquirida.

Hemorragias quirúrgicas y traumáticas

Su aparición puede ser de gran importancia para el diagnóstico de un proceso hemorrágico, mientras que la ausencia de sangrado tras cirugía o traumatismos es la mejor evidencia de la normalidad de la hemostasia.

Las extracciones dentales y la amigdalectomía son procedimientos que se realizan con frecuencia, por lo que la historia clínica de un paciente con sospecha de diátesis hemorrágica debe incluir preguntas directas sobre posibles complicaciones hemorrágicas tras los mismos, debiendo obtenerse información objetiva respecto a la duración de la hemorragia, cantidad de la misma, necesidad de volver al médico para suturar e incluso necesidad de transfundir hemoderivados. En ausencia de cirugía previa, la respuesta hemorrágica a traumatismos, mayores y menores, constituye un dato de gran interés, por lo que es importante obtener detalles acerca del tipo e intensidad del traumatismo, así como de la necesidad de sutura y/o transfusiones para detener la hemorragia.

La historia clínica debe indagar los detalles de cada intervención quirúrgica, incluyendo los posibles comentarios del cirujano acerca de la extensión de la hemorragia y la posible necesidad de transfusiones. En las anomalías congénitas, en particular la hemofilia, la circuncisión puede ser una causa de hemorragia como primera manifestación. La hemorragia del cordón umbilical es particularmente sugestiva de la existencia de una hemofilia o un déficit de FXIII.

La historia de hemostasia normal en estas situaciones es tan importante de investigar como la presencia de episodios de hemorragia excesiva. El hecho de que un paciente haya tenido extracciones dentarias, amigdalectomía o cualquier otro tipo de cirugía sin complicaciones hemorrágicas constituye el mejor test de funcionalidad del sistema hemostático.

Hemorragias posparto y en el puerperio

Es importante recoger la posible historia de hemorragias asociada a cada parto de la paciente, así como la necesidad de transfusión con los mismos. Aunque la mayoría de las veces las hemorragias posparto son de causa obstétrica, su presencia puede ser un síntoma de alteración hemorrágica, tanto de la hemostasia primaria como de la coagulación, o de un cuadro de coagulación intravascular diseminada (CID). En la EvW existe una protección para la hemorragia posparto por el hecho de que las tasas de FvW y FVIII se elevan durante el embarazo⁵. No son raras las hemorragias posparto en el déficit de FXI y en portadoras de hemofilia con tasas bajas de factor. Además, no debemos olvidar que duran-

te el puerperio pueden aparecer hemorragias tisulares masivas en mujeres sanas que presentan inhibidores del FVIII posparto.

Otras hemorragias o alteraciones de interés en la historia clínica

Pueden aparecer hemorragias del SNC, espontáneas o con traumatismos mínimos, en pacientes hemofílicos graves y en sujetos con trombopenia muy intensa. Los pacientes con CID, hiperfibrinólisis, trombopenia y trombopatías tienden a sangrar por los lugares de punción, hecho que no ocurre en las alteraciones de la coagulación. Por último, en los déficit de FXIII, y en algunas anomalías del fibrinógeno, es frecuente el retraso en la cicatrización de las heridas.

Historia familiar

Una cuestión muy importante en los pacientes con sospecha de padecer un proceso hemorrágico consiste en evaluar si la enfermedad es de tipo familiar o adquirido (tabla 1). En este sentido es de gran utilidad la valoración de la edad de presentación de los primeros síntomas, la duración o persistencia de los mismos y la historia familiar.

Los enfermos afectados de alteraciones de la hemostasia de carácter congénito presentan sus primeros síntomas en los primeros meses de vida; incluso en el momento del parto se puede producir una hemorragia del cordón umbilical. La sintomatología hemorrágica se mantiene durante toda la vida, con frecuentes episodios de sangrado ante traumatismos o intervenciones quirúrgicas. Además, existe en la mayoría de los casos historia familiar, siendo necesario investigar siempre los antecedentes hemorrágicos y/o trombóticos de una o dos generaciones. Es también importante preguntar por la posible consanguinidad, ya que muchas veces los enfermos omiten este tipo de información. Las deficiencias leves o incluso moderadas pueden pasar inadvertidas durante la infancia, pudiendo aparecer los primeros síntomas con ocasión de un traumatismo, una intervención quirúrgica o una extracción dental.

Es necesario tener claro que mientras que una historia familiar positiva es de ayuda para aclarar el diagnóstico, una historia familiar negativa no excluye la posibilidad de una anomalía hemorrágica congénita. Incluso, en ocasiones, la historia familiar puede despistar en lugar de ayudar. No podemos olvidar que hasta un tercio de las anomalías congénitas se asocian a mutaciones recientes y en estos casos no hay antecedentes familiares. Por ello, siempre que un paciente tenga una historia de hemorragias recurrentes debe descartarse una coagulopatía congénita, aun en ausencia de historia familiar. Por el contrario, en ocasiones mujeres portadoras de hemofilia pueden tener una alteración hemorrágica ligera debida al efecto de la lyonización, y la historia

Tabla 1. Tipo de enfermedad hemorrágica

	<i>Hereditaria</i>	<i>Adquirida</i>
Edad de aparición	Infancia	Cualquiera
Historia de sangrado previo	Presente	Ausente
Historia familiar	Presente	Ausente
Tipo de hemorragia	Localizada	Generalizada
Asociación a enfermedades o fármacos	Ausente	Presente

familiar en pacientes con EvW muchas veces es poco clara. Pese a estos problemas, la historia familiar es un aspecto primordial del diagnóstico de las diátesis hemorrágicas.

Las anomalías congénitas son poco frecuentes y tienen una prevalencia baja en la población. Los trastornos congénitos de la hemostasia primaria son cuadros clínicos muy raros y con escasa expresividad clínica, salvo el síndrome de Bernard-Soulier y la trombostenia de Glanzmann, ambos con un tipo de herencia autosómica recesiva, que cursan con hemorragias mucosas frecuentes e intensas. Las coagulopatías se producen por alteraciones cuantitativas o cualitativas de una proteína, pudiendo afectar el defecto simultáneamente a varios factores de una manera excepcional. El tipo de herencia es autosómica, recesiva y con menos frecuencia dominante, en todas las coagulopatías, salvo en las hemofilias A y B en las que es recesiva ligada al sexo. Las más frecuentes son la hemofilia A y B y la EvW. La prevalencia de esta última varía con la población estudiada, habiéndose llegado a describir una prevalencia del 0,8%⁶. Algunas coagulopatías congénitas, en concreto los déficit de las proteínas de la fase contacto (FXII, precalicreína y cininógeno de alto peso molecular) y algunas alteraciones del fibrinógeno (hipo y disfibrinogenemias) cursan sin manifestaciones clínicas⁷.

Los procesos hemorrágicos adquiridos se manifiestan de forma más abigarrada, con manifestaciones hemorrágicas múltiples y simultáneas. Los primeros síntomas aparecen a cualquier edad y sin historia previa de sangrados a pesar de haber padecido traumas y/o cirugía. No se evidencian antecedentes familiares de sintomatología hemorrágica. Finalmente, en numerosas ocasiones se puede objetivar la existencia de una enfermedad subyacente asociada y/o ingesta de fármacos con efecto sobre la hemostasia.

Tipo de alteración hemorrágica

La tercera pregunta que nos debemos plantear al realizar la historia clínica es si la anomalía afecta a la hemostasia primaria o a la formación de fibrina (tabla 2). Las características de los episodios hemorrágicos, particularmente los lugares y el momento de aparición en relación a la lesión, a menudo revelan el tipo de diátesis⁸.

Tabla 2. Tipo de alteración hemorrágica

	<i>Alteraciones hemostasia primaria</i>	<i>Alteraciones hemostasia secundaria</i>
Forma de comienzo	Espontánea	Secundaria a traumatismos
Aparición tras traumatismo	Inmediata	Tardía
Tipo de hemorragia	Prolongada y no recurrente	Prolongada y recurrente
Localización hemorragias:		
Piel	Petequias y equimosis	Hematomas
Mucosas	Frecuentes	Raras
Músculos y articulaciones	Raras	Frecuentes

El defecto hemorrágico de la hemostasia primaria se caracteriza clínicamente por una tendencia hemorrágica en piel y mucosas, de aparición espontánea o inmediata si existe trauma previo, y la hemorragia es prolongada en el tiempo, pero rara vez recurrente. Por el contrario, las alteraciones de los factores plasmáticos de coagulación se manifiestan por hemorragias musculares o articulares, pudiendo aparecer también en localización subcutánea o retroperitoneal; en muchas ocasiones están asociadas a traumatismos y aparecen horas o días después de los mismos, y no es raro que la hemorragia sea recurrente.

En la EvW hay una combinación de defectos de la hemostasia primaria y de la coagulación, pero las manifestaciones clínicas se ven frecuentemente influidas por el defecto de hemostasia primaria y sólo en los casos más graves aparecen hemorragias musculares y articulares. También los enfermos con coagulopatías adquiridas complejas, como es el caso de la CID o el fallo hepático, pueden tener ambos tipos de síntomas.

Los enfermos con inhibidores adquiridos circulantes pueden presentar cuadros similares a los de las coagulopatías congénitas, pero es mucho más frecuente que presenten hemorragias en los planos faciales y en las mucosas que en las articulaciones.

La existencia de retraso en la cicatrización de las heridas sugiere un déficit de FXIII o una anomalía del fibrinógeno.

Historia de enfermedad sistémica concomitante o ingesta de fármaco

La historia clínica debe servirnos, finalmente, para saber si existe alguna otra enfermedad o situación que puede causar o exacerbar la tendencia hemorrágica o si el cuadro hemorrágico puede ser inducido por algún fármaco.

Las alteraciones hemorrágicas adquiridas habitualmente son secundarias a una enfermedad sistémica. La evaluación clínica del enfermo debe descartar la existencia de enfermedades renales, hepáticas, hipotiroidismo, enfermedades del tejido conectivo, circulación extracorpórea, síndromes mieloproliferativos y mielodisplásicos, síndromes linfoproliferativos, gammapatías monoclonales y amiloidosis, sep-

sis y cáncer. Todas estas enfermedades pueden condicionar, por mecanismos diferentes y complejos, la aparición de un proceso hemorrágico.

La anamnesis debe incluir una investigación del uso de fármacos o posible exposición a agentes tóxicos. La aspirina y la mayoría de los antiinflamatorios no esteroideos son fármacos de uso frecuente que ocasionan alteración de la función plaquetaria, a los que los pacientes no suelen hacer referencia de no ser preguntados específicamente. La sobredosis de anticoagulantes orales provoca complicaciones características de una coagulopatía grave, con presencia de hematuria, hematomas, hemorragias musculares, retroperitoneales, digestivas o a nivel del sistema nervioso central. Es también preciso preguntar por la posible asociación con la administración de corticoides, trombolíticos, quimioterápicos y anticonvulsivos. Además, otros muchos fármacos de uso común, incluyendo algunos antibióticos, pueden provocar una trombopatía o una trombopenia inmune. En otras ocasiones puede aparecer una vasculitis medicamentosa asociada a la administración de alopurinol, sulfamidas o dosis altas de citarabina.

Diagnóstico biológico

Una vez que la historia clínica y el examen físico ha demostrado la posibilidad de que exista una alteración hemorrágica, es necesario usar el laboratorio para poder establecer el diagnóstico concreto. La aplicación racional de determinados tests de rutina de laboratorio permite clasificar el defecto como una alteración de la hemostasia primaria o secundaria y con posterioridad será necesario utilizar técnicas más específicas para alcanzar un diagnóstico concreto. La realización de cuatro tests de rutina, recuento de plaquetas, tiempo de hemorragia (TH), tiempo de protrombina (TP) y tiempo de trombo-plastina parcial activada (TTPA), permite diferenciar los defectos de la hemostasia primaria de aquellos que afectan a la formación de fibrina. Los dos primeros valoran la integridad de la hemostasia primaria y los otros dos la hemostasia secundaria. Con escasas y notables excepciones, la normalidad de estos cuatro tests excluye la existencia de una diátesis hemorrágica sistémica. Las técnicas más específicas

se deben realizar a continuación cuando uno o más de estos tests son anormales y cuando aun siendo normales la historia clínica hace sospechar la existencia de una coagulopatía sistémica inusual⁸.

Habitualmente se piensa que la intensidad clínica del proceso está en relación directa con la evaluación de laboratorio; sin embargo hay enfermos que tienen clínica leve o moderada con déficit severos y en otros casos ocurre lo contrario⁹. Este hecho es frecuente en la EvW, habiéndose demostrado en un estudio que sólo el 25% de los enfermos que presentaban niveles reducidos de FvW:Ag tenían una historia personal o familiar de hemorragias¹⁰, o que hay una falta de asociación entre genotipos, historia hemorrágica y niveles de FvW:CoR en muchas familias¹¹.

Un aspecto muy importante a tener en cuenta es que las muestras de sangre obtenidas para realizar estudios de coagulación deben ser extraídas siempre por venopunción limpia y nunca de catéteres venosos, ya que los resultados pueden alterarse por la presencia de heparina y, también, por un efecto dilucional por mezcla de la sangre con los sueros que se estén inyectando a través del catéter.

Pruebas sistemáticas de valoración de la hemostasia primaria

La exploración de la hemostasia primaria debe iniciarse con la realización de dos técnicas de rutina, el recuento de plaquetas y el tiempo de hemorragia.

El *recuento de plaquetas* (fig. 1) es imprescindible para descartar la existencia de una trombocitopenia que es la causa más frecuente de alteración de la hemostasia primaria. Un recuento de plaquetas superior a $50 \times 10^9/l$ no produce habitualmente manifestaciones hemorrágicas importantes y son poco frecuentes las mismas por encima de $20 \times 10^9/l$, incluso tras cirugía es raro sangrar con cifras superiores a $70 \times 10^9/l$.

Ante el hallazgo de una trombocitopenia, sobre todo si es inesperada, es necesario examinar el frotis de sangre periférica y el histograma del tamaño plaquetario obtenido de los contadores automáticos, ya que la existencia de anomalías del tamaño plaquetario, presencia de esquistocitos o evidencia de seudotrombocitopenia, pueden aportar las claves para dirigir la evaluación futura de estos enfermos¹². La revisión del frotis de sangre periférica puede descubrir el tipo de defecto en algunas trombocitopatías, como ocurre en el síndrome de la pla-

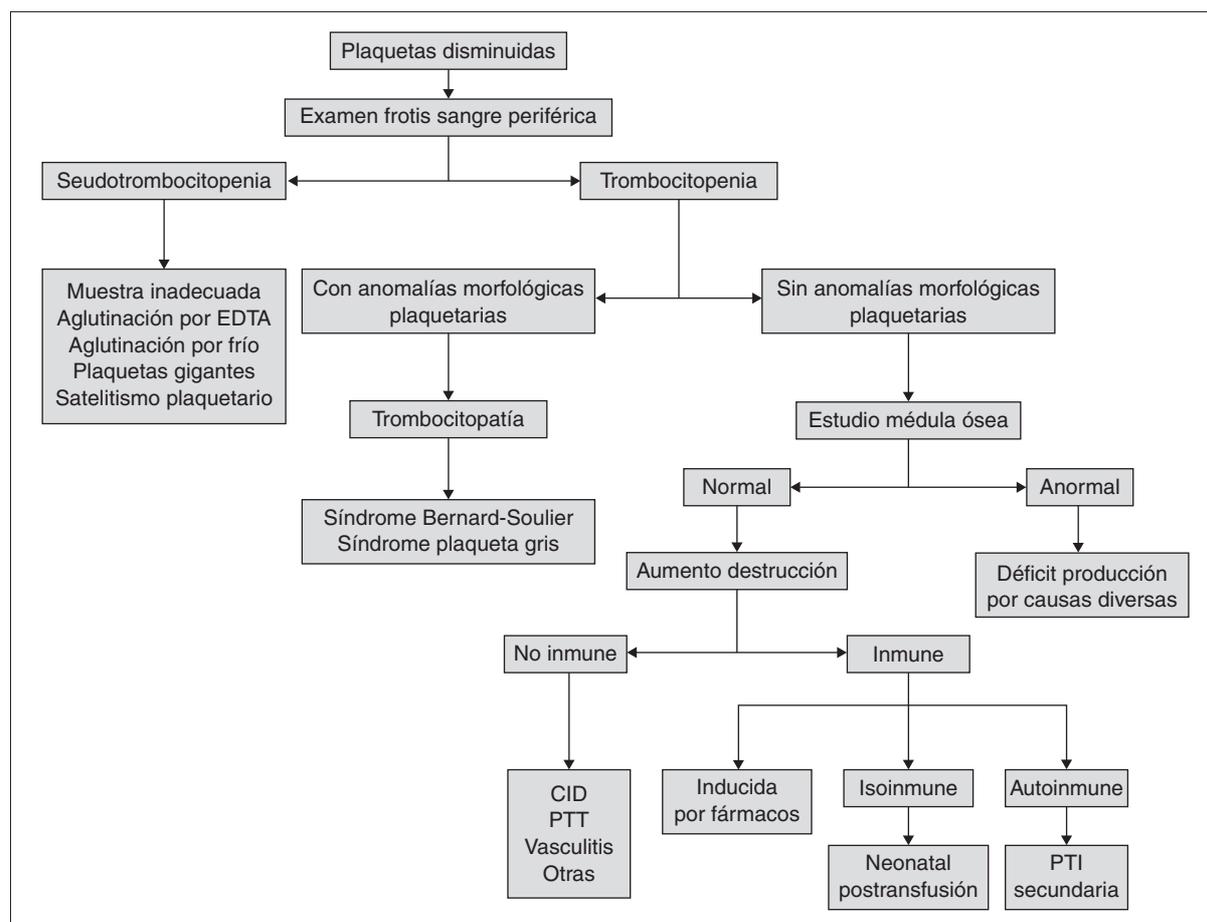


Figura 1. Interpretación de la disminución del recuento de plaquetas.

queta gris, en el que las plaquetas tienen esta coloración, o en el síndrome de Bernard-Soulier, en el que aparecen plaquetas gigantes. Ninguna de estas observaciones puede ser considerada como definitiva para el diagnóstico, siendo necesaria la confirmación con pruebas específicas. La pseudotrombocitopenia puede producirse por: extracción inadecuada de la muestra, plaquetas gigantes, satelitismo plaquetario, aglutinación plaquetaria por EDTA y aglutinación por frío, debiendo sospecharse este fenómeno ante un paciente que presenta trombopenia sin historia hemorrágica⁸.

Las dos causas principales de trombopenia son el descenso de producción y el aumento de destrucción, aunque también puede producirse por esplenomegalia o efecto dilucional. Cuando hay trombocitopenia severa sin anemia ni leucopenia, la causa suele ser un aumento de destrucción, salvo algunas raras excepciones. En las trombocitopenias por aumento de destrucción el aspirado de médula ósea es normal o muestra aumento de megacariocitos.

En cuanto al *tiempo de hemorragia* (fig. 2) es una técnica que exige una correcta estandarización y entrenamiento de la persona que la realice. Además, es una prueba poco específica y en ocasiones difícil de valorar, ya que puede verse influida por muchos factores, especialmente por el hematocrito. Es muy importante

para su valoración conocer el recuento de plaquetas, ya que con cifras superiores a $100 \times 10^9/l$ el resultado es independiente de la cifra de plaquetas, pero por debajo de esta cifra está prolongado, por lo que no debe realizarse en esta situación. El resultado no siempre se correlaciona con la diátesis hemorrágica¹³.

El TH se prolonga también por déficit o anomalías funcionales de proteínas tales como el FvW que son necesarias para la interacción normal de las plaquetas con la pared del vaso. De hecho, las patologías que con mayor frecuencia se asocian a la alteración de este test son la EvW, aunque puede ser normal en pacientes de tipo 1 con clínica hemorrágica, y las trombopatías, sobre todo las adquiridas, generalmente asociadas a ingesta de fármacos. Es habitualmente normal en las coagulopatías, aunque puede estar prolongado en las hipofibrinogenemias. También puede estar alargado en las anomalías vasculares primarias, del tipo de vasculitis, enfermedad de Cushing, amiloidosis y enfermedades del tejido conectivo.

En la actualidad existe un método *ex vivo* basado en la medición del tiempo de obturación de una membrana operculada impregnada de colágeno más adenosina difosfato (ADP) o adrenalina que, utilizando sangre total citratada, ofrece resultados comparables al TH, con la ventaja importante de su mayor reproducibilidad y fiabilidad. Esta técnica,

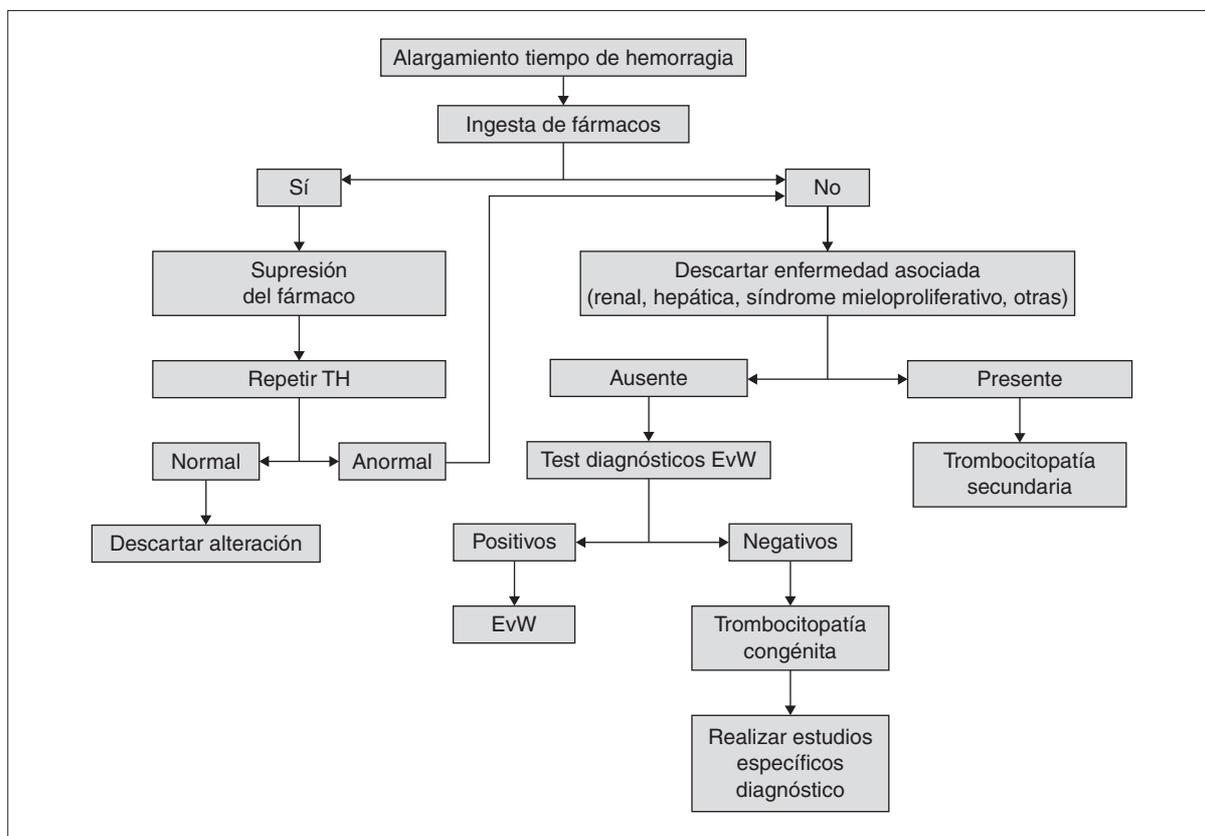


Figura 2. Interpretación del alargamiento del tiempo de hemorragia.

denominada PFA-100, permite discriminar entre los individuos con una hemostasia primaria normal y aquellos que tienen anomalías congénitas o adquiridas de la hemostasia primaria.

Pruebas sistemáticas de valoración de la hemostasia secundaria

El TP y el TTPA se utilizan para medir todos los factores plasmáticos de la coagulación, con la única excepción del FXIII. A la hora del diagnóstico es adecuado dividir los mecanismos de coagulación en vías extrínseca, intrínseca y común, aunque existen muchos datos recientes que demuestran que esta división es poco realista. La vía intrínseca incluye las reacciones del factor tisular y el FVII que llevan a la conversión del FX en FXa. En la vía intrínseca intervienen los factores VIII, IX, XI, XII, precalicreína y cininógeno de alto peso molecular. La vía común incluye los factores V y X, la protrombina, el fibrinógeno y el FXIII.

El *tiempo de protrombina* analiza los factores que intervienen en las vías extrínseca y común. La tromboplastina utilizada, en función de su sensibilidad, influye mucho en los resultados del TP, siendo necesario que cada laboratorio determine sus valores normales con sus técnicas, reactivos y aparatos.

El TP es particularmente sensible a los niveles bajos de VII y está alargado en sujetos con déficit de los factores I, II, V, VII y X, o presencia de un inhibidor contra los mismos.

En cuanto al *tiempo de tromboplastina parcial activado* sirve para explorar toda la vía intrínseca y la vía final común. El reactivo usado en la determinación del TTPA debe ser suficientemente sensible para detectar niveles reducidos de factores que se asocian con sintomatología hemorrágica, aunque un problema potencial del uso de reactivos sensibles es que pueden detectar anomalías irrelevantes clínicamente del tipo de déficit de precalicreína, cininógeno de alto peso molecular o FXII; este hecho constituye un problema cuando el test se usa de manera indiscriminada como prueba preoperatoria, porque obliga, de manera innecesaria en muchas ocasiones, a realizar tests adicionales y a retrasar la cirugía.

Habitualmente se acepta que el reactivo utilizado debe ser capaz de detectar el déficit de un factor con niveles inferiores, al menos, del 30%. Sin embargo, es preciso tener en cuenta que en ocasiones el TTPA puede ser normal con niveles de factor tan bajos como 15-18% del valor normal, lo que demuestra la potencial insensibilidad de este test para el diagnóstico de anomalías congénitas de grado medio pero con significación clínica, siendo posible encontrar pacientes con déficit leve o moderado de FVIII o FIX que no sufren de hemorragias espontáneas y si nunca han tenido intervenciones quirúrgicas o traumatismos pasan sin diagnosticar, hasta edades relativamente avanzadas, porque el TTPA puede ser normal¹⁴.

El alargamiento del TTPA denota una disminución de los niveles plasmáticos de uno o más de los factores que intervienen en la vía intrínseca de la coagulación (cininógeno de alto peso molecular, precalicreína, FXII, FXI, FIX y FVIII) y en la vía final común (II, V, X y fibrinógeno), o la presencia de un inhibidor contra los mismos.

Una alteración de las pruebas básicas de TP y TTPA debe siempre ser confirmada. Hasta en un 50% de las ocasiones no se detecta una causa precisa en el alargamiento de las pruebas de coagulación¹⁵ y en muchas ocasiones existen errores debidos a la extracción o el procesamiento. En ocasiones el alargamiento está en relación con la existencia de un hematocrito elevado, asociado a procesos del tipo de cardiopatías cianóticas con derivaciones derecha-izquierda o poliglobulias en general, siendo necesario en estos casos ajustar la relación citrato-plasma para realizar las pruebas adecuadamente.

Una vez se ha confirmado que el TP, el TTPA o ambos están prolongados hay que determinar si la causa es un déficit o la presencia de un inhibidor, para lo cual, como comentaremos más extensamente con posterioridad, se debe realizar un estudio de mezclas de plasma del paciente y plasma normal.

Los diversos defectos de la coagulación se asocian con una alteración del TP, del TTPA o de ambos (tabla 3). Un alargamiento aislado del TTPA indica la existencia de un déficit aislado de precalicreína, cininógeno, FXII, XI, IX o VIII, mientras que un alargamiento aislado del TP se produce por déficit de FVII. Los déficits de factores X, V, II o I provocan el alargamiento tanto del TP como del TTPA. Los enfermos con EvW pueden tener alargamiento del TTPA, pero otras veces este test es normal. El anticoagulante lúpico alarga el TTPA y en ocasiones el TP. La enfermedad hepática poco avanzada, el déficit temprano de vitamina K y el tratamiento anticoagulante oral (TAO) alargan el TP, mientras que el tratamiento con heparina alarga el TTPA y el fallo hepático así como el déficit de vitamina K avanzado o el tratamiento asociado de anticoagulante orales y heparina alargan ambos tiempos.

En sujetos que presenten un alargamiento marcado del TTPA sin sintomatología hemorrágica se deben dosificar los niveles de FXII, precalicreína y cininógeno de alto peso molecular. Por último, en mujeres con prolongación del TTPA que tengan historia hemorrágica familiar de hemofilia, es obligatorio detectar los niveles de factores VIII y IX, ya que en ocasiones las portadoras pueden presentar niveles suficientemente bajos de estos factores como para dar problemas hemorrágicos.

En ocasiones se utilizan *otras pruebas sistemáticas* como el tiempo de trombina, cuyo alargamiento permite detectar anomalías cuantitativas o cualitativas del fibrinógeno, presencia de sustancias que impiden la acción de la trombina, como ocurre con la

Tabla 3. Interpretación del TP y TTPA

	<i>Anomalías congénitas</i>	<i>Anomalías adquiridas</i>
TP alargado y TTPA normal	Déficit de FVII	Déficit de vitamina K Enfermedad hepática Tratamiento con anticoagulantes orales Amiloidosis
TTPA alargado y TP normal	Déficit de FVIII, FIX o FXI Déficit de FXII, precalicreína o cininógeno Enfermedad de Von Willebrand	Inhibidor adquirido anti-FVIII u otros Anticoagulante lúpico Presencia de heparina Hematocrito elevado
TP y TTPA alargados	Déficit de FX o FV Déficit de protrombina Déficit de fibrinógeno	Déficit de vitamina K Enfermedad hepática Tratamiento con anticoagulantes orales Hematocrito elevado Anticoagulante circulante Tratamiento trombolítico Coagulación intravascular diseminada Fibrinólisis
TP y TTPA normales	Déficit de FXIII Déficit de α_2 -antiplasmina Disfibrinogenemia Déficit leve factores (> 20% y < 40%)	Trombocitopenia y/o trombocitopatía Anomalías vasculares Gammapatía monoclonal

heparina o los PDF, o la existencia de un inhibidor adquirido contra la trombina.

El tiempo de trombina está alargado en pacientes con hipo y disfibrinogenemia congénita y en el déficit adquirido de fibrinógeno por CID o fallo hepático. La actividad antitrombina de los PDF se suma al efecto de la hipofibrinogenemia en la CID para provocar mayor alargamiento de este test. También puede estar prolongado en pacientes con gammapatía monoclonal.

En la práctica clínica el inhibidor que con más frecuencia alarga el tiempo de trombina es la heparina, cuya presencia puede ponerse en evidencia por la corrección del alargamiento por la adición de sulfato de protamina.

El tiempo de reptilasa se alarga en las hipo y disfibrinogenemias, de manera similar al tiempo de trombina. Sin embargo, a diferencia de lo que ocurre con el tiempo de trombina, el tiempo de reptilasa no se alarga por la heparina, por lo que un tiempo de trombina alargado con tiempo de reptilasa normal constituye el mejor indicador de presencia de heparina en la muestra.

Evaluación posterior de enfermos con pruebas sistemáticas anormales

Para poder llegar a un diagnóstico concreto es necesario utilizar pruebas más específicas que variarán en función de las alteraciones encontradas en el estudio de rutina.

Cuando las pruebas de rutina demuestran la existencia de una alteración de la hemostasia primaria será necesario realizar pruebas especiales para detectar una posible *alteración de la función plaquetaria*.

Los estudios de agregación plaquetaria son útiles en el diagnóstico de las anomalías funcionales y sólo deben realizarse en pacientes con sospecha de alteración de la hemostasia primaria y alargamiento del TH en los que la causa no es obvia. Los agonistas usados en la valoración de la agregación plaquetaria son ADP, colágeno, adrenalina, ácido araquidónico y ristocetina. Las alteraciones de la agregación no siempre permiten alcanzar un diagnóstico; aunque en la trombastenia de Glanzmann y en el síndrome Bernard-Soulier son bastante típicas, en otras anomalías pueden ser muy similares. En el síndrome de Bernard-Soulier lo típico es la presencia de plaquetas gigantes y la ausencia de aglutinación con ristocetina. En la trombastenia de Glanzmann hay un grave defecto de agregación con diversos inductores.

Esta posible similitud obliga en ocasiones a realizar estudios más detallados, incluyendo análisis de las glucoproteínas de membrana, microscopía electrónica de las plaquetas, análisis del contenido y liberación de los gránulos plaquetarios o de los metabolitos del ácido araquidónico.

El desarrollo de anticuerpos monoclonales contra receptores específicos de la membrana plaquetaria ha permitido un avance importante en el estudio de estos procesos. El diagnóstico de la trombastenia de Glanzman y del síndrome de Bernard-Soulier puede ser confirmado por citometría de flujo usando anticuerpos monoclonales específicos para las glucoproteínas Ib/IX y IIb/IIIa.

La confirmación de una enfermedad del *pool* de almacenamiento requiere la medida de nucleótidos plaquetarios o una técnica para valorar la función

de los gránulos densos, mediante técnicas complejas, tales como la quimioluminiscencia o las técnicas de cromatografía líquida para valorar ATP o ADP, o la medida de la liberación de 5-hidroxitriptamina. Todas estas técnicas demuestran un déficit en la enfermedad del *pool* de almacenamiento.

La *enfermedad de von Willebrand* es la causa más común de una prolongación del TH, pero este alargamiento no es específico de dicha enfermedad y para establecer el diagnóstico definitivo son necesarios una serie de tests adicionales, en concreto valoración de los niveles circulantes de FvW:Ag, FvW:CoR y FVIII:C, así como estudio de aglutinación plaquetaria con ristocetina y análisis de la estructura multimérica del FvW. Es necesario tener en cuenta que el embarazo, la ingestión de anticonceptivos orales y la enfermedad hepática elevan los niveles plasmáticos de FvW y del FVIII:C, lo que complica en ocasiones el diagnóstico de la EvW⁵. Los niveles de FvW están en relación con el grupo ABO, de manera que los sujetos del grupo O tienen niveles más bajos que los de los grupos A, B o AB¹⁶, siendo necesario tener este dato en cuenta a la hora de valorar los resultados de los tests de laboratorio. Por último, al realizar el diagnóstico de EvW uno debe saber que los valores de los parámetros de laboratorio pueden variar significativamente de una vez a otra, incluso en alguna ocasión todos los parámetros pueden ser normales, por lo que cuando exista una sospecha clínica fuerte se deben repetir los tests en más de una ocasión para poder garantizar un diagnóstico correcto⁴.

Ante un alargamiento aislado o simultáneo del TP y TTPA hay que descartar, en primer lugar, la presencia de un *inhibidor circulante* (fig. 3). Para ello se debe realizar un estudio de los tiempos de coagulación alargados en una mezcla, a partes iguales, de plasma normal con plasma del enfermo. La normalización del TP y/o TTPA previamente alargados demuestra la existencia de un déficit de uno o más factores; por el contrario, si el resultado continúa

siendo patológico, estaríamos ante la presencia de algún tipo de inhibidor en el plasma del paciente.

Hay dos causas que pueden inducir error en el estudio de mezclas: la primera que los inhibidores de título bajo o escasa avidéz pueden ser difíciles de detectar en la mezcla a partes iguales y la realización de mezclas en otras proporciones suele tener escasa utilidad. La segunda que algunos inhibidores en pacientes con déficit grave de FVIII reaccionan lentamente con el FVIII del plasma normal en la mezcla, haciendo que estos inhibidores puedan no detectarse cuando el test se realiza inmediatamente después de realizar la mezcla.

En la práctica diaria los inhibidores más frecuentes son la presencia de heparina y el anticoagulante lúpico. La contaminación de la muestra con heparina ya hemos explicado previamente cómo puede descartarse. La presencia de un anticoagulante lúpico puede diagnosticarse demostrando su neutralización por la adición de fosfolípidos o extractos de plaquetas. Los problemas derivan de la variabilidad entre pacientes por la heterogeneidad de estos anticuerpos y la variación de la sensibilidad de los reactivos.

Los inhibidores específicos son extraordinarios en pacientes no hemofílicos, pero pueden aparecer inhibidores, sobre todo del VIII, en embarazadas o en pacientes de edad avanzada, y más raramente en otro tipo de procesos.

En caso de que se sospeche la existencia de un *déficit de factores*, es necesario dosificar su actividad funcional por métodos coagulométricos o cromogénicos. Estas técnicas permitirán confirmar la existencia de un déficit aislado de un factor o de varios simultáneamente. En el caso de las coagulopatías congénitas, para excluir la posible existencia de anomalías moleculares, hay que investigar el contenido antigénico de la proteína por métodos de precipitación o de ELISA. El uso de técnicas de biología molecular ha permitido establecer con exactitud el diagnóstico de mujeres portadoras de hemofilia A y B,

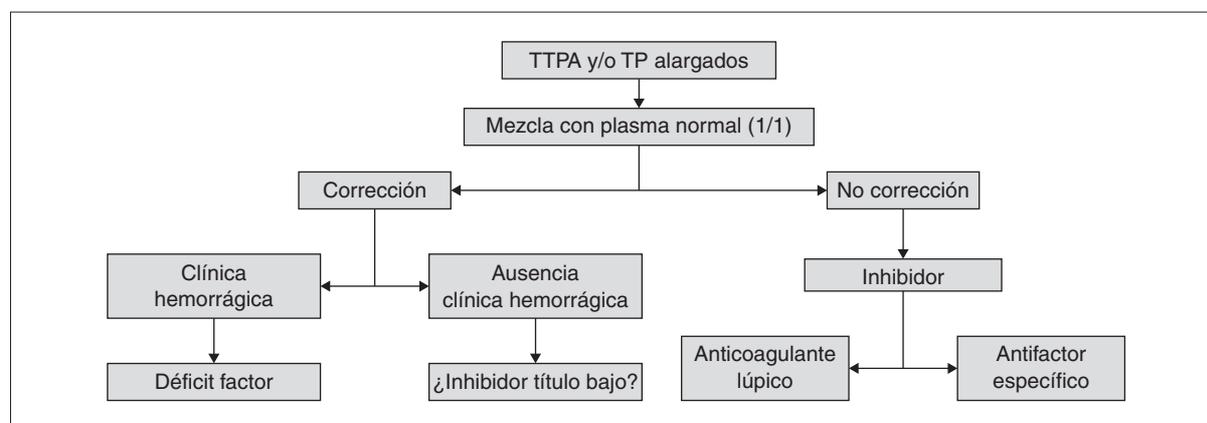


Figura 3. Despistaje de la existencia de un inhibidor circulante.

así como identificar el trastorno molecular de las distintas coagulopatías congénitas en familiares asintomáticos. En el caso de las coagulopatías adquiridas lo más frecuente es que exista un déficit asociado de varios factores de coagulación.

La *evaluación de pacientes con hemorragia y pruebas sistemáticas normales* obliga, en primer lugar, a sospechar la existencia de un déficit de FXIII. Para su despistaje muchos laboratorios utilizan exclusivamente un test cualitativo basado en la capacidad de lisar el coágulo, cuya fibrina no ha sido estabilizada, por la urea 5 M o el ácido monocloroacético al 1%. Este es un test con muy poca sensibilidad, que sólo es positivo cuando los niveles de FXIII son inferiores al 2%; sin embargo hay que tener en cuenta que sólo déficit de esta intensidad provocan manifestaciones hemorrágicas.

Existen algunas anomalías raras, de tipo congénito, de la fibrinólisis que pueden causar una historia hemorrágica con normalidad del TP y del TTPA. En estos casos se debe descartar la existencia de un déficit de α_2 -antiplasmina, mediante técnicas cuantitativas, sobre todo si el tiempo de lisis de euglobulinas está acortado. También se ha descrito la existencia de una alteración adquirida del sistema fibrinolítico, que puede contribuir a la aparición de complicaciones hemorrágicas severas, en la leucemia aguda promielocítica, carcinoma de próstata y cirrosis hepática. En estos casos, la alteración de la fibrinólisis se puede detectar, como método de rutina, por el acortamiento del tiempo de lisis de euglobulinas o el aumento de PDF y/o dímero D.

El diagnóstico de un cuadro de *coagulación intravascular diseminada* puede ser de gran dificultad y se basa en la presencia, la mayoría de las veces simultánea, de una serie de alteraciones diversas. En el diagnóstico de CID se debe usar una batería de pruebas simples y rápidas que permitan detectar la activación de la coagulación y la fibrinólisis. La interpretación de estos tests es muchas veces difícil porque ninguno de ellos es específico. Habitualmente existen esquistocitos. El recuento de plaquetas está disminuido, pero la trombopenia es un hecho frecuente en muchos de los cuadros predisponentes de CID. Es frecuente la existencia de un alargamiento del TP y del TTPA por el consumo de fibrinógeno y otros factores de coagulación, así como por la presencia de PDF que interfieren con la polimerización de la fibrina. La concentración de fibrinógeno está disminuida en la mayoría de los casos, pero como puede estar inicialmente muy elevada en pacientes con sepsis, neoplasias y otros procesos inflamatorios, en muchas ocasiones no puede ser un dato a valorar en la CID. Con mucha frecuencia la valoración inicial de este panel de técnicas es normal o no permite concluir un diagnóstico, pero la repetición de los tests pasadas unas horas puede demostrar la presencia de cambios consistentes con CID. Cuando todas o algunas de estas técnicas aportan resulta-

dos positivos, el diagnóstico de CID puede confirmarse midiendo los niveles de PDF y dímero D, aunque posiblemente este último tenga mucha mayor sensibilidad.

Despistaje preoperatorio de alteraciones de la hemostasia

Es habitual en muchos centros que en los pacientes que van a ser sometidos a intervenciones quirúrgicas se realice de manera sistemática un estudio de la hemostasia que incluye los cuatro tests clásicos de rutina. Sin embargo, existen evidencias abundantes de que esta práctica es no sólo desinformativa en muchos casos, sino también contraproducente porque provoca gastos innecesarios y, en ocasiones, retraso de la cirugía. Los factores que contribuyen a que se sigan realizando estos tests de rutina son la mala práctica y la aversión de los médicos a abandonar prácticas desacreditadas pero que son consideradas como de uso habitual por la comunidad¹⁷.

Hay muchos estudios recientes que demuestran que el uso de tests de rutina preoperatorios es innecesario si se realiza una historia clínica y exploración física detallada. Se ha demostrado en varios trabajos que la existencia de un TH prolongado en el preoperatorio de diversos tipos de cirugía no se asocia necesariamente con un aumento significativo de las pérdidas sanguíneas quirúrgicas. De manera similar, se ha visto que el alargamiento del TP y/o TTPA no puede predecir complicaciones hemorrágicas posquirúrgicas en pacientes que no tienen historia hemorrágica previa. Por ello, sería recomendable que la realización de TP y TTPA en el preoperatorio fuese reservada para aquellos enfermos en los que no se puede realizar una historia clínica adecuada, pacientes con evidencia clínica que sugiera una posible tendencia hemorrágica, incluyendo entre estos la existencia de posibles enfermedades hepáticas, así como cuadros de malabsorción o malnutrición, y pacientes cuya coagulación normal pueda ser alterada por el tipo de cirugía a realizar, como sería el caso, entre otras, de la prostatectomía o la cirugía cardíaca con circulación extracorpórea.

Bibliografía

1. Collier BS, Schneiderman PI. Clinical evaluation of hemorrhagic disorders: the bleeding history and differential diagnosis of purpura. En: Hoffman R, Benz EJ, Shattil SJ, Furie B, Cohen HJ, Silberstein LE, McGlave P, editors. Hematology. Basic principles and practice, 3.^a ed. New York: Churchill Livingstone, 2000;p.1824-40.
2. Miller CH, Graham JB, Goldin RL, Elston RC. Genetics of classic von Willebrand's disease II. Optimal assignment of the heterozygous genotype (diagnosis) by discriminant analysis. Blood 1979;54:137-45.
3. Wahlberg T, Blombäck M, Hall P, Axelsson G. Application of indicators, predictors and diagnostic indices in coagulation disorders. II. Evaluation of laboratory variables with continuous test results. Methods Inf Med 1980;19:201-5.
4. Greaves M, Preston FE. Approach to the bleeding patient. En: Hemostasis and thrombosis. Basic principles and Clinical practice, fourth edition. Eds: Colman RW, Hirsh J, Marder VJ, Clowes AW, George JN. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2001;p.783-93.

5. Nichols WC, Cooney KA, Ginsburg D, Ruggeri ZM. Von Willebrand disease. En: Loscalzo J, Schafer AI, editors. *Thrombosis and Hemorrhage*, 2.^a ed. Eds: Williams and Wilkins, Baltimore, 1998;p.729-55.
6. Rodeghiero F, Castaman G, Dini E. Epidemiologic investigation of the prevalence of von Willebrand's disease. *Blood* 1987;69:454-9.
7. Vicente V. Manifestaciones generales y evaluación de laboratorio de las diátesis hemorrágicas. En: Rodés J, Guardia J, editors. *Medicina Interna*. Barcelona: Masson, 1997;p.433-41.
8. Schafer AI. Approach to bleeding. En: Loscalzo J, Schafer AI, editors. *Thrombosis and Hemorrhage*. Oxford: Blackwell Scientific Publications, 1994;p.407-22.
9. Green D. Unexpected bleeding disorders. II. Laboratory evaluation of bleeding disorders. *Hematology* 2001. American Society of Hematology. Education Program Book. Orlando, USA, 2001;p.309-13.
10. Biron C, Mahieu B, Rochette A, Capdevila X, Castrex A, Almira J, et al. Preoperative screening for von Willebrand disease type I: low yield and limited ability to predict bleeding. *J Lab Clin Med* 1999;134:605-9.
11. Castaman G, Eikenboom JC, Bertina RM, Rodeghiero F. Inconsistency of association between type I von Willebrand disease phenotype and genotype in families identified in an epidemiological investigation. *Thromb Haemost* 1999; 82;1065-70.
12. Santoro SA, Eby CS. Laboratory evaluation of hemostatic disorders. En: Hoffman R, Benz EJ, Shattil SJ, Furie B, Cohen HJ, Silberstein LE, McGlave P, editors. *Hematology. Basic principles and practice*, 3rd ed. New York: Churchill Livingstone, 2000;p.1841-50.
13. De Caterina R, Lanza M, Manca G, Strata GB, Maffei S, Salvatore L. Bleeding time and bleeding: An analysis of the relationship of the bleeding time test with parameters of surgical bleeding. *Blood* 1994;84:3363-70.
14. Aledort LM. Unexpected bleeding disorders.1. Introduction and case vignettes regarding settings and challenges. *Hematology* 2001. American Society of Hematology. Education Program Book. Orlando, 2001; p. 306-9.
15. Kitchens CS. Prolonged activated partial thromboplastin time of unknown etiology: a prospective study of 100 consecutive cases referred for consultation. *Am J Hematol* 1988;27:38-45.
16. Gill JC, Endres-Brooks J, Bauer PJ, Marks WJ, Montgomery RR. The effect of ABO blood group on the diagnosis of von Willebrand disease. *Blood* 1987;69:1691-5.
17. Mozes D, Lubin D, Modan B, Ben-Bassat I, Gitel SN, Halkin H. Evaluation of an intervention aimed at reducing inappropriate use of preoperative blood coagulation test. *Arch Intern Med* 1989;14:1836-8.

LABORATORIO BÁSICO DE COAGULACIÓN. RESOLUCIÓN DE LOS PROBLEMAS MÁS FRECUENTES EN EL DÍA A DÍA

B. STÉFFANO DE PERDOMO*

*Médico Especialista en Laboratorio Clínico. Integrante del Comité de Expertos en Estandarización del GCLAHT.

Director del Centro de Estudios e Investigación en Hemostasis y Trombosis (CEDIHT).

El objetivo de nuestro trabajo como profesional de la salud consiste en mejorar la calidad de vida de los pacientes, realizando un diagnóstico exacto, para implementar el tratamiento específico, con la intensidad adecuada, minimizando al máximo los errores, evitando en el día a día problemas que pueden ser irreparables, siendo para ello imprescindible implementar un esquema de control de calidad adecuado.

Los test de coagulación son extremadamente susceptibles de errores debido a: 1) desarrollo de complejas reacciones bioquímicas, dependientes entre sí, y de elementos celulares presentes en el medio; 2) la labilidad de las plaquetas en cuanto a su estimulación o inactivación; 3) la dependencia de las reacciones al calcio, y en consecuencia a la concentración de citrato de la muestra, y 4) la labilidad de los factores de la coagulación¹.

El laboratorio de coagulación es una estructura compleja, y los resultados por él emitidos, deben ser consecuencia de un trabajo multidisciplinario en el que no se descuiden ninguna de las etapas del control de calidad, desde que el médico hace el pedido, hasta que el resultado vuelve nuevamente a sus manos. Este equipo está formado por tres piezas fundamentales: el paciente, el médico clínico y el laboratorio (fig. 1).

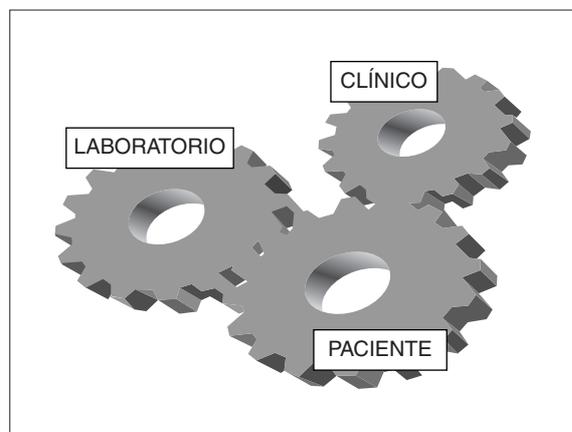


Figura 1. Engranaje imprescindible para el buen tratamiento del paciente.

El paciente

Existen variables en los pacientes que pueden influenciar el resultado de estos tests, algunas de ellas modificables y otras no, pero todas ellas se deben tener en cuenta, para estipular las condiciones de extracción de la muestra y para la interpretación de los resultados obtenidos.

La información clara y precisa del paciente es fundamental para su correcta preparación y se debe proporcionar tanto en forma verbal como escrita, para que tome conciencia de que es una pieza clave para la obtención del resultado más correcto, debiendo brindar así su máxima colaboración.

Debe estar perfectamente informado, de cuales son los estudios que se va a realizar, la utilidad de los mismos, y los inconvenientes si no se los realiza.

El médico clínico

Es el que solicita el estudio no debe subestimar al laboratorio y debe considerarlo como la herramienta invaluable que es, estando siempre dispuesto al diálogo y a consultar cuando tiene dudas sobre interpretación o requerimientos necesarios para petición de los exámenes. Cuando solicita control de un tratamiento en un paciente internado, indicar la hora en que se debe realizar la extracción, indicar si el paciente está bajo tratamiento anticoagulante oral, si recibe heparina a qué hora y la dosis, etc.

La solicitud médica debe ser hecha por un médico clínico o bajo su responsabilidad y debe contener información clínica suficiente, que permita comentar y discutir los resultados en el laboratorio.

El laboratorio

Los resultados emitidos por el laboratorio van a ser la herramienta que el médico clínico necesita para realizar un diagnóstico o controlar un tratamiento, si no son correctos, van a acarrear graves consecuencias para los pacientes.

La credibilidad de estos resultados depende del sistema de calidad implementado en el lugar de trabajo, que debe abarcar la etapa preanalítica, analítica y postanalítica, teniendo en cuenta que para obtener resultados válidos no solamente es necesario tener los técnicos mejor preparados, equipos de última generación, los mejores reactivos para el proce-

samiento de la muestra, el mejor soporte informático, sino prestar el máximo de atención en la etapa preanalítica que involucra tanto al sector técnico como administrativo².

La etapa preanalítica comprende el período desde que el médico hace la solicitud, hasta que se analiza la muestra describiremos los ítems más importantes a tener en cuenta.

1. Asesorar al paciente, explicando que el estudio consiste en realizar una extracción de sangre, que debe concurrir en ayunas, no realizar esfuerzos físicos previos a la extracción y que concurra tranquilo.

2. Todo laboratorio de coagulación debe tener un protocolo a completar previo a la toma de muestra, que contenga datos necesarios para la identificación del paciente e interpretación de los resultados obtenidos: nombre completo y documento de identidad, edad, sexo, alcoholismo, dato clínico, antecedentes personales, medicación que recibe, fecha de inicio, hora de recibida, estudios anteriores, antecedentes familiares.

3. Correcta recolección de la muestra

Si es posible no ligar, y si es imprescindible lo menos posible, ya que produce activación de las plaquetas, y cambio en la concentración de las proteínas de la coagulación, dando resultados erróneos.

4. El tubo para recolección de muestra debe ser de un material que no adsorba ni active los factores, puede ser de vidrio siliconado, removiendo todo exceso de silicona, o de materiales plásticos adecuados³.

5. Como anticoagulante, se recomienda la utilización de citrato de sodio 0,105M, observándose que con la concentración 0,129 M, los tiempos de coagulación obtenidos son más largos.

La relación hematocrito/citrato es crítica para obtener buenos resultados. Los pacientes con anemia, tienen un hematocrito bajo y por lo tanto la concentración de calcio contenido en la muestra va a ser mayor, necesitando una cantidad de citrato mayor para quelarlo, de lo contrario el tiempo de coagulación va a dar falsamente acortado. Lo opuesto sucede con la muestra de aquellos pacientes que tienen policitemia, donde si no se ajusta la cantidad de citrato de sodio, el tiempo de coagulación va a dar alargado.

De acuerdo al hematocrito del paciente, los tubos de recolección pueden tener un volumen final fijo, modificando la cantidad de citrato o bien volumen final variable, manteniendo constante la cantidad de anticoagulante (tablas 1 y 2).

Se debe respetar el volumen final asignado, ya que si no se respeta el enrase predeterminado del tubo para cada paciente, varía la relación y se obtienen tiempos de coagulación⁴.

6. Extracción limpia, sin factor tisular, sin espuma, evitando la activación de factores. La hemólisis produce liberación de sustancias del estroma celular, que provoca alteración en los resultados.

7. Mezclar por inversión suave un máximo de 4 veces, inmediatamente después de colocar la sangre en el tubo. Evitar agitación brusca que activa factores.

8. Centrifugación: es un paso, aunque sencillo, de gran importancia, porque debe efectuarse de modo que se consiga un plasma sin elementos celulares que interfieran en el resultado del test. En el caso de necesitar plasma pobre en plaquetas, es fundamental la doble centrifugación, para obtener un plasma con un recuento menor a $10 \times 10^9/l$. Esto es fundamental cuando se investiga la presencia de un anticoagulante lúpico o cuando se va a controlar la terapéutica con heparina.

9. Conservación de la muestra. El National Reference System for the Clinical Laboratory (NCCLS), recomienda para el TP, si el tubo está tapado, y a temperatura ambiente, un período máximo para el procesamiento de 24 h y para el APTT, de 4 h, de lo contrario se centrifuga, fracciona y se coloca en congelador a $-20\text{ }^\circ\text{C}$, por 15 días o a $-70\text{ }^\circ\text{C}$ por 6 meses. Fraccionar en volúmenes pequeños, descartando cada vez que se descongela el vial. No llevar el volumen a más de 3/4 de la capacidad del tubo, dado que cuando se congela el líquido se dilata y tiende a destaparlar. Antes del procesamiento se descongela a $37\text{ }^\circ\text{C}$ ⁵.

10. Transporte de la muestra: se debe realizar con las máximas exigencias de seguridad para las personas que la manipulan y garantías de conservación, manteniendo la cadena de frío exigida para los diferentes tests, separando el plasma para el envío en todas las pruebas que así lo requieran, fraccionándolas de acuerdo a un protocolo de remisión de muestras, preestablecido por el laboratorio.

Tabla 1. Volumen de citrato constante

Hto. (%)	Sangre (ml)	Citrato (ml)
10	3,3	0,5
20	3,8	0,5
25-50	4,5	0,5
55	4,5	0,5
65	8,6	0,5
75	12	0,5

Se mantiene constante el volumen de citrato, variando el volumen total de muestra.

Tabla 2. Volumen de citrato variable

Hto. (%)	Volumen total	Citrato (ml)
10	5	0,75
20	5	0,70
25-50	5	0,50
55	5	0,40
65	5	0,35
75	5	0,25

Se mantiene constante el volumen total de la muestra, variando el volumen del citrato.

Los parámetros mencionados son comunes a todas las pruebas de coagulación.

Veremos a continuación algunos problemas que se nos pueden presentar a diario en la interpretación de los resultados de laboratorio.

Recuento plaquetario

Para realizar el recuento plaquetario se pueden utilizar dos métodos: manual, utilizando microscopio de contraste de fase o automático con auto-analizadores.

La exactitud, precisión y control de calidad de recuento plaquetario automatizado, debe ser perfectamente bien manejado para evitar errores. Es imprescindible un programa de control interno estricto que contemple el chequeo del autoanizador, el material de control utilizado y realice un monitoreo continuo de los resultados obtenidos.

Trombocitosis:

- Partículas en el líquido de suspensión.
- Microcitosis.

Trombocitopenia:

- Anticuerpos naturales a EDTA. Se produce aglutinación plaquetaria, produciendo partículas de tamaño mayor a 30 femtolitros, que no son contadas por los automatizadores.

Es muy importante, cuando los analizadores lo aportan, observar el histograma⁶.

- Pequeños agregados plaquetarios pueden simular macrotrombocitos y si se encuentran en una importante proporción en relación al total de plaquetas, nos dan un mensaje en el contador automático, pero usualmente no dan una marcada trombocitopenia.

- Si los agregados plaquetarios son de tamaño medio o grande, se observa en el histograma de los leucocitos un pico ubicado en el extremo izquierdo del mismo, en la misma zona que aparecen los eritrocitos nucleados cuando estos existen. En este caso la seudotrombocitopenia es importante, mientras que la seudoleucocitosis no.

Si los agregados plaquetarios son muy grandes, el pico de plaquetas se va a sumar al de leucocitos y nos va a informar importante seudotrombocitopenia y seudoleucocitosis.

Tabla 3. Diferencia en la sensibilidad de la tromboplastina utilizada, refleja diferente efecto anticoagulante

Radio	ISI = 1,2	ISI = 1,8	ISI = 2,6
1,3	INR = 1,4	INR = 1,6	INR = 2
1,5	INR = 1,6	INR = 2,1	INR = 2,9
2,0	INR = 2,3	INR = 3,5	INR = 6,1

Si se utiliza una tromboplastina con un ISI de 1,2, y se compara con el mismo estudio hecho con una tromboplastina con ISI 2,6, el INR va a ser 2,3, pero para uno como ISI 2,6 el INR va a ser 6,1.

Medida correctiva:

- Realizar el recuento con la muestra sacada con citrato o heparina, pero se debe tenerse en cuenta que la heparina reacciona con el lisante utilizado para el recuento de leucocitos, dando por sí mismo una seudoleucocitosis.

- Recordar siempre que es imprescindible la observación del extendido de sangre periférica, como control de calidad de los recuentos celulares.

Tiempo de protrombina y tiempo parcial de tromboplastina activada

Debido al aumento progresivo del uso de terapéutica anticoagulante y a su estricto control por el laboratorio, es imprescindible tener en cuenta la importancia de las variables preanalíticas, que van a incidir en forma dramática en el acortamiento o alargamiento de los tiempos de coagulación, tanto de tiempo de protrombina (TP), como del tiempo parcial de tromboplastina activada (APTT). De estos resultados va a depender el ajuste de dosis que si no es adecuado, puede llevar a episodios hemorrágicos o a retrombosis.

El tiempo de protrombina, explora la vía extrínseca y común de la coagulación, y se ve alterado en varias patologías siendo una herramienta imprescindible para el manejo de los pacientes en tratamiento con anticoagulante oral.

Para realizar este test, se debe utilizar tromboplastina con un Índice de Sensibilidad Internacional conocida (ISI) dentro de determinados límites y expresar los resultados en Rango Internacional Normalizado (INR).

Si bien el tratamiento de los pacientes anticoagulados es más seguro, con la estandarización mencionada, deben tomarse recaudos a la hora de interpretar los resultados, y saber que no es sólo la etapa analítica la que se debe tener en cuenta y que es vital la información que podamos recibir del paciente o médico tratante sobre determinadas circunstancias que describiremos y que pueden llevar a un éxito o fracaso del tratamiento. El ISI debe ser cercano a 1, no excediendo de 1,3. De lo contrario, los resultados de INR, dan falsamente elevados, lo que lleva al médico clínico a hacer un cambio de terapéutica, que seguramente llevará al paciente a la retrombosis (tabla 3).

El INR sólo se debe solicitar e informar en pacientes bajo tratamiento con anticoagulante oral, y bajo ningún concepto, para el control de diferentes patologías o estudios de control preoperatorio. La estandarización se ha hecho basada en pacientes bajo tratamiento anticoagulante oral, por lo que no es racional utilizarlo con otro fin. Una vez obtenido el resultado, debemos observar el valor obtenido por los controles, si están dentro de los valores esperados, correlacionar con resultados anteriores y en caso de discordancia buscar posibles interferencias como la aparición de otras patologías intercurrentes.

tes, así como a la indicación de medidas terapéuticas que puedan influir sobre los anticoagulantes orales, inhibiendo o potenciando, tener en cuenta la semivida de los factores vitamina K dependientes, al interpretar el resultado. En los pacientes tratados con warfarina, si se realiza el control antes de las 72 h de iniciado el tratamiento, no van a estar todos los factores afectados por lo que no puede esperarse un INR, dentro de los límites fijados. Recordemos además que los anticoagulantes orales son antivitaminas K, o sea que si el paciente tiene una ingesta abundante de alimentos ricos en esta vitamina, veremos la dosis anulada parcial o totalmente, por lo tanto, si un paciente que esta en la etapa estable del tratamiento y cuando se controla tiene un INR muy bajo, corroborar en el protocolo de extracciones si hubo cambios en su alimentación habitual.

El APTT es un test más complejo que el TP, ya que abarca el comportamiento de mayor cantidad de reacciones, tanto de activación como de inhibición en la cascada de la coagulación, siendo aún más sensible a las variables preanalíticas mencionadas.

De ellas queremos remarcar la importancia de la centrifugación para lograr un plasma pobre en plaquetas, dado que el factor plaquetario 4 (FP4), es un potente inhibidor de la heparina y si éstas quedan en la muestra, el resultado va a ser falsamente más corto, llevando a una corrección de la dosis por el médico tratante con la consecuencia de hemorragia para el paciente.

La sensibilidad del reactivo depende de diferentes variables dado que está compuesto por fosfolípidos y un activador. El origen del fosfolípido puede ser: humano, animal o vegetal y de diferentes órganos, cerebro, pulmón, placenta, testículo, etc. El activador puede ser: celite, kaolín, ácido elálgico, sílice, etc. Por lo tanto, el tiempo de coagulación registrado, va a ser muy dispar, para algunos reactivos puede ser por ejemplo de 20 a 30 s, y para otros de 35 a 55 s. En consecuencia los rangos terapéuticos van a ser diferentes según el reactivo utilizado y es obligación del laboratorio fijarlo cada vez que cambia el reactivo y adjuntarlo al informe del resultado.

La heparina no fraccionada forma un complejo con la ATIII, e inhibe sobre todo al factor IIa, pero además al IXa, Xa, XIa y XIIa, siendo el APTT, el test de *screening* indicado para el control del tratamiento.

En cambio la heparina de bajo peso molecular actúa inhibiendo sólo al factor Xa, siendo poco sensible al APTT, a este tratamiento, y por lo tanto se debe controlar con un test cromogénico que mide actividad anti-Xa.

Tanto en el paciente heparinizado como en cualquier otro paciente que se le realice el APTT, se debe tener en cuenta que el tiempo puede estar acortado o alargado bajo diferentes circunstancias, que deben investigarse previamente antes de modificar la terapéutica. Ellas son: reactantes de fase aguda como el fibrinógeno y el factor VIII, que disminuyen

el tiempo de coagulación. En el caso del fibrinógeno, también acorta el TP. La presencia de anticoagulante lúpico, gammapatías monoclonales y disfibrinogenemias, alarga los tiempos, así como otras situaciones como déficit de factores, etc.

Debemos recordar que el resultado por nosotros emitidos va a ser la herramienta con la que cuenta el médico tratante para modificar o no la dosis, y si no se toma en cuenta lo antedicho, esto puede traducirse en graves consecuencias para los pacientes.

Descartados los errores de la etapa analítica, por medio del control de calidad interno que el laboratorio debe registrar, es en la etapa postanalítica donde el clínico y laboratorio deben entenderse, siendo la obligación del clínico dialogar y respetar los resultados encontrados por el laboratorio, buscando ambos la causa de que el resultado no sea el esperado.

Debemos analizar todos los resultados obtenidos del estudio de esa muestra, no cada test por separado, y correlacionarlos para delimitar si la anomalía es de un test, por causas inherentes al laboratorio o se adapta al contexto del paciente. Por ello es tan relevante el diálogo entre el laboratorio y el clínico y tener la mayor cantidad de datos aportados por el paciente previo a la toma de muestra.

Conclusiones

Debemos minimizar al máximo los errores, para que, día a día, en el laboratorio, surjan menos problemas a solucionar, siendo para ello necesario que el laboratorio, el médico y el paciente, trabajen juntos, aportando lo mejor de sí, para lograr el mejor diagnóstico, realizar un tratamiento específico, con la intensidad adecuada, logrando así la mejor calidad de vida para el paciente.

Los datos aportados por los tests de coagulación, no se pueden interpretar individualmente, sino que debe incluirse dentro de un exhaustivo análisis del universo que es particular de cada paciente y en cuyo futuro tenemos la máxima responsabilidad.

El objetivo de la calidad total en el laboratorio clínico, juega un rol fundamental en la calidad y efectividad del cuidado de la salud.

Bibliografía

1. Jeffrey L. Preanalytical Solution at American Society for Clinical Pathology, Teleconference. December, 2001.
2. Plebani M, Carraro P. Mistakes in a stat laboratory: type and frequency. Clin Chem 1997;43:1348-51.
3. Groupe d'Etude sur l'Hémostase et la Thrombose (GEHT) for Venous Blood Testing in Haemostasis Laboratories, Special Communication 2001;31:61-8.
4. Kitchen S. Problems in Monitoring of Heparin Dosage. Br J Haematol 2000;111:397-406.
5. Collection, Transport and Processing of Blood Specimens for Coagulation Testing and General Performance of Coagulation Assays; Approved Guideline, 3^a ed. NCCLS document H21-A3, 1998. Wayne, PA.
6. Cunningham V, Brandt. Spurious Thrombocytopenia Due to EDTA-Independent Cold-Reactive Agglutinins. J Clin Pathol 1992;97:359-62.
7. Willem A, et al. Pseudothrombocytopenia Due to agglutinins. Am Soc Clin Pathol 1979; 002:1005-7.
8. Fernández Espina C. El aseguramiento de la calidad en el laboratorio clínico. An Clin 1998;91:81-101.

DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE LA HEMOCROMATOSIS

A. ALTÈS¹, A.F. REMACHA¹ Y M. BAIGET²

¹Departamento de Hematología y ²Servicio de Genética. Hospital de Sant Pau. Universidad Autónoma de Barcelona.

Introducción

Los trastornos del metabolismo férrico constituyen las enfermedades más prevalentes en la especie humana. El 12% de la población mundial sufre anemia ferropénica¹. Sin embargo, en los países desarrollados, el trastorno más común puede ser la sobrecarga férrica. A modo de ejemplo, el 13% de los 1.016 ancianos norteamericanos de raza blanca con edades comprendidas entre los 67 y 96 años incluidos en el Framingham Heart Study² presentaron niveles altos de ferritina (excluidas hiperferritinemias de origen inflamatorio). En este artículo se repasará el diagnóstico diferencial de la sobrecarga marcial, con especial énfasis en la hemocromatosis hereditaria (HH). Se describirá además el tratamiento de esta enfermedad.

Diagnóstico de la sobrecarga férrica

Desgraciadamente no existe hoy por hoy un método sencillo, seguro, barato y preciso para establecer el diagnóstico de sobrecarga férrica.

Medida de la concentración hepática de hierro en biopsia de tejido

Es el método de referencia³. Se considera netamente patológica cuando supera los 100 $\mu\text{mol/g}$ de tejido seco. Este valor suele complementarse con el índice de hierro hepático (IHH), resultado del cociente entre la concentración de hierro hepático y la edad del paciente (en años). Históricamente se consideraba que un IHH > 1,9 era patognomónico de HH. En los últimos años (gracias a la realización de pruebas genéticas para el diagnóstico de HH) hemos aprendido que algunos pacientes con este valor no sufren HH y viceversa. La biopsia hepática proporciona además información sobre la anatomía patológica del hígado. No es una prueba exenta de morbilidad e incluso mortalidad. Por ello se reserva para pacientes con una alta probabilidad de presentar sobrecarga con lesión hepática parenquimatosa y que consienten en realizarla tras recibir información exhaustiva.

Concentración de ferritina sérica

No es un parámetro preciso para la estimación del contenido corporal de hierro en situación de exceso.

Existe una correlación significativa entre valores de ferritina y concentración de hierro hepático, pero dicha correlación carece de la suficiente precisión⁴. Los valores de ferritina sérica son además sensibles a la presencia de inflamación y a los estados carenciales de vitamina C. A pesar de todo, se trata del parámetro más utilizado en la práctica clínica. Incluso se han definido niveles que predicen la afectación cardíaca en talasemia mayor (nivel superior a 2.500 $\mu\text{g/l}$) o la aparición de cirrosis hepática en pacientes con HH (superior a 1.000 $\mu\text{g/l}$), y en general se usa como un parámetro de seguimiento del tratamiento depletivo.

Índice de saturación de la transferrina (IST)

Constituye una buena prueba de cribado de la HH. En población general, esta prueba tiene un valor predictivo positivo (VPP) para el diagnóstico de HH de 0,64-0,92⁵ pero dicho VPP disminuye dramáticamente en un entorno hospitalario (VPP = 0,16 en nuestro hospital⁶), debido a que convergen múltiples causas de hipersaturación (politransfundidos, virus de la hepatitis C, alcoholismo). Posee la ventaja de poder detectar pacientes con HH que todavía no presentan alteración significativa de los depósitos férricos ni lesión orgánica, curables con tratamiento depletivo. Dos son los problemas del IST: gran variabilidad y falta de estandarización (diversos métodos de laboratorio, puntos de corte, etc.). Por otra parte, debe repetirse a lo largo de la vida, dado que puede ser inicialmente negativo y positivizarse posteriormente.

Resonancia magnética

En los últimos años se ha popularizado la práctica de resonancia magnética (RM) para la cuantificación de los depósitos hepáticos de hierro⁷. Esta prueba se basa en la perturbación de la señal de resonancia de los átomos de hidrógeno secundaria a las propiedades paramagnéticas del hierro hepático. Dicha perturbación se traduce en una pérdida de señal (área negra en la imagen) (fig. 1). Tiene como ventaja el tratarse de un método no invasivo, pero con un coste elevado, consume mucho tiempo, se precisan aparatos de gran potencia (sofisticados y caros) para una cuantificación precisa y es necesaria

la realización de pruebas de calibración elaboradas con pacientes con sobrecarga férrica cuantificada mediante biopsia hepática. Excepto en el caso de centros con gran experiencia (p. ej., Lille, Rennes) suele convertirse en un método semicuantitativo de valoración. La concentración de hierro hepático puede también medirse no invasivamente mediante biosusceptometría magnética usando magnetómetros con tecnología superconductor de interferencia cuántica (SQUID). Este aparato se basa en el análisis de la respuesta magnética del hierro hepático a un campo magnético estable, mediante un sensor muy sensible construido con material superconductor. A pesar de la gran precisión de este método los costes de adquisición y mantenimiento resultan prohibitivos, razón por la que sólo existen tres unidades funcionando en el mundo.

Recientemente se han obtenido avances en la cuantificación férrica mediante un sistema que emplea el principio de la bioimpedancia magnética, sin empleo de material superconductor. Este tipo de aparato de bajo coste se basa en los mismos principios que el SQUID, pero gracias a la utilización de sofisticados circuitos electrónicos de análisis de señal consigue evitar el uso de material superconductor. Con este aparato ha sido posible estimar la concentración de hierro hepático con gran precisión en modelos experimentales⁸. En la actualidad, nuestro grupo procede a la validación de este sistema en pacientes con sobrecarga férrica.

En último extremo se usa la flebotomía cuantitativa como medida del hierro corporal. Consiste en la cuantificación de las sangrías realizadas en pacientes con sobrecarga férrica hasta llegar a un estado de depleción férrica. Aproximadamente, con cada sangría de 500 ml se pierden 0,25 g de hierro. Se considera diagnóstica la extracción de más de 5 g de hierro en hombres y 3 g en mujeres. En todo caso sólo permite la cuantificación férrica posterior al tratamiento.

Diagnóstico diferencial de la sobrecarga férrica

Las causas de sobrecarga férrica son variadas y algunas de ellas incluso exóticas. En la tabla 1 se reproduce la lista de enfermedades asociadas a sobrecarga férrica según la conferencia de consenso internacional de la EASL celebrada en Sorrento en 1999. No obstante, en la práctica clínica habitual, suelen reducirse a unas pocas entidades más prevalentes. En la tabla 2 se muestra la distribución por enfermedades de 150 pacientes con sobrecarga férrica atendidos en nuestro hospital, la cual puede ser una buena estimación de las causas de sobrecarga férrica detectadas en las consultas externas de un centro asistencial⁶. En la figura 2 se esquematiza el diagnóstico diferencial de los pacientes con sobrecarga de hierro. En resumen, debe sospecharse sobrecarga en aquellos pacientes con IST y/o ferritina repetidamente altas y marcadores de inflamación

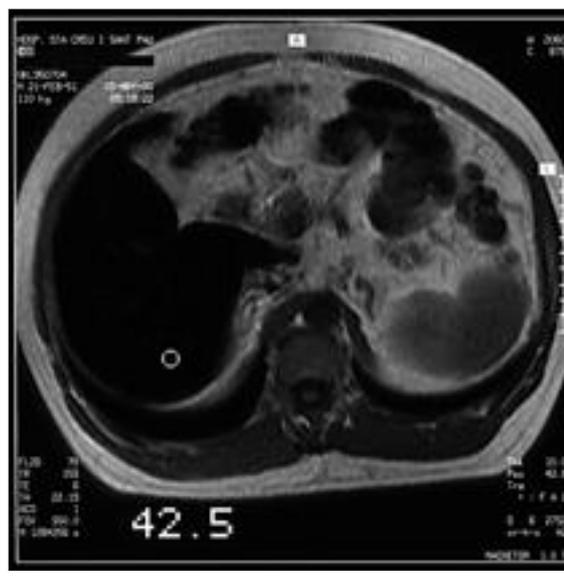


Figura 1. Resonancia magnética de un paciente con hemocromatosis hereditaria. Obsérvese la diferencia de señal T2 en la zona hepática (círculo) en comparación con el músculo esquelético vertebral (triángulo). Aquellos órganos con alta concentración de hierro aparecen negros en la imagen.

Tabla 1. Enfermedades asociadas a sobrecarga férrica

<i>Hemocromatosis hereditaria</i>	
Relacionada con el gen HFE	
Homocigosidad para C282Y	
Heterocigoto compuesto C282Y/H63D	
Otras mutaciones de HFE	
No relacionada con el gen HFE	
Forma adulta	
Hemocromatosis juvenil	
Hemocromatosis autosómica dominante	
<i>Hemocromatosis secundarias</i>	
Anemias asociadas a eritropoyesis ineficaz (talasemia intermedia, anemias sideroblásticas)	
Otras anemias hemolíticas	
Politransfusión	
Enfermedades hepáticas crónicas	
Ingesta excesiva de hierro	
Síndrome dismetabólico asociado a sobrecarga de hierro	
Aceruloplasminemia	
Atransferrinemia	
Hemocromatosis neonatal	

normales (PCR, VSG). En todos ellos deben practicarse las mutaciones C282Y/H63D del gen HFE (ver más adelante). Aquellos que son homocigotos para la primera o heterocigotos dobles pueden ya ser diagnosticados de HH pero convendrá además practicar biopsia hepática en aquellos con alta probabilidad de afectación parenquimatosa, con intención pronóstica. Aquellos con genética negativa deben ser estudiados para confirmar la sobrecarga férrica (el método más usual es la biopsia hepática), descartar

Tabla 2. Distribución por enfermedades de 150 pacientes probandos con sobrecarga férrica diagnosticados en el Hospital de Sant Pau de Barcelona

Causas sobrecarga	Número de pacientes	Porcentaje
Homo C282Y, H63D y hetero C282Y/H63D	44	29
Hepatitis C	33	22
Alcoholismo	7	5
Dismetabolismo	20	13
Politransfusión	6	4
Múltiples causas	19	13
Miscelánea	7	5
Desconocida	14	9

tando en los pacientes jóvenes la hemocromatosis juvenil. Finalmente, todos los pacientes con exceso de hierro deberán ser tratados mediante flebotomías que pueden cuantificarse para una mejor determinación de los depósitos férricos. Los pacientes con sobrecarga secundaria a politransfusión, tratamiento marcial o anemia crónica (congénita, hemolítica o mielodisplásica) no presentan problemas diagnósticos para el hematólogo. Sin embargo, existen patologías más prevalentes y con mayor dificultad diagnóstica que a continuación pasamos a detallar.

Hemocromatosis hereditaria

Se trata de un trastorno congénito de la absorción del hierro que se hereda en forma autosómica rece-

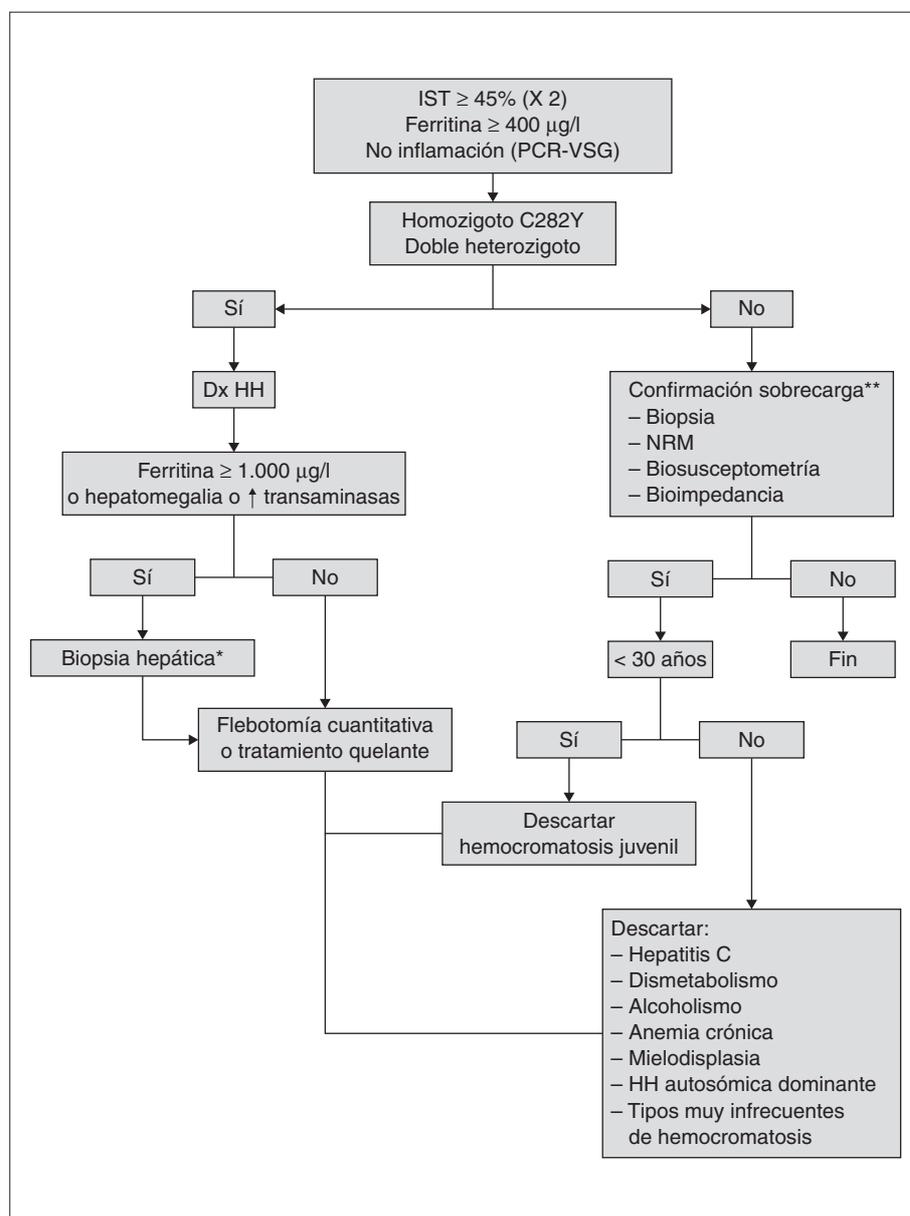


Figura 2. Diagnóstico diferencial de la hemocromatosis. *La biopsia hepática, en esta situación, tiene como objetivo conocer el grado de afectación histológica hepática y, con ello, el pronóstico del paciente. **Cuando no se dispone del utillaje necesario para valorar el grado de sobrecarga mediante técnicas no invasivas o bien el paciente no consiente realizar la biopsia hepática, puede procederse a las flebotomías y valorar el grado de sobrecarga mediante el recuento de las mismas hasta la depleción férrica (véase texto).

siva, y que puede conducir a lo largo de la vida a la progresiva sobrecarga férrica de diversos parénquimas. En su estadio más grave, se produce daño orgánico estructural y funcional³. En su forma más común se debe a la homocigosidad de una mutación (C282Y) del recientemente descubierto gen HFE⁹. Sin embargo se reconocen casos de HH debidas a la coexistencia de dicha mutación con otras dos mutaciones (H63D y S65C, esta última con mínimo impacto en España¹⁰) del mismo gen, de menor significación clínica. La prevalencia de la HH en personas de raza blanca oscila entre 1,5 y 3/1.000, con una *ratio* hombres/mujeres de 2,2:1. El genotipo homocigoto para C282Y es sin duda el de mayor penetrancia, causando sobrecarga de hierro en un 80% de los individuos afectados, y enfermedad parenquimatosa (hepatopatía y/o artropatía) en más del 50% de los hombres mayores de 40 años y en el 18% de las mujeres de más de 50 años¹¹ (Bulaj ZJ et al, 2000), aunque algunos trabajos recientes comunican una penetrancia menor¹². También el genotipo heterocigoto compuesto (C282Y/H63D) puede conducir a sobrecarga férrica, aunque en menos del 1% de casos. Los pacientes con HH pueden sufrir en fases avanzadas de la vida (normalmente a partir de los 55 años) cirrosis hepática, hepatocarcinoma, diabetes, cardiomiopatía, impotencia y artritis. Puede realizarse un diagnóstico clínico de la enfermedad al advertir la coexistencia de estas patologías, pero el pronóstico del paciente en esa situación es ominoso. Puede sospecharse la enfermedad en pacientes con IST superior a 45% en dos ocasiones repetidas. Se discute en la actualidad la conveniencia de realizar programas de cribado poblacional, bioquímico o genético, de esta enfermedad. El diagnóstico debe confirmarse analizando la presencia de las mutaciones mencionadas. Se reservará la biopsia hepática con cuantificación del hierro para el estudio histológico-pronóstico de los pacientes con HH ya diagnosticada (cuando el nivel de ferritina es > 1.000 µg/l, o existe hipertransaminasemia o hepatomegalia) o bien para confirmar el diagnóstico de hemocromatosis en aquellos casos en que la genética no es diagnóstica (30% de casos en España). En este sentido, existen otras formas de HH no asociadas a mutaciones de HFE. Un tipo especial de HH no ligada al gen HFE es la hemocromatosis juvenil. Los pacientes con esta forma de hemocromatosis suelen presentar síntomas durante la segunda década de la vida, en forma de hipogonadismo hipogonadotrófico y disfunción cardíaca (que suele ser la causa de la muerte). Parece que el defecto genético se halla en 1q. Se han descrito otros dos tipos de HH no ligada a HFE, uno secundario a mutaciones del receptor de la transferrina tipo 2¹³, y el segundo ligado a mutaciones del gen de la ferroportina 1 (proteína implicada en la transferencia de hierro del enterocito o macrófago a la sangre) y de transmisión autosómica dominante¹⁴.

La patogenia de la HH secundaria a mutación homocigota C282Y del gen HFE todavía se discute. Parece que la proteína HFE en situación fisiológica y en presencia de β_2 -microglobulina, incrementa la tasa de reciclado del receptor de la transferrina tipo 1, incrementando la entrada de hierro en la célula y, por tanto, el nivel de hierro intracelular. La falta de expresión de HFE (o la mutación C282Y de la misma) produce el efecto contrario, es decir, la depleción férrica. En los casos de HH, este déficit férrico puede demostrarse tanto en las células de la cripta duodenal (células que internalizan el hierro desde el torrente circulatorio vía receptor de la transferrina, actuando como sensores del hierro corporal), como en las células de los *villi* absortivos que derivan de las primeras (hecho que se conoce desde hace años pero para el cual no existía una explicación satisfactoria). Será precisamente el nivel de hierro intracelular (en las células de intestino delgado) el que regule la síntesis de DMT1, la proteína que hoy sabemos que se encarga de la absorción intestinal de hierro y otros cationes divalentes. En el caso de la HH, el bajo nivel de hierro celular en el *villi* conlleva una sobreexpresión de DMT1¹⁵, lo que conduce a una absorción incrementada de hierro a lo largo de la vida.

Sobrecarga de hierro asociada a dismetabolismo

A pesar de no existen datos epidemiológicos fidedignos, se trata de un trastorno frecuente, causa de un 15% de los casos en nuestra experiencia. Se trata de un trastorno adquirido, caracterizado por la presencia de múltiples alteraciones metabólicas (hiperglucemia, HTA, hiperlipemia, obesidad), con frecuente presencia de esteatosis hepática no debida a enolismo¹⁶. El IST puede ser normal o elevado y un rasgo constante es la elevación del nivel de ferritina. Estos pacientes, con mayor frecuencia que la población general, presentan mutaciones del gen HFE (C282Y, H63D) en forma heterocigota. La edad media de los pacientes es superior a la de aquellos con HH (65-70 años) y se desconoce por completo su etiopatogenia. Asimismo no se tiene información de la historia natural de esta enfermedad o si la depleción férrica mejora el pronóstico de estos pacientes.

Sobrecarga de hierro asociada a infección por el virus de la hepatitis C

La infección por virus de la hepatitis C se asocia frecuentemente a elevación del IST y de ferritina sérica. Explica en nuestra estadística el 22% de los casos de sobrecarga férrica. No obstante, parece que esta elevación no se debe en un alto porcentaje a un verdadero incremento de la concentración hepática de hierro. En un reciente estudio 44 de 164 pacientes (28%) con hepatitis C presentaban elevación de los

parámetros férricos, de los cuales sólo 5 (11 %) tenían elevada la concentración de hierro hepático en la biopsia¹⁷. No parece existir una asociación entre las mutaciones del gen HFE y las alteraciones del metabolismo férrico en estos pacientes^{17,18}. Se han publicado trabajos que apuntan a que los casos de hepatitis C con elevación de parámetros férricos responden peor al tratamiento antiviral y con mayor probabilidad progresan a cirrosis hepática. No obstante, se desconoce si el tratamiento depletivo modifica la evolución de la enfermedad.

Sobrecarga férrica asociada a alcoholismo

El consumo excesivo y crónico de alcohol (más de 60 g/día) es frecuente en nuestro entorno y puede asociarse a hiperferritinemia. Se desconoce hasta que punto este hecho influye en la lesión hepática inducida por alcohol. Además, la ingesta de alcohol eleva hasta 9 veces el riesgo de sufrir cirrosis hepática en los pacientes con HH¹⁹.

Sobrecarga férrica y trasplante de progenitores hematopoyéticos

La instauración de protocolos de soporte transfusional intensivo en los pacientes con talasemia *major* ha permitido mejorar sustancialmente la supervivencia, a costa de una importante sobrecarga férrica. En la actualidad, esta es la principal causa de morbimortalidad en estos pacientes. A pesar del tratamiento vigoroso con desferoxamina, los individuos afectados suelen llegar al trasplante alogénico con una seria hemocromatosis secundaria, que puede incrementar significativamente las complicaciones del trasplante y la supervivencia al mismo. Se ha demostrado que la práctica de sangrías postrasplante mejora la supervivencia y constituye práctica habitual en este contexto²⁰. Sin embargo, se ha valorado mucho menos el papel de la sobrecarga férrica en los pacientes trasplantados por enfermedad hematológica. En muchos de ellos, el número de transfusiones es muy elevado (60-100²¹) por lo que presentan en el momento del procedimiento intensa sobrecarga férrica. Además, la mayoría sufrirá graves trastornos del metabolismo férrico durante el acondicionamiento, con cifras de IST cercanas o superiores al 100 %, presencia de hierro libre y daño radicalario parenquimatoso. Es probable que todo ello incremente la susceptibilidad a sufrir infecciones. En este sentido, hemos constatado una mayor morbimortalidad tóxica de los pacientes sometidos a trasplante hematopoyético con altos niveles de ferritina pre-TPH o de IST durante el acondicionamiento con ciclofosfamida/ICT²². Es preciso confirmar estos datos y en su caso realizar estudios de intervención que concluyan si la depleción férrica pretrasplante o el uso de agentes antirradicalarios

pueden mejorar la mortalidad relacionada con el trasplante.

Tratamiento de la hemocromatosis hereditaria

Si los pacientes no presentan daño orgánico irreversible (cirrosis hepática, diabetes, etc.) el tratamiento depletivo normaliza la esperanza y calidad de vida de los pacientes. No obstante, no debe olvidarse que incluso en los pacientes con cirrosis hepática ya instaurada, el tratamiento con flebotomías debe practicarse, dado que éste mejora sensiblemente la supervivencia. Deben iniciarse las flebotomías cuando los niveles de ferritina superan los 300 µg/l en hombres y 200 µg/l en mujeres. El ritmo óptimo es de 1-2 flebotomías semanales de unos 500 ml cada una³. Deben evaluarse frecuentemente los niveles de ferritina, Hb y VCM. En ocasiones puede aparecer anemia normocítica con ferritina elevada. En ese caso está indicado iniciar tratamiento con eritropoyetina y seguir con las flebotomías. El procedimiento debe cancelarse si la ferritina desciende por debajo de 20 µg/l o se presenta anemia microcítica. En ese momento puede pasarse a la fase de mantenimiento con flebotomías cada 3 meses. No es necesario que el paciente siga una dieta especial pobre en hierro, dado que la eficacia de la depleción es muy superior a los aportes que puedan producirse a través de la dieta. Es recomendable evitar suplementos de hierro, vitamina C y marisco fresco (este último punto sólo en el continente americano donde se detectan infecciones mortales por *Vibrio vulnificus* procedente de marisco fresco). No existe razón médica ni jurídica que impida que la sangre extraída en las flebotomías sea usada para transfusión heteróloga, siempre que el paciente tenga un aceptable estado general y cumpla criterios como donante. De hecho, así se hace en muchos países y se reconoce en la literatura²³. En la UE, la última decisión depende del responsable de cada banco de sangre que actúa sin un criterio uniforme al respecto. Por último, no debe descuidarse en estos pacientes el tratamiento sintomático de las diversas alteraciones orgánicas que puedan presentar (cirrosis, artropatía, cardiopatía, etc.).

La baja tasa de diagnósticos de HH, el bajo coste del tratamiento (que paradójicamente dificulta la transmisión de conocimientos sobre la enfermedad en el colectivo médico), la defensa del cribado poblacional y de la donación heteróloga de sangre en los pacientes con HH ha impulsado en otros países y también en España la creación de asociaciones nacionales para la lucha contra la HH (<http://www.geocities.com/HotSprings/Villa/1284/>), además de una asociación internacional que las aglutina a todas.

El tratamiento quelante con desferoxamina o quelantes orales no está indicado prácticamente nunca y se reserva para casos especiales con contraindicación a las flebotomías.

Bibliografía

- Bonkovsky HL, Ponka P, Bacon BR, Drysdale J, Grace ND, Tavill AS. An Update on iron metabolism: Summary of the fifth international conference on disorders of iron metabolism. *Hepatology* 1996;24:718-29.
- Fleming DJ, Jacques PF, Tucker KL, et al. Iron status of the free-living, elderly Framingham Heart Study cohort: an iron-replete population with a high prevalence of elevated iron stores. *Am J Clin Nutr* 2001;73:638-46.
- EASL International Consensus Conference on Haemochromatosis. *J Hepatol* 2000;33:485-504.
- Olivieri NF, Brittenham GM. Iron-Chelating therapy and the treatment of thalassemia. *Blood* 1997;89:739-61.
- Leggett BA, Halliday JW, Brown NN, Bryant S, Powell LW. Prevalence of haemochromatosis amongst asymptomatic australians. *Br J Haematol* 1990;74:525-30.
- Remacha AF, Altes A, Baiget M. Iron overload diagnosis. Role of HFE mutations and dysmetabolic syndrome. 7th Congress of the European Haematology Association. Florence 2002. Abstr 495.
- Brittenham GM, Sheth S, Allen CJ, Farrell DE. Noninvasive methods for quantitative assessment of transfusional iron overload in sickle cell disease. *Semin Hematol* 2001;38:37-56.
- Casañas R, Scharfetter H, Altes A, Rosell J. Magnetic induction system for the non-invasive measurement of susceptibility and conductivity of biological tissues June 2001, XI Conference in Electrical Bio-Impedance, Oslo, Norway.
- Feder JN, Gnirke A, Thomas W, et al. A novel MHC class I-like gene is mutated in patients with hereditary haemochromatosis. *Nat Gen* 1996;13:399-408.
- Remacha AF, Barcelo MJ, Sarda MP, Blesa I, Altes A, Baiget M. The S65C mutation in Spain. Implications for iron overload screening. *Haematologica* 2000;85:1324-5.
- Bulaj ZJ, Ajioka RS, Phillips JD, LaSalle BA, Jorde LB, Griffen LM, et al. Disease-related conditions in relatives of patients with hemochromatosis. *N Engl J Med* 2000;343:1529-35.
- Beutler E, Felitti VJ, Koziol JA, Ho NJ, Gelbart T. Penetrance of 845G(A (C282Y) HFE hereditary haemochromatosis mutation in the USA. *Lancet* 2002;359:211-8.
- Camaschella C, Roetto A, Cali A, De Gobbi M, Garozzo G, Carella M, et al. The gene TFR2 is mutated in a new type of haemochromatosis mapping to 7q22. *Nat Genet* 2000;25:14-5.
- Njajou OT, Vaessen N, Joosse M, Berghuis B, van Dongen JW, Breuning MH, et al. A mutation in SLC11A3 is associated with autosomal dominant hemochromatosis. *Nat Genet* 2001;28:213-4.
- Waheed A, Grubb JH, Zhou XY, Tomatsu S, Fleming RE, Costaldi ME, et al. Regulation of transferrin-mediated iron uptake by HFE, the protein defective in hereditary hemochromatosis. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002;99:3117-22.
- Moirand R, Mortaji AM, Loreal O, Paillard F, Brissot P, Deugnier Y. A new syndrome of liver iron overload with normal transferrin saturation. *Lancet* 1997;349:95-7.
- Thorburn D, Curry G, Spooner R, Spence E, Oien K, Halls D, et al. The role of iron and haemochromatosis gene mutations in the progression of liver disease in chronic hepatitis C. *Gut* 2002;50:248-52.
- Remacha AF, Carrasco M, Sarda MP, Barcelo MJ, Baiget M. HFE mutation analysis in patients with hepatitis C virus with positive screening for iron overload. *Haematologica* 1999; 84:284-5.
- Fletcher LM, Dixon JL, Purdie DM, Powell LW, Crawford DH. Excess alcohol greatly increases the prevalence of cirrhosis in hereditary hemochromatosis. *Gastroenterology* 2002;122:281-9.
- Angelucci E, Muretto P, Lucarelli G, Ripalti M, Baronciani D, Eder B. Treatment of iron overload in the "exthalassemic". Report from the phlebotomy program. *Ann New York Acad Sci* 1998;850:288-93.
- Bradley S, Gosriwitana I, Srichairatanakool S, Hider R, Porter J. Non-transferrin-bound iron induced by myeloablative chemotherapy. *Br J Haematol* 1997;99:337-43.
- Altes A, Remacha A, Sureda A, Martino R, Briones J, Brunet S, et al. Iron overload might increase TRM in haematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplantation*. In press.
- Sanchez AM, Schreiber GB, Bethel J, McCurdy PR, Glynn SA, Williams AE, et al. Prevalence, donation practices, and risk assessment of blood donors with hemochromatosis. *JAMA* 2001;286:1475-81.

TÉCNICAS RADIOISOTÓPICAS DE IMAGEN EN LINFOMAS. VALOR DE LA TOMOGRAFÍA POR EMISIÓN DE POSITRONES (PET)

M. SIMÓ PERDIGÓ¹, F. LOMEÑA CABALLERO², X. SETOAIN PEREGO³ Y G. PÉREZ MOURE⁴

¹Adjunto de Medicina Nuclear. CETIR. Unitat PET. ²Director Médico. Cetir. Unitat PET.

³Adjunto de Medicina Nuclear. CETIR. Unitat PET. ⁴Enfermero. Cetir. Unitat PET. Barcelona.

Introducción

La tomografía por emisión de positrones (PET) es una técnica de medicina nuclear capaz de caracterizar e incluso cuantificar diferentes funciones metabólicas del organismo. A pesar del gran número de trazadores PET que pueden utilizarse en oncología, el 90 % de los estudios se realizan actualmente con fluorodesoxiglucosa (FDG). La FDG es un análogo de la glucosa, que utiliza los mismos mecanismos de entrada a la célula que las moléculas de glucosa endógena, quedando retenida en su interior tras ser fosforilada por la acción de una enzima denominada hexocinasa. Una vez introducida en el organismo vía intravenosa, se distribuye de forma proporcional a las necesidades metabólicas de este sustrato en los diferentes tejidos u órganos. Así pues, un estudio PET FDG representa el consumo de glucosa exógena de los tejidos, reflejando tanto la vía glucolítica como la vía de la glucogenosis.

Desde que Warburg en 1931 descubrió *in vitro* que las células tumorales tenían índices glucolíticos más elevados que las células normales, debido a un aumento de las proteínas transportadoras de glucosa y a una mayor actividad enzimática de la hexocinasa¹, numerosos trabajos han demostrado la utilidad de la PET con FDG en el estudio de diferentes tipos de neoplasias².

La PET es una técnica incruenta, con una elevada sensibilidad para la detección de enfermedad tumoral. Una de las características principales de la PET es su capacidad de evaluar en una misma exploración el cuerpo entero, incluyendo todos los territorios ganglionares, vísceras, tejidos blandos y estructuras óseas.

Actualmente, Medicare y otras compañías aseguradoras americanas reembolsan el estudio PET con FDG en una serie de neoplasias, dentro de las que se encuentra el linfoma. A pesar de ser una exploración relativamente cara, diferentes trabajos han demostrado como la PET FDG es una exploración claramente costo-eficaz cuando está correctamente indicada³.

Asimismo, la PET, gracias a su capacidad de cuantificar, incluso de forma absoluta, es de gran utilidad en los estudio de investigación y experimentación

animal. Con este propósito se han diseñado tomógrafos adaptados a animales.

El papel de la PET con FDG en el estudio de los linfomas se puede resumir en 4 apartados:

1. Estadificación inicial de la enfermedad.
2. Respuesta a la terapia.
3. Detección de recidivas.
4. Valor pronóstico.

Estadificación inicial de la enfermedad de Hodgkin

La estadificación inicial de los linfomas es importante debido a que tiene implicaciones pronósticas e influye en la estrategia terapéutica a seguir.

En la bibliografía se hallan múltiples artículos que comparan la sensibilidad y la especificidad de la tomografía computarizada (TC) y de la PET en la estadificación de los linfomas de Hodgkin (LH) y no Hodgkin (LNH)⁴. Diez artículos publicados comparando la PET FDG con la TC, incluyendo 4 estudios retrospectivos y 6 estudios prospectivos, demostraron cómo la PET era capaz de localizar un mayor número de lesiones tumorales (tabla 1).

Un estudio preliminar realizado en 16 pacientes con linfoma (5 con LH y 11 con LNH) publicado en *Radiology* en 1994, ya demostró cómo la PET FDG era una técnica útil en la estadificación de los linfomas⁵ (fig. 1).

Posteriormente, Hueltenschmidt y colaboradores evaluaron con PET a 81 pacientes en el estudio de extensión inicial, valoración de la respuesta a la terapia y en la reestadificación de un linfoma de Hodgkin. Hallaron como la PET era capaz de detectar un mayor número de lesiones tumorales, permitiendo disminuir el estadio de la enfermedad en un 28% (7 de 25 pacientes) y aumentar el estadio de la enfermedad en un 12% (3 de 25 pacientes)⁶.

Sin embargo, a diferencia de lo que ocurre con otras neoplasias, en el linfoma la detección de un mayor número de lesiones tumorales suele tener una escasa repercusión en la estrategia terapéutica a seguir. Un estudio prospectivo realizado en 52 pacientes consecutivos, comparando la sensibilidad de la PET con la TC y la biopsia de médula ósea en la es-

tadificación del linfoma, demostró que la PET modificaba únicamente la actitud terapéutica en un 8% de los pacientes⁷. Otros estudios muestran como la introducción de la tomografía por emisión de positrones en el algoritmo diagnóstico inicial del linfoma aumenta el estadio de la enfermedad entre el 8-16%.

Estudios previos han demostrado que la captación de FDG en el linfoma se correlacionaba con el grado de malignidad, el índice de unión a la Ki-67 y al número de células en fase S del ciclo celular. Así, algunos artículos han sugerido que la PET con FDG tiene una baja sensibilidad en la estadificación inicial de los linfomas de bajo grado. Un reciente estudio prospectivo publicado en *Annals of Oncology*, incluyendo 42 pacientes con enfermedad no Hodgkin de bajo grado, demostró como la PET detectaba un 40% más ganglios patológicos que las técnicas de imagen convencionales en la estadificación inicial del linfoma folicular. Sin embargo hallaron que la PET FDG era una técnica inapropiada en la estadificación del linfoma linfocítico, ya que únicamente detectaba el 58% de las adenopatías tumorales detectadas por los métodos de estadificación habituales⁸. Asimismo resultados desfavorables se han obtenido en pacientes estudiados por un linfoma de células B extranodal de bajo grado tipo MALT.

Un problema no resuelto de la estadificación de los linfomas es la enfermedad extranodal, donde la TC y la ecografía tienen una sensibilidad muy limitada (20-50%, respectivamente), especialmente en la detección de la infiltración esplénica y hepática. El galio-67 es superior a estas técnicas para detectar la infiltración ósea, tiroidea y gástrica, pero por su distribución fisiológica es poco útil en intestino, hígado y bazo. A pesar de que la ¹⁸FDG también se encuentra de forma fisiológica en estas estructuras abdominales, la sensibilidad de la PET en la enfermedad extranodal hepática, esplénica y gástrica parece ser superior a la de las técnicas comentadas, aunque esto falta confirmarse en estudios posteriores con un mayor número de pacientes.

La detección de la infiltración linfomatosa de médula ósea con PET FDG ha sido también estudiada. Puesto que la PET es capaz de evaluar todas las estructuras óseas del esqueleto axial, puede detectar infiltración ósea en localizaciones extrapélvicas e incluso detectar enfermedad metastásica ósea en pacientes con biopsia de médula ósea negativa. Carr et al mostraron una concordancia del 78% entre la PET y la biopsia de médula ósea en un grupo de 50 pacientes. La PET con FDG fue verdadera positiva en 13 y verdadera negativa en 26 pacientes, con 8 falsos positivos⁹. Con respecto a la especificidad de la prueba y para evitar posibles falsos positivos, debe recordarse el aumento difuso de captación de FDG en médula ósea, de carácter no patológico, frecuentemente observado en los primeros meses post un tratamiento con quimioterapia y postadministración de estimulantes de las colonias granulocíticas.

Tabla 1. Estudios comparativos entre tomografía por emisión de positrones y tomografía computarizada en el linfoma

Autor	N.º pacientes	Modalidad	S (%)	E (%)
Newman	16	FDG	100	100
		TC	91	100
Thill	27	FDG	100	NA
		TC	77	NA
Hoh	18	FDG	94	NA
		CM ^A	83	NA
Bangerter	89	FDG	96	94
		CT	B	B
Moog	60	FDG	B	B
		CT		
Jerusalem	60	FDG	B	B
		CT		
Mainolfi	98	FDG	B	B
		CT		
Bangerter	44	FDG	B	B
		CT		
Wiedmann	20	FDG	B	B
Valk	26	FDG	B	B
		CT		
Stumpe	71	FDG	86 vs 89 ^C	96 vs 100
		CT	81 vs 86	41 vs 67
Cremerius	72	FDG	88	83
		CT	84	31
Mainolfi	32	FDG	D	D
		CM		

A: técnicas radiológicas convencionales: TC, ultrasonidos o RM o endoscopia o laparoscopia; B: la PET FDG mostró un mayor número de lesiones tumorales que la TC. No se muestran valores de sensibilidad ni especificidad; C: resultados para linfoma de Hodgkin versus linfoma no Hodgkin; D: la PET FDG fue negativa en nueve casos a pesar de alteraciones radiológicas en las pruebas de imagen. S: sensibilidad; E: especificidad.

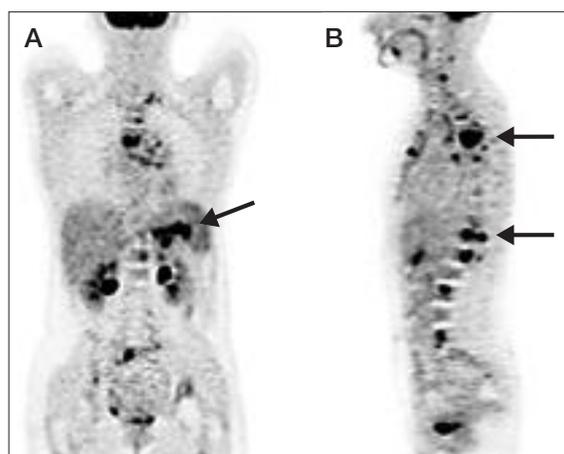


Figura 1. Estudio de estadificación inicial de una paciente de 33 años con linfoma de Hodgkin. Los cortes coronales (A) y sagitales (B) muestran afectación adenopática tumoral en mediastino y ganglios celíacos. También se observa diseminación metastásica en bazo (flechas) y estructuras óseas de esqueleto axial (flechas).

Tabla 2. Valoración de la respuesta terapéutica con PET FDG y TC

	N.º pacientes	Remisión completa	Recidiva
CT-, PET-	7	7	0
CT+, PET+	13	0	13 (100%)
CT+, PET-	24	23	1 (4%)

Respuesta a la terapia

Masas residuales

Gracias a la mejora de los procedimientos terapéuticos actuales, la supervivencia y el período libre de enfermedad de los pacientes con LH y LNH de grados de malignidad alto e intermedio ha aumentado de forma considerable en los últimos años. Ello hace que sea preciso diferenciar de forma adecuada aquellos pacientes en remisión completa (RC) de aquellos pacientes en remisión parcial (RP) y que por tanto requiera una intensificación del tratamiento.

La RC es especialmente difícil en los pacientes con linfomas más agresivos y en aquellos que presentan grandes masas tumorales en el momento del diagnóstico. En estos pacientes, los datos clínicos y biológicos traducen una buena respuesta terapéutica, pero persisten alteraciones radiológicas que impiden clasificar a estos pacientes dentro de la RC.

La TC evalúa la respuesta terapéutica mediante la reducción progresiva del tamaño tumoral en varias exploraciones sucesivas. Este sistema es lento e incluye demasiados casos en RP, especialmente si tenemos en cuenta que el 64 % de pacientes con enfermedad mediastínica y el 41 % con enfermedad abdominal pueden tener masas residuales tras el tratamiento. Pero además, un 30-40 % de pacientes con buena respuesta clínica y persistencia de lesión residual en la TC, recidivan tras la remisión parcial. Cifra muy similar a la de los pacientes que recaen estando en RC.

Ello se debe a que tras un tratamiento, la TC es incapaz de diferenciar tejido residual fibrótico de actividad o viabilidad tumoral, especialmente en los linfomas con masas residuales torácicas o abdominales. En los ganglios linfáticos periféricos este problema suele resolverse mediante una biopsia. Pero en los pacientes con masas tumorales mediastínicas o abdominales la biopsia es poco aconsejable, por el riesgo del procedimiento y porque una biopsia negativa no excluye la persistencia de enfermedad.

La PET con ¹⁸F-DG puede tener un papel relevante en estos pacientes al aportar información del metabolismo tumoral. La persistencia de captación de ¹⁸F-DG en ganglios linfáticos o en una masa tumoral sugiere la persistencia de actividad o viabilidad tumoral, con independencia del tamaño de la lesión. La ausencia de captación de ¹⁸F-DG sobre una lesión radiológica traduce tejido cicatrizal o residual tras tratamiento.

De Wit y colaboradores estudiaron con PET FDG un total de 32 pacientes con masas residuales post-tratamiento de un linfoma (16 LH y 16 LNH). El diámetro de las masas residuales se encontraba entre 0,6 cm y 7 cm) La PET mostró una sensibilidad de 100 % y una especificidad del 73 % respecto al 85,7 y al 3,7 % de la TC. Además, la PET mostró un valor predictivo negativo del 100 %, puesto que ningún paciente con resultado PET negativo recidivó tras un seguimiento medio de 63 semanas¹⁰.

Zinzani et al estudiaron durante 2 años la supervivencia y el período libre de enfermedad en 44 pacientes con LH y LNH a los que se les practicó un TC y un PET con ¹⁸F-DG un mes después de finalizar el tratamiento con quimioterapia (tabla 2). Demostraron la incapacidad de la TC en valorar la respuesta terapéutica y la excelente capacidad de la PET en diferenciar, después del tratamiento, los pacientes en RC de los que persiste actividad tumoral por una respuesta parcial al tratamiento y tienen mayor probabilidad de recaer¹¹.

La PET puede modificar el algoritmo de los pacientes con linfomas después del tratamiento, al dividir los pacientes con enfermedad residual en la TC en dos grupos: los que tienen un PET negativo se consideran en remisión completa, tienen buen pronóstico y no necesitan otros tratamientos. Los que tienen un PET positivo y con persistencia de actividad tumoral, tienen peor pronóstico y pueden beneficiarse de tratamientos alternativos o de rescate. En algunos de estos pacientes podría estar indicada la práctica de exploraciones complementarias más agresivas para confirmar la presencia de actividad tumoral.

Evaluación de la respuesta terapéutica

Diferentes técnicas de medicina nuclear, como la gammagrafía con ⁶⁷Ga y la PET con FDG han mostrado su utilidad en la valoración de la respuesta terapéutica tras uno o más ciclos de quimioterapia.

Un artículo publicado en *Radiology* demostró como la gammagrafía con ⁶⁷Ga era capaz de predecir la evolución de los pacientes con linfoma tras un primer ciclo de quimioterapia. Así, el período libre de enfermedad fue significativamente diferente entre los pacientes con linfoma de Hodgkin con una gammagrafía con ⁶⁷Ga positiva tras un primer ciclo de quimioterapia de aquellos con estudio gammagráfico negativo¹².

En un grupo reducido de 23 pacientes, Mikhael y colaboradores demostraron cómo un estudio PET negativo tras 2 o 3 ciclos de quimioterapia tenía un elevado valor predictivo negativo. Así sugirieron que un estudio PET negativo en ese momento era suficiente para acortar la quimioterapia, sin llegar a comprometer la evolución posterior del paciente¹³.

Para conocer la capacidad de la PET para evaluar la respuesta a la quimioterapia, Hoekstra et al realizaron un PET antes y después del primer ciclo de quimioterapia en 11 pacientes con LH y LNH. Ob-

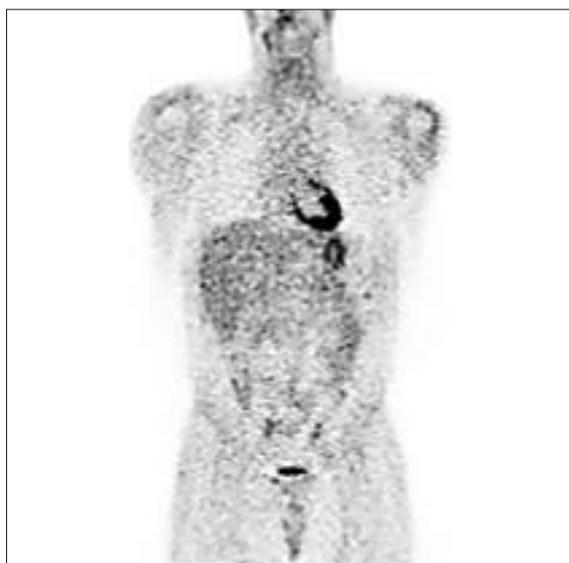


Figura 2. Paciente con linfoma de Hodgkin que presenta una masa mediastínica residual por TC después de finalizar el tratamiento con quimioterapia y radioterapia. En el estudio PET no se observa captación patológica de ^{18}F FDG en el mediastino, por lo que la lesión no tiene actividad tumoral y debe considerarse como residual.

servaron que la ausencia o reducción de la captación de ^{18}F FDG tras el tratamiento se asociaba con una buena respuesta terapéutica, mientras que la progresión de la enfermedad se asociaba con un aumento en la captación de ^{18}F FDG en la PET realizada tras el primer ciclo de quimioterapia¹⁵. Sin embargo, aún se precisan estudios que confirmen la capacidad de la PET en predecir de forma tan precoz la respuesta terapéutica.

Detección precoz de recidivas

La detección de las recidivas tras un período en RC, se sospecha por los datos clínicos y analíticos y se confirma mediante biopsia cuando es fácilmente accesible o, mediante una TC que demuestre la aparición de masa tumoral o ganglios linfáticos aumentados de tamaño. A pesar de haberse demostrado que puede existir infiltración tumoral en ganglios de tamaño normal y que los ganglios aumentados de tamaño pueden no ser tumorales, el tamaño ganglionar determina, de nuevo, su condición tumoral.

La PET valora la infiltración tumoral de un ganglio por la elevada captación patológica de ^{18}F FDG, con independencia de si está o no aumentado de tamaño. Este parámetro, además de ser más específico, es también más precoz, pues las alteraciones moleculares preceden a los cambios estructurales. Por este motivo, la PET, al igual que ya demostró la gammagrafía con ^{67}Ga , puede ser más sensible y sobre todo más específica que la TC en detectar las recidivas en ganglios de tamaño normal, dentro de masas residuales o en regiones alejadas del tumor ini-

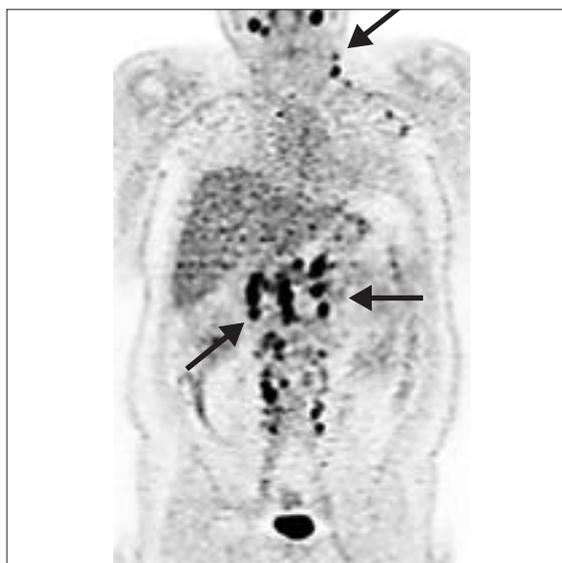


Figura 3. Varón de 65 años diagnosticado y tratado de un linfoma no hodgkiniano hace 1 año. Actualmente presenta sospecha de recidiva abdominal por microadenopatías retroperitoneales derechas por TC. El estudio PET muestra múltiples depósitos patológicos de FDG en región retroperitoneal, a ambos lados de columna vertebral (flechas) sugestivos de recidiva tumoral abdominal. También se observan otras lesiones patológicas en región axilar y laterocervical izquierda (flecha).

cial, accesibles a la PET que realiza un rastreo de cuerpo completo.

En la bibliografía se encuentran varios artículos que comparan la sensibilidad y la especificidad de la TC y de la PET en la reestadificación de las recidivas de la LH y los LNH. Es frecuente observar cómo la PET presenta una mayor especificidad que las técnicas radiológicas convencionales, permitiendo un diagnóstico de extensión más acurado y plantear un tratamiento correcto.

Stumpe y colaboradores compararon la utilidad de la TC y del PET con FDG en 50 pacientes con LH y LNH en el estudio de extensión inicial y en la reestadificación de las recidivas. La sensibilidad y especificidad de la PET fue del 86 y 96 %, respectivamente, en la LH y del 89 y 100 % en los LNH. La sensibilidad y especificidad de la TC fue del 81 y 41 % en la LH y del 86 y 67 % en los LNH. Los valores de sensibilidad no varían significativamente entre ambas técnicas y la menor especificidad de la TC es debida a su incapacidad en diferenciar enfermedad residual de actividad tumoral en la reestadificación de las recidivas. A pesar de que la PET identificó una lesión más que la TC en la extensión inicial pretratamiento, no repercutió en la posterior estrategia terapéutica¹⁶.

Pronóstico

Algunos autores han sugerido que la intensidad de captación de FDG en el linfoma podría tener un claro valor pronóstico.

Okada y colaboradores estudiaron con PET FDG a 21 pacientes con linfoma maligno (2 LH, 17 LNH) antes del tratamiento, siguiendo su evolución durante un período superior a 6 meses. Concluyeron que la PET FDG era superior a la gammagrafía con ^{67}Ga para detectar el grado de malignidad y poder predecir tanto el pronóstico como la respuesta a la terapia¹⁷. Otros autores han relacionado la captación de FDG con la supervivencia de estos pacientes. Así, pacientes que presentaban lesiones altamente captantes de FDG tenían menores índices de supervivencia.

Algunos estudios han intentado demostrar que los linfomas de alto grado de malignidad presentan mayores índices de captación que los de bajo grado, tanto empleando como trazador la ^{18}F FDG como la ^{11}C -metionina o ^{11}C -timidina, que parecen ser indicadores más precisos del aumento de la proliferación celular.

Conclusiones

La PET es equivalente y/o superior a la TC en la estadificación preterapéutica de los pacientes con linfoma. No obstante, su repercusión en la estrategia terapéutica a seguir se reduce a un número limitado de pacientes.

Uno de los papeles fundamentales de la PET en el manejo del linfoma es su capacidad de diferenciar de forma adecuada, la presencia de tejido residual de la enfermedad tumoral activa en masas torácicas y/o abdominales postratamiento.

Asimismo la PET puede predecir la correcta evolución de la enfermedad tras varios ciclos de quimioterapia.

La PET puede detectar precozmente la recidiva tumoral, evitando maniobras agresivas o períodos prolongados de seguimiento.

Bibliografía

1. Warburg O. The metabolism of tumors. New York: Smith, 1931; 29-169.
2. Strauss LG, Conti PS. The applications of PET in clinical oncology. *J Nucl Med* 1991;32:623-48.
3. Klose T, Leindl R, Buchmann I, Brambs HJ, et al. Primary staging of lymphomas: Cost-effectiveness of FDG-PET versus computed tomography. *Eur J Nucl Med* 2000;27:1457-64.
4. Kostakoglu L, Goldsmith J. Fluorine 18 Fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the staging and follow-up of lymphoma: is it time to shift gears? *Eur J Nucl Med* 2000;27:1564-78.
5. Newman J, Francis I, Kaminski M, Wahl R. Imaging of Lymphoma with PET with 2-[f-18]-fluoro-2-deoxy-D-glucose: Correlation with CT. *Radiology* 1994;190:111-6.
6. Hueltschmidt B, Sautter-Bihl ML, Lang O, Maul F, et al. Whole Body Positron Emission Tomography in the Treatment of Hodgkin Disease. *Cancer* 2001;91:302-10.
7. Buchmann I, Reinhardt M, Elsner K, et al. 2-(Fluorine-[18] fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography in the detection and staging of malignant lymphoma. *Cancer* 2001;91:889-99.
8. Jerusalem G, Beguin Y, Najjar F, Hustinx R, et al. Positron emission tomography (PET) with ^{18}F -fluorodeoxyglucose (^{18}F -FDG) for staging of low-grade non-Hodgkin's lymphoma (NHL). *Ann Oncol* 2001;12: 825-30.
9. Carr R, Barrington S, Madan B, O'Doherty M, et al. Detection of Lymphoma in Bone Marrow by Whole-Body Positron Emission Tomography. *Blood* 1998;9:3340-6.
10. De Witt M, Bumann D, Beyer W, Herbst K, et al. Whole-body positron emission tomography (PET) for diagnosis of residual mass in patients with lymphoma. *Ann Oncol* 1997;8(Suppl 1):57-60.
11. Zinzani PL, Magagnoli M, Chierichetti F, Zompatori M, Garraffa G, Bendandi M, et al. *Ann Oncol* 1999;10:1181-4.
12. Front D, Bar-Shalom R, Mor M, Haim N, et al. Hodgkin Disease: Prediction of outcome with ^{67}Ga scintigraphy after one cycle of chemotherapy. *Radiology* 1999;210:487-91.
13. Mikhael NG, Timothy AR, O'Doherty MJ, Hain S, et al. 18-FDG PET as a prognostic indicator in the treatment of aggressive non Hodgkin's lymphoma-comparison with CT. *Leuk Lymphoma* 2000; 39:543-53.
14. Römer W, Schwaiger M. Positron Emission Tomography in diagnosis and therapy of patients with Lymphoma. *Clin Pos Imag* 1998;1: 101-10.
15. Hoekstra OS, Ossenkuppe GJ, Golding R, van Lingen A, Visser GW, Teule GJ, et al. Early treatment response in malignant Lymphoma, as determined by planar fluorine 18 fluorodeoxyglucose scintigraphy. *J Nucl Med* 1993;34:1706-10.
16. Stumpe KDM, Urbinelli M, Steinert HC, Glanzmann CH, Buck A, von Schulthess GK. Whole body positron emission tomography using fluoroxyglucose for staging of lymphoma: effectiveness and comparison with computed tomography. *Eur J Nucl Med* 1998;25:721-8.
17. Okada J, Yoshikawa K, Imazeki K, Minoshima S, et al. The use of FDG-PET in the detection and management of malignant lymphoma: correlation of uptake with prognosis. *J Nucl Med* 1991;32:686-91.

ANTICUERPOS MONOCLONALES EN EL TRATAMIENTO DE LOS LINFOMAS: ESTADO ACTUAL

A. J. GRILLO-LÓPEZ

Chairman, Neoplastic and Autoimmune Diseases Research Institute. California. Estados Unidos.

Introducción

En 1906, Paul Ehrlich sugirió que los anticuerpos monoclonales podrían ser efectivos en hacer llegar sustancias citotóxicas a órganos específicos y propuso el nombre de "balas mágicas". Dos años después se le otorgó el premio nobel en Medicina y Fisiología. Georges Kohler y Cesar Millstein fueron igualmente galardonados en 1984 por describir la técnica de los hibridomas que hizo posible la producción de anticuerpos monoclonales (Mabs) en cantidades suficientes para facilitar los ensayos clínicos. A pesar de casi 90 años de investigación, en 1994 Dillman¹ publicó una revisión de la literatura que resultó ser una letanía de experiencias negativas en el tratamiento de enfermos con cáncer. Para esa época, había gran experiencia en el uso de Mabs en el laboratorio y también alguna experiencia clínica con aplicaciones para diagnóstico de cáncer. Sin embargo, existían tan sólo dos Mabs aprobados para uso terapéutico: OKT3 (Orthclone, 1986) para uso en enfermos con trasplantes renales (Reopro, 1994) para uso en enfermos tratados con angioplastia. El primer Mab aprobado (1997-USA, 1998-Europa) para tratamiento de cáncer fue rituximab (Rituxan, Mab Thera)². La indicación inicial fue: tratamiento de enfermos con linfomas (LNH), recidivantes o refractarios, de grado bajo o foliculares (GB/F). Rituximab revitalizó la investigación clínica y de laboratorio en esta área tan importante. Hoy ya existen varios Mabs aprobados para diferentes indicaciones terapéuticas (tabla 1)³.

Anticuerpos monoclonales

Los anticuerpos terapéuticos para el tratamiento de linfomas han ganado gran popularidad con el éxito alcanzado por rituximab. Hay un creciente número de éstos en ensayos clínicos y varios cuya actividad clínica en los ensayos de fase I y fase II resulta interesante (tabla 2)^{3,4}. La mayor experiencia clínica es con rituximab.

Terapia de LNH de GB/F con rituximab

Durante el desarrollo clínico, se llevaron a cabo varios ensayos en enfermos con LNH, recidivantes o refractarios, de GB/F (tabla 3)². El ensayo de fase III incluyó 166 enfermos tratados con rituximab,

375 mg/m² q 7d x 4 infusiones⁵. Las tasas de respuestas fueron: respuestas completas (RC) 6%, parciales (RP) 42%, para un total (RC + RP) de 48%. El intervalo tratamiento-recidiva (T-R) fue de más de un año (13,2 meses). La farmacocinética reveló que la concentración máxima (C_{máx}) del Mab aumenta con cada perfusión y se correlaciona con la probabilidad de respuesta⁶. Esto dio lugar al ensayo con 8 infusiones en un esfuerzo por definir un esquema de administración óptimo y alcanzar mayor grado de actividad clínica⁷. La tasa de respuestas en 37 enfermos fue 60% (RC + RP) y T-R fue de 19,4 +

Tabla 1. Anticuerpos monoclonales aprobados para el tratamiento de cáncer

Mab	Indicación	Año
Rituxan, MabThera	LNH	1997
Herceptin	Ca Mama	1998
Mylotarg	LMA	1999
Campath	LLC	2001
Zevalin	LNH	2002

Tabla 2. Anticuerpos monoclonales bajo investigación para LNH^{3*}

Mab	Isotipo	% RC + RP	T-R (meses)
Antiidiotípico	Múrido IgG (1, 2a, or 2b)	66	4 +
Anti-CD19	Múrido IgG2a	17	9
Anti-CD21 (OKB7)	Múrido IgG2b	18	-
Anti-CD20 (1F5)	Múrido IgG2a	25	1,5
Anti-CD20 (rituximab)	Quimérico IgG1 kappa	48	13,2
Anti-CD52 (alemtuzumab)	Humanizado IgG1	20	4
Anti-HLA-DR (Hu1D10)	Humanizado IgG1 kappa	25	-
Anti-CD22 (epratuzumab)	Humanizado IgG1	29	-

*Enfermos con linfomas, recidivantes o refractarios, de grado bajo o foliculares.

Tabla 3. Actividad clínica de rituximab como monoterapia* (enfermos evaluables)

Ensayo	N	RC (%)	RP (%)	RC + RP (%)	T-R (meses)	Ref.
Fase II	34	3 (9)	14 (41)	17 (50)	-	2
Fase III	151	9 (6)	67 (44)	76 (50)	13,2	5
Fase II-x 8	35	5 (14)	16 (46)	21 (60)	19,4 +	7
Fase II-Bulky	28	1 (4)	11 (39)	12 (43)	8,1	8
Fase II-retratamiento	57	6 (11)	17 (30)	23 (40)	16,7	9

*Enfermos con linfomas, recidivantes o refractarios, de grado bajo o foliculares.
RC: respuesta completa; RP: respuesta parcial; T-R: intervalo tratamiento-recidiva.

Tabla 4. Actividad clínica de rituximab en combinación con otros fármacos* (enfermos evaluables)

Ensayo	N	RC (%)	RP (%)	RC + RP (%)	T-R (meses)	Ref.
Fase II-R + CHOP	38	22 (58)	16 (42)	38 (100)	65 +	10, 11
Fase II-R + IFN	38	4 (11)	13 (34)	17 (45)	23,2 +	12
Fase II-R + Zevalin	51	13 (25)	21 (41)	34 (67)	15 +	13

*Enfermos con linfomas, recidivantes o refractarios, de grado bajo o foliculares.

Tabla 5. Rituximab + CHOP frente a CHOP: ensayo clínico del grupo GELA

Parámetro	R + CHOP (N = 202)	CHOP (N = 197)
RC (%)	76*	63
RP (%)	7	7
RC + RP (%)	83	70
Supervivencia (2 años)	70*	57

* $p < 0,005$.

ses. Los ensayos clínicos con rituximab en combinación con otros fármacos se resumen en la tabla 4.

Terapia de LNH de grado intermedio con rituximab

El ensayo de rituximab + CHOP en LNH de GB/F dio lugar a varios ensayos en pacientes con LNH de grado intermedio. El más importante es el conducido por el grupo GELA que muestra la superioridad de R + CHOP sobre CHOP (tabla 5)¹⁴. Por primera vez en más de 30 años se demuestra, con alto grado de significancia estadística, que una combinación es superior a CHOP en cuanto a tasa de respuestas, T-R, e importantemente, supervivencia.

Anticuerpos monoclonales radiomarcados

Los anticuerpos terapéuticos radiomarcados han sido estudiados en ensayos clínicos por más de 20 años. Sin embargo, no es hasta el presente que se aprueba el primero, Zevalin, para el tratamiento de enfermos con LNH de GB/F.

Éste consiste de un anticuerpo múrido, ibritumomab, anti-CD20 que es radiomarcado con ⁹⁰Y utilizando tiuxetan (MX-DTPA). El régimen de tratamiento que se denomina Zevalin consiste en: primer

día-perfusión de rituximab a 250 mg/m² seguido por ibritumomab radiomarcado con ¹¹¹In (para permitir radioimágenes) y el octavo día-perfusión de rituximab a 250 mg/m² seguido por ibritumomab radiomarcado con ⁹⁰Y. En un ensayo clínico aleatorizado, de 143 enfermos con LNH de GB/F se comparó Zevalin con rituximab. Zevalin fue superior en tasa de respuestas (RC 34 frente a 20%, RP 45% frente a 36%) y en T-R^{13,15}.

Otro anticuerpo radiomarcado, Bexxar, se ha quedado rezagado a pesar de haber comenzado ensayos clínicos con 2 años de ventaja sobre Zevalin. La FDA ha determinado que Bexxar requiere estudios adicionales antes de ser considerado para aprobación. Bexxar no ha sido sometido a la consideración de las autoridades europeas. Una edición especial de *Current Pharmaceutical Biotechnology* (diciembre 2001) contiene varios artículos de interés sobre anticuerpos radiomarcados¹⁶.

Discusión y conclusiones

Por primera vez en muchos años contamos con una serie de nuevos fármacos con distintos mecanismos de acción, que nos hacen sentir optimistas en cuanto a aumentar la tasa de curas en LNH de grado intermedio y a la posible cura de los LNH de GB/F. Los anticuerpos monoclonales van en la vanguardia. Ya hemos visto cómo rituximab en combinación con CHOP produce un incremento altamente significativo en la supervivencia de los enfermos con LNH de grado intermedio más allá de lo obtenido con CHOP. En enfermos con LNH de GB/F, R + CHOP ha sido muy efectiva. Varias otras combinaciones de rituximab con quimioterapia se están estudiando. La combinación de rituximab con FND parece particularmente prometedora. Igualmente interesante resultan los ensayos iniciales con varios otros anticuerpos en in-

vestigación: epratuzumab, Hu1D10, y otros. Los anticuerpos radiomarcados añaden actividad clínica ya que producen tasas de respuestas superiores.

Específicamente, Zevalin es superior a rituximab. Sin embargo, el precio a pagar es la mielosupresión que producen. Necesitamos mucha experiencia clínica adicional para determinar cómo, en qué secuencias, y en qué combinaciones éstos serán utilizados.

La realidad de este nuevo milenio es que contamos con nuevos fármacos muy prometedores que posiblemente en combinación con quimioterapia hagan posible los adelantos terapéuticos tan necesarios para continuar progresando hacia la cura de los linfomas.

Bibliografía

- Dillman RO. Antibodies as cytotoxic therapy. *J Clin Oncol* 1994;12(7):1497-515.
- Grillo-López AJ, White CA, Varns C, Shen D, Wei A, McClure A, Dallaire BK. Overview of the clinical development of rituximab: first monoclonal antibody approved for the treatment of lymphoma. *Semin Oncol* 1999;26(5 Suppl 14):66-73.
- Grillo-López AJ. The important role of monoclonal antibodies in the treatment of non-Hodgkin's lymphomas. *Oncology Spectrums* 2001;2(10):700-5.
- Grillo-López AJ, Dallaire BK, McClure A, et al. Monoclonal antibodies: a new era in the treatment of non-Hodgkin's lymphoma. *Curr Pharm Biotech* 2001;2(4):301-11.
- McLaughlin P, Grillo-López AJ, Link BK, et al. Rituximab chimeric anti-CD20 monoclonal antibody therapy for relapsed indolent lymphoma: half of patients respond to a 4-dose treatment program. *J Clin Oncol* 1998;16(8):2825-33.
- Berinstein NL, Grillo-López AJ, White CA, et al. Association of serum Rituximab (IDEC-C2B8) concentration and anti-tumor response in the treatment of recurrent low-grade or follicular non-Hodgkin's lymphoma. *Ann Oncol* 1998;9:995-1001.
- Piro LD, White CA, Grillo-López AJ, et al. Extended rituximab (anti-CD20 monoclonal antibody) therapy for relapsed or refractory low-grade or follicular non-Hodgkin's lymphoma. *Ann Oncol* 1999;10:655-61.
- Davis TA, White CA, Grillo-López AJ, et al. Single agent monoclonal antibody efficacy in bulky non-Hodgkin's lymphoma: results of a Phase II trial of rituximab. *J Clin Oncol* 1999;17(6):1851-7.
- Davis TA, Grillo-López AJ, White CA, et al. Rituximab anti-CD20 monoclonal antibody therapy in non-Hodgkin's lymphoma: safety and efficacy of re-treatment. *J Clin Oncol* 2000;18(17):3135-43.
- Czuczman MS, Grillo-López AJ, White CA, et al. Treatment of patients with low-grade B-cell lymphoma with the combination of chimeric anti-CD20 monoclonal antibody and CHOP chemotherapy. *J Clin Oncol* 1999;17(1):268-76.
- Czuczman M, Grillo-Lopez AJ, White CA, et al. Progression free survival (PFS) after six years (median) follow-up of the first clinical trial of rituximab/CHOP chemoimmunotherapy. *Blood* 2001;98(11):601a, #2519.
- Davis TA, Maloney DG, Grillo-Lopez AJ, White CA, Williams ME, Weiner GJ, et al. Combination immunotherapy of relapsed or refractory low-grade or follicular non-Hodgkin's lymphoma with rituximab and interferon- α -2a. *Clin Cancer Res* 2000;6(7):2644-52.
- White CA, Weaver RL, Grillo-Lopez AJ. Antibody-targeted immunotherapy for treatment of malignancy. *Annual Rev Med* 2001;52:125-45.
- Coiffier B, Lepage E, Briere J, et al. Chop chemotherapy plus rituximab compared with chop alone in elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma. *N Engl J Med* 2002;346(4):235-42.
- Witzig TE, White CA, Gordon LJ, et al. Final results of a randomized controlled study of the ZevalinTM radioimmunotherapy regimen versus a standard course of rituximab immunotherapy for B-cell NHL. *Blood* 2000;96(11 Suppl 1):831a (Abstract 3591).
- CPB Special Issue. Grillo-López AJ, editor. Monoclonal antibodies in the treatment of hematologic malignancies. *Curr Pharm Biotech* 2001;2(4).

FARMACOGENÉTICA Y FARMACOGENÓMICA. SU IMPORTANCIA EN EL TRATAMIENTO DE LAS NEOPLASIAS

J. RODRÍGUEZ-VILLANUEVA

Departamento Médico, GlaxoSmithKline. Tres Cantos, Madrid.

Introducción

La investigación biomédica actual se fundamenta en el importante progreso de la Genética durante la última década y en su aplicación a los procedimientos clínicos diarios. Los futuros avances en esta área se sustentan en tres pilares básicos:

1. *Conocimiento biológico.* La publicación de la secuencia completa del genoma humano constituye un hito histórico que abre multitud de posibilidades científicas hasta ahora imposibles. La dotación genética es casi idéntica (99,9%) en todos los miembros de la especie humana. Se considera que la pequeña fracción de diversidad (variabilidad o polimorfismo genético) interviene de forma decisiva en la susceptibilidad a padecer enfermedades y determina también en buena medida su presentación clínica, su gravedad, su curso clínico y su forma de responder al tratamiento. La identificación, localización y caracterización funcional de SNP (*Single Nucleotide Polymorphisms*), la forma más frecuente y relevante de polimorfismo genético, centra hoy la mayoría de los esfuerzos.

2. *Desarrollo tecnológico.* La tecnología actual ha proporcionado los elementos necesarios (*microarrays*) para realizar análisis masivos de multitud de genes en la misma muestra, determinando bien la presencia de diversas formas alternativas (detección de SNP) de cada uno de ellos, o sus patrones de expresión en distintas condiciones, tejidos o estados de salud/enfermedad. Este soporte técnico permite plantear análisis genómicos (de todo el genoma), mucho más informativos que los de genes individuales (genética), e iniciar el estudio de sistemas y redes de genes coordinados.

3. *Bioinformática.* Es el elemento esencial para la obtención, ordenación, almacenamiento y análisis de la información disponible en el campo de la genética. Su desarrollo e integración en los laboratorios de investigación y en los centros clínicos es imprescindible para obtener el máximo aprovechamiento práctico de los datos en beneficio de los pacientes. No sólo ofrece un instrumento tecnológico de apoyo de alto valor, sino que en sí misma constituye una nueva estrategia de abordaje de los problemas biológicos que plantea la genética.

La investigación genética ofrece diversas opciones para abordar los problemas médicos que trata de resolver. De entre ellas, dos se caracterizan por tener una intención únicamente analítica. A diferencia de otras disciplinas como la terapia génica, la clonación, la manipulación genética, etc.) no hay intención de introducir material genético exógeno, extraer parte del endógeno, modificarlo o amplificarlo exógenamente para replicar ciertos individuos (o algunos de sus órganos). La farmacogenética y la farmacogenómica tienen como único objetivo analizar datos genéticos individuales y colectivos para orientar actuaciones médicas (diagnóstico, evaluación pronóstica, prevención y tratamiento de enfermedades) de forma más específica y, en lo posible, personalizada. Merece la pena su definición:

1. *La farmacogenética.* Es la disciplina científica que trata de establecer el vínculo entre las diferencias interindividuales de la dotación genética y la heterogeneidad de la respuesta de los pacientes a los tratamientos medicamentosos que reciben. Su finalidad última es conseguir que, mediante el análisis de “perfiles farmacogenéticos” se pueda predecir, para cada paciente, cuál es, de entre todas las opciones disponibles, el medicamento más adecuado para tratar su enfermedad en función de su dotación genética, consiguiendo la máxima eficacia y tolerabilidad. Igualmente, se podrá definir la dosificación correcta en cada caso. De otra forma, la farmacogenética trata de comparar, en un mismo individuo, la respuesta a diferentes medicamentos.

2. *La farmacogenómica.* Pretende caracterizar los sistemas genéticos implicados en el desarrollo de las enfermedades con el objetivo último de que con ello se facilite la identificación de dianas terapéuticas relevantes frente a las cuales se puedan desarrollar nuevos fármacos que actúen eficaz y específicamente en la prevención, paliación o curación de la enfermedad. Con la misma finalidad, también analiza las similitudes y diferencias en las respuestas a nivel genético que un mismo medicamento produce en diversos pacientes con dotaciones genéticas diferentes. Su herramienta de trabajo esencial es el análisis de patrones de expresión génica mediante *microarrays*. De sus resultados se esperan los funda-

mentos biológicos para mejores sistemas de clasificación de las enfermedades (basadas en patrones de alteraciones genéticas específicas) y, consecuentemente, para su diagnóstico clínico.

Investigación genética en oncología

La oncología es la especialidad médica en la que más experiencia se tiene en el proceso de integración de los avances de la biología molecular y la genética en sus estrategias clínicas. Por eso no resulta extraño que sea también el área en la que más desarrolladas están la farmacogenética y la farmacogenómica y a la que más recursos humanos y económicos se dedican. Los resultados de múltiples estudios que confirman la utilidad clínica de estas investigaciones se van acumulando a ritmo creciente. No obstante, el campo es especialmente complejo debido a una serie de peculiaridades que de forma exclusiva o con máxima relevancia se dan en esta disciplina:

1. Existen dos genomas –el del sujeto enfermo y el de su tumor– muy similares entre sí pero también con una serie de diferencias de extraordinaria importancia fisiológica. Ambos intervienen de forma relevante en la mayoría de los procesos analizados por la farmacogenética y farmacogenómica.

2. Uno de estos genomas, el del tumor, es especialmente inestable de modo que no es posible garantizar que en el 100 % de las células tumorales presenten la misma información genética en el momento del análisis ni que los resultados del mismo recojan toda la información sobre el tumor pasado un cierto tiempo. Adicionalmente, la influencia de factores no genéticos (microambiente, aporte de oxígeno, etc.) pueden modificar de forma dramática, pero transitoria, los patrones de expresión genética de las células tumorales y, por lo tanto, sus propiedades biológicas.

3. Los tratamientos de quimio y radioterapia actuales ejercen una presión selectiva adicional muy importante sobre la población celular tumoral (hoy en día imposible de valorar) y cambia la diana terapéutica de futuras intervenciones médicas.

4. Los agentes citotóxicos usados hoy día tienen un mecanismo de acción absolutamente inespecífico, no selectivo de la célula tumoral, que se traduce en una importante toxicidad derivada de la afectación/destrucción de las células no neoplásicas del paciente. En consecuencia, la ventana terapéutica (margen entre los niveles biológicamente eficaces y los tóxicos) en el tratamiento antineoplásico es muy estrecha y toda actuación que la amplíe claramente podrá redundar en una mejora de la eficacia y tolerabilidad de estos tratamientos.

5. La mayoría de los esquemas de quimioterapia establecidos son asociaciones de múltiples fármacos, cuyos efectos en combinación no necesariamente son el sumatorio de sus efectos cuando se administran individualmente. Adicionalmente, estos

pacientes reciben con frecuencia otros muchos medicamentos y sus principales órganos presentan importantes alteraciones funcionales como consecuencia de su proceso tumoral.

Oncofarmacogenética

En el campo de la oncofarmacogenética ya se han caracterizado múltiples genes polimórficos (con formas alélicas alternativas, en su mayoría debidas a SNP o a VNTR) en diversos sistemas fisiológicos implicados en el procesamiento metabólico de varios fármacos antineoplásicos. Estos genes codifican los principales componentes enzimáticos de estos procesos cuyas propiedades funcionales varían de una forma alélica a otra. En la tabla 1 se recogen algunos de los ejemplos más destacados de este campo. Los esfuerzos de investigación de los próximos años se van a centrar en establecer si existen otras enzimas (y sus genes) polimórficos de relevancia clínica, en definir qué factores influyen en su actividad y regulación génica (correlación genotipo-fenotipo) y en determinar cuál es su distribución en las distintas poblaciones. La evaluación conjunta de todos estos aspectos será lo que determine el interés y la utilidad real de analizar de forma sistemática en la clínica estos aspectos antes de prescribir un tratamiento oncológico y establecer la estrategia de seguimiento evolutivo y control clínico de los pacientes. La validación de los procedimientos analíticos utilizados para establecer estos polimorfismos y el impacto farmacoeconómico de estas actuaciones serán también objeto de estudio y sus resultados pueden cambiar de forma notable el manejo clínico de los pacientes oncológicos.

Oncofarmacogenómica

De forma simultánea, la oncofarmacogenómica está desarrollándose de forma extraordinaria en los últimos años. La posibilidad de analizar la expresión de decenas de miles de genes en una muestra biológica que ofrecen los actuales *microarrays* está siendo aprovechada para identificar los genes que modifican su expresión (por exceso o por defecto) en las células tumorales respecto a las normales. De estos análisis empiezan a establecerse grupos de genes cuya función parece coordinada y que permiten apuntar posibles redes funcionales biológicas intracelulares que pueden explicar mejor la secuencia de alteraciones conducente al fenotipo maligno. Igualmente, estos análisis, repetidos en múltiples pacientes con el mismo diagnóstico histopatológico de cáncer están descubriendo que no todos los casos presentan el mismo tipo de alteraciones genéticas. Así, agrupando los casos en los que el patrón genético es similar se han podido identificar subtipos de cáncer cuya evolución clínica y respuesta al tratamiento difieren sustancialmente. La literatura ya recoge ejemplos de esta estrategia en linfomas, melanomas, cáncer de mama, de colon, gástricos, sar-

Tabla 1. Polimorfismos genéticos de interés clínico implicados en el procesamiento metabólico y la acción de fármacos antitumorales

Fármaco	Enzima	Acción	Polimorfismo	Efectos descritos
Metotrexato	(MTHFR)	Homeostasis folatos	SNPs	↑ toxicidad (mucositis oral)
	Dihidro-folato-reductasa (DHFR)	Diana terapéutica	SNPs 3'UTR	↑ resistencia (eficacia)
Irinotecan	UGT Glucuronosil transferasa (UGT 1A1)	Inactivación del principio activo	VNTR (TA) n = 6-7 Binding site de CAR en región promotora	↑ toxicidad (diarrea y mielosupresión)
	Citocromo P450-3A (CYP3A)	Eliminación del profármaco	SNP	↑ toxicidad
	Carboxilesterasa (CE)	Activación del profármaco	SNP	↑ resistencia (↓ eficacia)
	Transportadores (MDR)	Bombeo moléculas	Amplificaciones de genes reguladores; SNP	↑ resistencia (↓ eficacia)
5-Fluorouracilo	Dihidropirimidina deshidrogenasa (DPD)	Inactivación del fármaco	SNP	Presente en células hepáticas y tumorales Baja actividad ⇒ ↓ eliminación de 5-FU ⇒ ↑ toxicidad (hemato y neurotoxicidad)
	Timidilato sintasa (TS)	Diana terapéutica	VNTR	Elevada actividad de TS en células tumorales ⇒ ↑ resistencia (↓ eficacia) de 5-FU
6-Mercaptopurina (tiopurina y azatioprina)	Tiopurin metiltransferasa (TPMT)	Inactivación del 6-MP	SNP	Forma alternativa (mut) asociada a baja actividad enzimática Distribución poblacional: 0,3% mut/mut; 10% mut/wt; 90% wt/wt. mut/mut ⇒ ↑ riesgo mielosupresión y desarrollo cáncer 2.º wt/wt ⇒ ↑ riesgo recidiva tumoral y ↓ toxicidad
Agentes alquilantes, inhibidores topoisómer II prednisona	Glutatió S transferasas (GST)	Inactivación fármacos	SNP	25% población homocig inactiva GST-M1; 50% población homocigota inactiva GST-T1; condiciona R y toxicidades
Múltiples fármacos	Receptor glucocorticoides; familia EGFR; receptor Vit D	Diana terapéutica	Varios tipos	Eficacia y tolerabilidad

comas, etc., abriendo así la puerta a lo que probablemente sea el esquema de clasificación tumoral de los años venideros, basada en patrones genéticos.

Estos avances en oncofarmacogenética y oncofarmacogenómica tienen ya un impacto muy profundo en los programas de I + D de nuevos fármacos. En

todo nuevo agente antineoplásico se investiga de forma sistemática el efecto de los polimorfismos de las enzimas implicadas en su metabolismo y dianas terapéuticas. Y esta información comienza a incluirse en la documentación científica de los productos. Igualmente, se analizan las posibles interacciones con otros medicamentos y la mayor o menor sus-

ceptibilidad a estos efectos en función de la dotación genética de los sujetos. Los estudios de perfiles de expresión en distintos tipos de cáncer están revelando nuevas dianas terapéuticas y se están desarrollando moléculas que actúan de forma específica sobre ellas. De hecho, los nuevos agentes terapéuticos antitumorales tienen cada vez más un efecto biomodulador selectivo sobre la célula maligna que un efecto citotóxico inespecífico. Esta especificidad de diana está también obligando a combinar procedimientos diagnósticos moleculares (genotípicos o fenotípicos) para determinar en cada caso la indi-

cación o no de estos fármacos. En el caso de los ensayos clínicos, se están empezando a incluir determinaciones genéticas como criterio de inclusión y cada vez con más frecuencia se contempla la obtención y almacenamiento de muestras del ADN del paciente y de su tumor para poder hacer estudios farmacogenéticos complementarios que permitan entender mejor las observaciones clínicas realizadas durante los ensayos. En un medio plazo es esperable que las autoridades sanitarias soliciten este tipo de datos y basen sus decisiones de aprobación y perfil de indicaciones en aspectos genéticos.

TRASPLANTE HEMATOPOYÉTICO CON ACONDICIONAMIENTO NO MIELOABLATIVO. ¿DÓNDE ESTÁ EL LÍMITE?

C. SOLANO

Servicio de Hematología y Oncología Médica. Hospital Clínico Universitario. Universidad de Valencia.

Introducción

El trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos (TPH-alo) supone la administración de un tratamiento de acondicionamiento previo que, habitualmente, pretende la sustitución completa de la hematopoyesis del paciente por la del donante con el fin de erradicar enfermedades hereditarias, neoplasias hematológicas y otras entidades adquiridas de mal pronóstico. Este tratamiento tiene las funciones de erradicar la enfermedad neoplásica en el caso de que exista, eliminar el tejido hematopoyético del receptor para crear espacio en donde implantar el del donante y la eliminación del sistema inmune del paciente que podría rechazar el injerto del donante (fig. 1).

Durante años la utilización del trasplante se ha basado exclusivamente en la hipótesis de que la administración de dosis altas de quimio-radioterapia puede superar la resistencia a drogas en dosis estándar. La posterior administración de médula ósea (MO) tenía exclusivamente la función de restaurar la hematopoyesis normal, eliminada como un efecto secundario del tratamiento¹. Sin embargo, pronto se reconoció que la MO alogénica por sí misma ejercía un efecto antitumoral mediado por mecanismo inmune y denominado reacción o efecto injerto-contratumor (EICT). La evidencia de la existencia de este efecto inmune se basa en varias observaciones: 1) menor frecuencia de recaída en el trasplante alogénico que en el autólogo o el singénico²; 2) mayor incidencia de recaída después de trasplante con de-

pleción T respecto al no deplecionado; 3) menor frecuencia de recaída en pacientes con EICH aguda o crónica, respecto a aquellos que no presentan EICH, y 4) reinducción de remisión mediante la perfusión de linfocitos del donante (ILD) después de TPH alogénico³. Todas estas observaciones sugirieron que la enfermedad injerto contra huésped (EICH) que ejercen los linfocitos T del donante debido a disparidad genética entre donante y receptor, se acompaña de efecto ICT capaz de eliminar la neoplasia y/o la hematopoyesis del paciente.

El TPH alogénico con acondicionamiento mieloablativo comporta un elevado riesgo de toxicidad grave (TRT) que oscila entre el 10% y más del 50% dependiendo del grado de histocompatibilidad, edad, enfermedad y fase de la misma y comorbilidad. Sin embargo, la incidencia y prevalencia de la mayor parte de las neoplasias aumentan con la edad, y el TPH alogénico mieloablativo ha sido una opción terapéutica únicamente para pacientes relativamente jóvenes (habitualmente < 50 años) y sin comorbilidad significativa asociada. Esta práctica da lugar a una progresiva separación entre las necesidades de los pacientes y las posibilidades de aplicación. En un intento de reducir la TRT, y extender la posibilidad de aplicación de este tratamiento, en los últimos años se ha desarrollado el denominado TPH-alo con acondicionamiento no mieloablativo o "mini-trasplante"⁴.

El desarrollo preclínico de este tratamiento se llevó a cabo fundamentalmente en Jerusalén y Seattle,

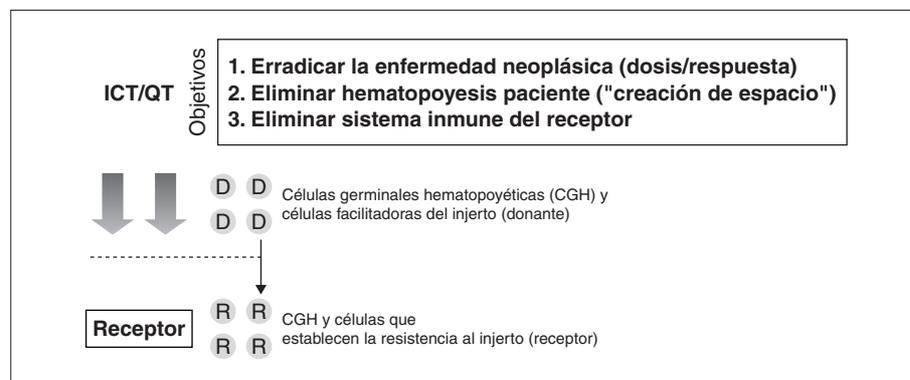
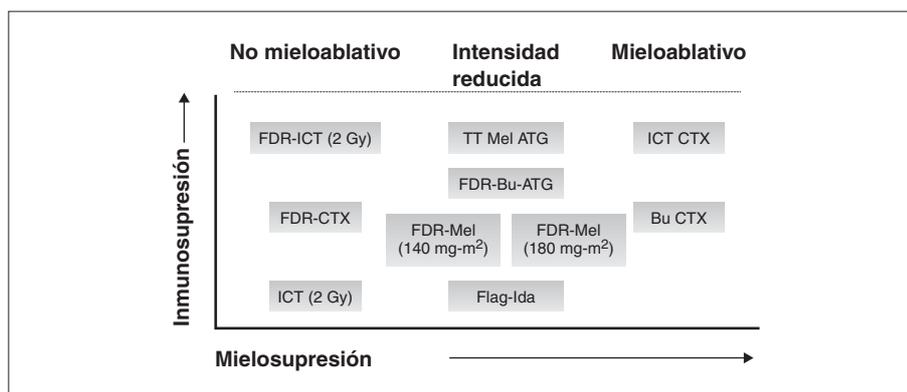


Figura 1. Objetivos del tratamiento de acondicionamiento en el trasplante hematopoyético convencional. ICT: irradiación corporal total; QT: quimioterapia; D: donante; R: receptor; CGH: células germinales hematopoyéticas.

Figura 2. Esquemas de acondicionamiento utilizados en el trasplante de acondicionamiento de intensidad reducida. FDR: fludarabina; ICT: irradiación corporal total; CTX: ciclofosfamida; TT: tiotepa; Ara-C: arabinósido de citosina; FLAG: FDR-Ara-C-G-CSF; Ida: idarrubicina; Mel: melfalán; Bu: busulfán; ATG: globulina antitumoral.



utilizando el modelo canino⁵. Estos estudios demostraron que una dosis baja de irradiación corporal total (ICT) 200 cGy pre-trasplante y la administración de inmunosupresión post-TPH de corta duración (4-5 semanas) con ciclosporina-A (CsA) y micofenolato mofetil (MMF), conseguía una inmunosupresión suficiente para controlar las reacciones huésped contra injerto (HCI) e injerto contra huésped (ICH), y eliminando el fallo de injerto y la EICH y permite reducir o evitar el tratamiento intensivo potencialmente tóxico pretrasplante.

Se han propuesto diversos esquemas de acondicionamiento, con diferente intensidad (fig. 2). Sin embargo, un esquema realmente no mieloablativo no debe (al menos inicialmente) erradicar completamente la hematopoyesis del receptor, y debería permitir que en caso de fallo de injerto, se produzca la recuperación de la hematopoyesis autóloga de forma rápida (< 28 días) sin trasplante. En este tipo de TPH, el tratamiento administrado es básicamente inmunosupresor, que inactiva las células causantes del rechazo, permitiendo el implante linfóide y, en cambio, lesiona de forma escasa los progenitores hematopoyéticos, dando lugar con frecuencia a un quimerismo mixto, condicionando una repoblación competitiva con elementos hematopoyéticos del donante y del receptor. La coexistencia de células de donante y receptor durante la reconstitución inmune postrasplante debe dar lugar a tolerancia mutua injerto-huésped que puede persistir como quimerismo mixto estable o evolucionar a quimerismo hematopoyético completo de donante, espontáneamente o inducido por la administración de linfocitos del donante (ILD). La presencia de quimerismo mixto hematológico tiene ciertas ventajas y desventajas que se resumen en la tabla 1.

Por el contrario, los acondicionamientos de intensidad reducida (AIR) incluyen un abanico de dosis y drogas que tienen en común la reducción de dosis, que, sin embargo, es suficiente para eliminar tanto la hematopoyesis del receptor como las células que causan el rechazo de injerto. En caso de fallo de injerto, no se producirá la recuperación autóloga.

El tratamiento de acondicionamiento tiene una gran influencia en el resultado del TPH-alo ya que determina la toxicidad relacionada con trasplante (TRT) y el grado de persistencia de hematopoyesis residual del paciente, modificando el balance final: una inmunosupresión inadecuada puede condicionar aumento de fallo de injerto o de quimerismo mixto, que a su vez puede facilitar la recaída de la enfermedad. Por el contrario, un acondicionamiento muy intensivo aumenta la MRT, condiciona un quimerismo completo de donante, mayor frecuencia de EICH y una menor probabilidad de recaída.

La hipótesis del trasplante con AIR es que reduce la TRT de forma directa y la incidencia de EICH agudo, ya que el tratamiento de acondicionamiento induce lesión tisular y liberación de citocinas inflamatorias intervienen en la patogenia de la EICH. Además, la presencia de quimerismo mixto, al menos temporal, condiciona mayor tolerancia inmune a través de fenómenos de selección positiva y negativa intratímica, debido a la presencia simultánea de células presentadoras de antígenos (CPA) y linfocitos T del donante y receptor, con eliminación de clones de linfocitos T reactivos frente a Ags de donante y/o receptor.

Tabla 1. Ventajas y riesgos potenciales asociados al establecimiento de quimerismo hematológico mixto después de trasplante alogénico

Ventajas

- Se consigue con acondicionamientos menos tóxicos
- Puede facilitar la tolerancia inmune, incluso en presencia de incompatibilidad HLA
- Puede facilitar la recuperación inmune incluso en presencia de incompatibilidad HLA
- Puede reducir la probabilidad de EICH

Riesgos

- Fallo de injerto hematopoyético
- Aumento de frecuencia de recaída de enfermedades neoplásicas

La reducción de la TRT permite extender la aplicación de este tratamiento a pacientes considerados no elegibles para TPH convencional por la edad avanzada o enfermedades asociadas. Así mismo, puede existir reducción de infecciones^{6,7} debido a una rápida recuperación de la neutropenia y a la persistencia de células inmunes del huésped en los períodos precoces del TPH⁸. Sin embargo, algunos estudios demuestran que aunque la incidencia de infección por CMV precoz es inferior, la incidencia al año post-TPH es similar debido al retraso de aparición en el grupo de AIR respecto al TPH-alo convencional⁹.

La intensidad de la inmunosupresión necesaria para el injerto depende del grado de inmunocompetencia del receptor, la histocompatibilidad y la modificación de las células infundidas. Este tratamiento puede llegar a obviarse en el caso de diversas inmunodeficiencias como la inmunodeficiencia severa combinada¹⁰. Su intensidad oscila desde la administración de tratamientos relativamente mielosupresores como los utilizados por el grupo del MD Anderson¹¹ o el de Slavin et al¹², hasta la administración de ICT en dosis baja (200 cGy)¹³ como tratamiento único o asociado a fludarabina, que constituyen esquemas inmunosupresores pero no mieloablativos. Por otra parte, la mayoría de las enfermedades hereditarias no neoplásicas susceptibles de tratamiento con trasplante alogénico, como son ciertas inmunodeficiencias y hemoglobinopatías graves, pueden ser asintomáticas alcanzando un quimerismo mixto y por tanto, se utilizan los acondicionamientos menos tóxicos. Sin embargo, en el caso de enfermedades neoplásicas, parece necesario alcanzar un quimerismo completo, bien con el propio trasplante, o bien mediante la posterior perfusión de linfocitos del donante (ILD). Esta última posibilidad es, en muchos casos, el objetivo del esquema utilizado y pretende reducir la toxicidad peritrasplante inmediata al administrar un tratamiento menos tóxico y probable menor incidencia de EICH aguda, y reducir la recaída mediante la ILD en aquellos pacientes que no hayan alcanzado QC previo o exista evidencia de enfermedad activa, con lo cual, la posible mayor toxicidad derivada de la ILD estaría limitada al grupo de pacientes con peor pronóstico¹⁴.

Mecanismos del efecto injerto contra tumor (EICT)

El trasplante con AIR basa su eficacia casi exclusivamente en la actividad antitumoral del sistema inmune, y es, por tanto, su principal mecanismo de curación. Es importante recordar que el objetivo de la inmunoterapia tumoral es estimular la respuesta T sistémica frente a péptidos tumorales presentados por moléculas HLA propias. Está bien establecido que los linfocitos T de un individuo reaccionan de forma extraordinariamente intensa frente

a antígenos del CMH de otros miembros de la misma especie sin necesidad de exposición previa, un proceso denominado "aloagresión". Aproximadamente el 7% de los linfocitos T de un individuo responden a Ags HLA de otro individuo¹⁵ sin exposición previa. Este fenómeno se debe a la capacidad única de los linfocitos T de reconocer moléculas CMH alogénicas intactas en la superficie de células extrañas (alo-reconocimiento T directo). Estas células T pueden tener también especificidad frente a péptidos ambientales (virus, otros) o tumorales, presentados por moléculas HLA con capacidad de reconocimiento directo. La capacidad de reconocimiento directo de células CD4+ es de importancia debido a que con frecuencia existe escasa actividad T colaboradora en la mayoría de las neoplasias.

Las características de las neoplasias susceptibles al efecto ICT incluyen: 1) proliferación lenta, que se requiere por el efecto lento de la respuesta T; 2) expresión de moléculas clase I y II del CMH, que permite su identificación por linfocitos T CD8+ y CD4+; 3) expresión de moléculas coestimuladoras (CD80, CD86), y 4) expresión de moléculas de adhesión (ICAM, Fas). Habitualmente no se dan todas estas características de forma intensa y, por otra parte, las células neoplásicas tienen diferentes mecanismos de escape inmune como es la reducción de la expresión de antígenos CMH¹⁶ o la inducción de anergia funcional de linfocitos T¹⁷.

Las moléculas diana de este efecto inmune son diversas. Además de los antígenos del CMH ya referidos, se ha establecido que los antígenos menores de histocompatibilidad (AgmH) son diana para células efectoras de EICT. Se ha demostrado el desarrollo de clones de linfocitos T del donante con especificidad frente AgmH de células hematopoyéticas normales del huésped y frente a células leucémicas¹⁸. A pesar de la frecuente asociación entre desarrollo de EICH y del EICT, la existencia de uno u otro efecto por separado sugiere la importancia de los AgmH como diana del EICT. Algunos AgmH están expresados en células hematopoyéticas, mientras que otros lo están en células no hematopoyéticas, señalando una posible estrategia de actividad frente a células leucémicas¹⁸.

Otros componentes celulares expresados de forma normal o anormal, pueden ser también dianas para el efecto EICT (tabla 2), entre las que se incluyen: 1) antígenos propios con expresión normal: ras y p53 normal; 2) antígenos propios sobreexpresados: son proteínas normales restringidas a tejidos, como la proteína 3 (serin proteasa presente en los gránulos mieloides primarios de células mieloides) y la WT-1, ambas sobreexpresadas en células leucémicas; el MART-1 en melanocitos; el grupo de BAGE, en tumores, testículo y páncreas; o Her2neu en tejido glándula mamaria¹⁹; 3) antígenos expresados de forma aberrante: familias MAGE, BAGE, o

CAGE, expresados en tumores de páncreas y testículo; 4) antígenos propios mutados: oncogén ras, p53 mutado, bcr/abl, PML/RAR α , AML1-ETO, DEK-can y otros²⁰, y 5. antígenos extraños: como antígenos del virus Epstein-Barr (EBNA) o del HPV (E6, E7) HPV: E6, E7.

Eficacia antineoplásica del efecto injerto-contratumor

Existen importantes diferencias de susceptibilidad al efecto ICT entre las diferentes neoplasias (tabla 3) y por tanto, en donde el TPH-AIR tiene posibilidad de ser eficaz. La leucemia mieloide crónica (LMC) es la enfermedad que ha demostrado mayor sensibilidad al efecto ICT. La mayor parte de los pacientes que recaen tras un TPH alogénico alcanza una RC de larga duración con perfusión de linfocitos de donantes^{21,22}. Algunos síndromes linfoproliferativos crónicos como la leucemia linfoide crónica (LLC), linfomas foliculares y mieloma múltiple, también parecen ser muy sensibles al efecto ICT²³. Estas neoplasias tienen en común varios hechos: son neoplasias de curso indolente que permite la acción lenta del EICT y el desarrollarse sobre células presentadoras de antígenos, células dendríticas en el caso de la LMC y linfocitos B en el caso de los SLPC. En el otro extremo estarían la leucemia aguda linfoide y los linfomas de alto grado, con proliferación rápida y, de forma característica, no expresan moléculas coestimuladoras y no activan de forma efectiva la respuesta inmune.

Experiencia preclínica

Una serie de estudios preclínicos en el modelo canino, permitieron diseñar una tratamiento con dosis no mieloablativas de ICT (200 cGy) pretrasplante y administración de CsA + MMF postrasplante durante 4-5 semanas⁵. Estudios adicionales permitieron demostrar que la creación de espacio medular mediante la QT/RTX intensiva no necesaria para el injerto medular. La radioterapia con dosis de 450 cGy ganglionar cervical, torácica y abdomen alto, induce suficiente inmunosupresión como para permitir un grado de injerto similar a los datos previos. Este hecho sugiere la hipótesis de que el injerto es capaz de crear espacio por sí mismo mediante mecanismos inmunológicos.

Experiencia clínica

La aplicación del TPH-AIR es muy reciente. Los primeros estudios comunicados incluyeron un número limitado de pacientes, con enfermedades y fase de enfermedad no homogéneas, y seguimiento escaso y, por tanto, sólo permitieron sugerir ciertas orientaciones preliminares. Recientemente se han comunicado estudios más numerosos y con mayor seguimiento, que permiten extraer ciertas conclusiones, sin embargo, este tipo de trasplante sigue siendo en gran parte experimental.

Tabla 2. Antígenos posibles diana de la actividad injerto contra tumor

Polimórficos
 Antígenos del complejo mayor de histocompatibilidad (CMH): clase I y II
 Antígenos menores de histocompatibilidad (AgmH): expresados en células hematopoyéticas normales y/o células hematopoyéticas leucémicas y/o células epiteliales

No polimórficos
 Antígenos propios con expresión normal:
 ras normal
 p53 normal
 Antígenos propios sobreexpresados:
 HER-2/neu
 Proteínasa 3 (PR3)
 WT1
 MART-1
 Gp100
 Tirosinasa
 BAGE
 Expresión aberrante
 Familias MAGE, BAGE, CAGE
 Antígenos propios mutados
 Oncogén ras
 P53 mutado
 Bcr-abl [t(9;22)]
 PML-RAR α [t(15;17)]
 AML1/ETO [t(8;21)]
 DEK-can [t(6;9)]
 Antígenos extraños
 Virus de Epstein-Barr (VEB): EBNA
 HPV: E6, E7

Tabla 3. Actividad del efecto injerto contra tumor (EICT) en enfermedades neoplásicas

Sensible
 Leucemia mieloide crónica
 Linfoma no Hodgkin folicular
 Linfoma no Hodgkin de células del manto
 Leucemia linfoide crónica

Intermedio
 Leucemia mieloide aguda
 Mieloma múltiple
 Enfermedad de Hodgkin
 Carcinoma de mama
 Carcinoma renal

Insensible
 Leucemia aguda linfoide
 Linfoma no Hodgkin difuso de célula grande, linfoblástico

Los esquemas más frecuentemente utilizados en este grupo han sido los basados en análogos de las purinas (tabla 4). En uno de los estudios iniciales se trataron 15 pacientes con leucemia aguda mieloide (n = 13) o síndromes mielodisplásicos (n = 2), en

Tabla 4. Trasplante alogénico con acondicionamiento de intensidad reducida (AIR)

Autor	Número	Edad (años) mediana y extremos	Diagnóstico	Acondicionamiento	Profilaxis EICH	FI (%)	EICHa (II-IV) (%)	EICHc (%)	MRT (%)	Evolución No RC-recaída/SG/vivos-RC
Giralt et al ²⁴	15	59 (27-71)	LAM, SMD refractarias	FDR + Ida + Ara-C, FDR + Mel 2-CDA + Ara-C	CsA + Pred	4/15 (26)	3/14 (21)	0/5	2/15 (13)	12 (80%)/6 (40%)/2 (13%)
Slavin et al ¹²	26	31 (22-70)	LA, LLC, LNH, MM, SMD	FDR + Bu/CTX + ATG	CsA	QC: 66/QM: 34	46	17	4/19 (21)	Prob SLE 14m: 77%/SG 85%
Giralt et al ²⁸	86	52 (22-70)	LAM, SMD, LMC, LAL, linfoma	FDR + Mel 2-CDA + Mel	FK + MTX	5/86 (6)	34/86 (Prob 49)	21/46 (Prob 68)	41/86 (48)	Prob SG 2a: 28%; Prob SLE 2a: 23%
Michalet et al ³¹	92	50 (20-62)	LA, LNH, EH, MM, LLC, LMC, SMD	FDR + Bu + ATG Flag-Ida	CsA CsA + Pred/MTX	8	50	10	38	SG a 15 m: 32%
Martino et al ⁴³	76	53 (18-66)	LAM, SMD, LMC, LLC, LMC, SMD, LAL	FDR + Mel/FDR + Bu	CsA + MTX	0	21/76 (32)	41/61 (43)	13/76 (20)	Prob SG 1a: 60%, SLE 1a: 55%
Nagler et al ²⁷	23	41 (13-63)	LNH, EH refractario	FDR + Bu/CTX + ATG	CsA	0 (QC: 70)	4/19 (21)	2/15	7/19 (36)	Recaída: 26%/SG y SLE a 2 a: 40%
Childs et al ³⁵	19	48 (37-65)	Ca renal metastásico refractario	FDR-CTX	CsA	0	10/19 (53)	-	12	RC (n = 3) + RP (n = 7): 45%
McSweeney ¹³	88	55 (21-71)	LA, SMD, LMC, LNH, EH, MM, MW	ICT (2 Gy)	CsA + MMF	20	47	50	6,7	26%/SG 66%

EICH: enfermedad injerto contra huésped; FI: fallo de injerto clínico; QC: quimerismo completo (> 95%) o QM: quimerismo mixto (< 95%) de donante en día + 14 a + 60; MRT: mortalidad relacionada con trasplante; ICT: irradiación corporal total; CsA: ciclosporina-A; Pred: prednisona; MMF: micofenolato mofetil; FDR: fludarabina; Ida: idarrubicina; Ara-C: arabinósido de citosina; Mel: Melfalán; Bu: busulfán; 2-CDA: 2-clorodesoxiadenosina; ATG: globulina antitímocítica; FK: tacrolimus; LA: leucemia aguda; SMD: síndrome mielodisplásico; LLC: leucemia linfóide crónica; LMC: leucemia mieloide crónica; LNH: linfoma no Hodgkin; MM: mieloma múltiple; MW: macroglobulinemia de Waldenström.

fase avanzada²⁴ no candidatos a TPH-Alo convencional por edad avanzada o comorbilidad asociada. Como acondicionamiento se utilizó fludarabina (FDR), citarabina e idarrubicina (Flag-Ida) (n = 7), FDR y melfalán (n = 1) o 2CDA y Ara-C (n = 7), y profilaxis de EICH con CsA y metilprednisolona (MPred). Trece pacientes presentaron recuperación de neutrófilos mayor de $0,5 \times 10^9/l$ en un tiempo mediano de 10 días, sin embargo, sólo en 8 se pudo establecer el injerto hematológico ya que en el resto el grado de quimerismo de donante post-TPH fue 0 (n = 4) o no se determinó por muerte precoz (n = 2). El estudio demostró la factibilidad de este esquema en un grupo de pacientes de alto riesgo de MRT. Con una mediana de seguimiento corta (100 días), 6 pacientes siguen vivos (34 a 175 días post-TPH), aunque sólo 2 de los pacientes permanecen vivos y libres de enfermedad al final del seguimiento. Por tanto, el estudio también sugiere que en el momento del trasplante la enfermedad debe estar controlada como consecuencia de un tratamiento previo o utilizar un tratamiento pre-TPH más citorreductor, para dar tiempo a que el EICT se manifieste.

El grupo de Jerusalén¹² desarrolló la combinación de fludarabina (30 mg/m²/día, 6 días), globulina antitumoral (10 mg/kg/día, 4 días) y dosis bajas de busulfán (4 mg/kg/día, 2 días) (FDR + Bu + ATG) para acondicionar a un grupo de 26 pacientes con neoplasias hematológicas (leucemia aguda = 10; LLC = 8; LNH = 2; SMD = 1, MM = 1) o enfermedades genéticas (n = 4). El régimen tiene escasa MRT a pesar de la presencia de enfermedad venoclusiva hepática (EVOH) relativamente frecuente. Sin embargo, la presencia relativamente elevada de EICH agudo (12/26, 26%) y crónico (n = 9), condicionó la mayor parte de la MNRR (n = 4), que en algunos casos apareció tras la suspensión precoz de CsA o la administración de ILD. Con una mediana de seguimiento de 8 meses post-TPH, la SG fue del 85% y probabilidad de SLE a los 14 meses, el 77%. A pesar del limitado número de pacientes y seguimiento el estudio confirma la mayor tolerancia de este tipo de esquema y la capacidad de erradicación de enfermedad quimiorresistente, mediada por mecanismo inmune.

El grupo del MD Anderson comunicó los resultados de la utilización de FDR (90-125 mg/m²) y ciclofosfamida (2 g/m²) en 15 pacientes con neoplasias linfoides que habían sido refractarios o recaído tras diversos tratamientos^{11,25}. El régimen fue eficaz para conseguir el injerto y ha sido utilizado de forma extensa como AIR en pacientes con otras neoplasias hematológicas y tumores sólidos^{14,26}. Once de los 15 pacientes lograron injerto hematológico, con un grado de quimerismo de donante de 50-100% a los 30 días de trasplante y progresaron a 100% en los siguientes 2 meses, de forma espontánea o tras ILD. Ocho de los 11 pacientes que injertaron, res-

pondieron, aunque la máxima respuesta ocurrió de forma lenta a lo largo de un año. La extensión de este estudio en 20 pacientes utilizando FDR, ciclofosfamida y rituximab, en pacientes con LNH de bajo grado, muestra una SLE (clínica y molecular) a los 2 años del 80%²⁵. Este mismo esquema parece ser eficaz en pacientes con LNH más agresivos como las formas difusa de células grandes B y LNH de células del manto.

Nagler et al²⁷ evaluaron 23 pacientes con diagnóstico de linfoma de Hodgkin (n = 4) y no Hodgkin (n = 19) de alto riesgo, por presencia de enfermedad resistente en 12 pacientes y antecedente de trasplante autólogo en 5 casos. La edad mediana fue de 41 años (13-63), tratados con el esquema descrito previamente por Slavin et al (FDR + Bu + ATG). Todos los pacientes injertaron y el 70% alcanzó quimerismo completo de donante. Cuatro pacientes EICH grado II-IV. Con un seguimiento mediano de 22 meses, la SG y la SLE a los 37 meses es del 40%.

En un estudio posterior, el grupo del MD Anderson²⁸, en un intento de intensificar algo más el tratamiento para evitar la recaída precoz y reducir la incidencia de fallo de injerto en pacientes con LMC o aquellos que reciben células hematopoyéticas de donante no emparentado (DNE), utilizaron la asociación de análogos de purinas (FDR, 25 mg/m²/día, 5 días, o 2-CDA, 12 mg/m²/día, 5 días) y melfalán (140-180 mg/m²), en 86 pacientes con distintas enfermedades hematológicas, el 50% con enfermedad refractaria y el 25% con LMC transformada, no candidatos a TPH-alo convencional. Más del 50% de los pacientes recibió MO (n = 52) o CGSP (n = 34) de donante familiar con disparidad HLA (n = 7) o de DNE HLA idéntico (n = 40). Este esquema demostró ser suficientemente inmunosupresor para permitir el injerto tanto en uno como otro grupo. Todos los pacientes (n = 76) que sobrevivieron más de 21 días, tuvieron recuperación hematológica, aunque en 5 casos se demostró quimerismo de donante ausente o de bajo nivel (< 30%) que evolucionaron a progresión de enfermedad (n = 2), fallo de injerto (n = 2), o aumento de QH al suspender la inmunosupresión (n = 1). La mortalidad no relacionada con recaída (MNRR) a los 2 años fue del 45%, especialmente marcada en el grupo que recibió 2-CDA + melfalán. La probabilidad de EICH agudo II-IV fue del 49%, siendo la de EICH III-IV del 29%. Del total de 41 pacientes fallecidos antes del día 100, 16 lo fueron por EICH, con una mayor frecuencia en el grupo de DNE respecto al emparentado (62% frente a 41%, p = 0,05). Globalmente, la probabilidad de supervivencia global fue del 28% y la probabilidad de SLE del 23%, considerado como aceptable para este grupo de pacientes de alto riesgo. Dado que la mayor causa de MNRR es la presencia de EICH e infección asociada, algunos autores²⁹ han asociado a este esquema de FDR + melfalán tratamiento con Campath-1H administrado pre y

post-TPH, que parece facilitar el injerto y reducir la incidencia de EICH, manteniendo la EICT.

El estudio prospectivo del Grupo Español de Trasplante Hematopoyético³⁰, incluyó 76 pacientes tratados a lo largo de 2 años (1998 a 2000), utilizando dos esquemas de AIR basados en FDR. Básicamente, se utilizó FDR y busulfán en pacientes con neoplasias mieloides (LAM, n = 11; SMD, n = 12; LMC, n = 5) y FDR más melfalán en pacientes con neoplasias linfoides (LAL, n = 9; LLC, n = 7; LNH, n = 12; EH, n = 7; MM, n = 13). La profilaxis de EICH se realizó con CsA (inicio de descenso en + 90 y suspensión en + 150) y MTX estándar. Todos los pacientes presentaron pancitopenia marcada pero todos tuvieron recuperación hematológica rápida excepto en 2 casos de mortalidad precoz. La probabilidad de EICH agudo II-IV a los 100 días fue del 32% y de EICH crónico a 1 año, 43%. En la gran mayoría de los pacientes (52/68), se observó quimerismo hematológico completo. Con una mediana de seguimiento de 283 días en el grupo completo y de 355 en los 48 supervivientes, la probabilidad de MRT a 1 año es del 20%, y la probabilidad de SG y de SLP fue de 60 y 55%, respectivamente. El análisis de recaída/progresión en función del tipo de neoplasia muestra que globalmente parece ser más eficaz en el grupo de neoplasias linfoides, excluyendo la LAL (progresión de enfermedad en el 18%), que en las mieloides (progresión en el 47%). A pesar de que el tiempo de seguimiento es corto, especialmente para algunas neoplasias linfoides, esto sugiere que el control de la recaída es más eficaz en pacientes con neoplasias de lenta evolución que permite la actuación de mecanismos inmunes.

El Grupo Francés de Trasplante de Médula Osea (SFGM)³¹ ha analizado de forma retrospectiva los resultados en 92 pacientes con distintas neoplasias hematológicas (LAM, n = 18; LAL, n = 13; SMD, n = 10; LNH, n = 16; EH, n = 3; MM, n = 14; LLC, n = 3; LMC, n = 14; tumores sólidos, n = 3). El 86% de los pacientes presentaba enfermedad activa (PE el 53%, RP el 33%) en el momento del trasplante. Como tratamiento de acondicionamiento recibieron la asociación de FDR, busulfán y ATG diseñada por Slavin et al (60% de los pacientes), o la combinación FLAG-Ida (21%). Como profilaxis de EICH, se utilizó en el 51% de los pacientes CsA solo, mientras que el resto recibió CsA asociada a prednisona o MTX. La incidencia de EICH agudo fue del 50%. De los 62 pacientes que no recibieron ILD, 50 (81%) alcanzaron una respuesta post-TPH, de los que 43 fueron RC y que al final del período de observación se mantiene en 29 pacientes. Con una media de seguimiento de 8 meses tras TPH, la SG estimada es del $32 \pm 12\%$, y la incidencia acumulada de MRT del $38 \pm 14\%$. Las principales causas de muerte de los 47 pacientes fallecidos fueron progresión de enfermedad (n = 18), infección (n = 12), fallo multiorgánico (n = 9), y EICH (n = 4). La probabilidad

de SG del total de pacientes a 18 meses es del 30%. El estudio multivariado mostró que el tipo de neoplasia (LA y mieloides, respecto a SLP), el estado de la enfermedad al TPH y la duración de la inmunosupresión y un impacto en la SG. La SG en el grupo de pacientes con LA y mieloides tienen una probabilidad de SG a los 18 del 15%, mientras que en el grupo de neoplasias linfoides fue del 50%.

El mieloma múltiple es una de las enfermedades en donde se ha intentado desde hace años demostrar la utilidad del trasplante alogénico por tratarse de una enfermedad incurable con otras formas de tratamiento. Sin embargo, el papel del TPH-Alo en el MM sigue siendo controvertido debido a que la mortalidad relacionada con trasplante (MRT) es alta (30-50%) en la mayoría de las series, lo que ha dificultado la confirmación del efecto injerto contra mieloma (GVM)³². La elevada MRT del mieloma parece deberse a diversas causas entre las que se incluyen la elevada edad media de los pacientes y la frecuente comorbilidad inducida por la enfermedad (insuficiencia renal, infecciones de repetición, amiloidosis secundaria). Por tanto, es una de las patologías en donde tiene más importancia reducir la MRT. El trasplante con acondicionamiento de intensidad reducida (AIR) o no mieloablativo puede ser un método para conseguir este objetivo, siempre que se mantenga el efecto GVM. En el estudio de Bados et al³³, se valora la eficacia y toxicidad de un esquema de trasplante AIR, melfalán 100 mg/m² como droga única en pacientes HLA idéntico (n = 25), o asociado a fludarabina e irradiación corporal total en dosis baja (250 cGy), en pacientes con donante no emparentado. El grupo de pacientes estudiado tienen alto riesgo de recaída (deleción completa o parcial del cromosoma 13, alteraciones citogenéticas complejas, β_2 -microglobulina elevada al diagnóstico o recaída por trasplante autólogo previo) y de toxicidad (edad, comorbilidad o trasplante autólogo previo) y que no se consideraron candidatos para trasplante alogénico convencional. Los resultados son comparados con los de un grupo histórico de 93 pacientes tratados con trasplante estándar. La MRT precoz (< 100 días) es significativamente menor que en el grupo de TPH estándar (10% frente a 29%) y en 19 pacientes (61%) consigue una RC o RP máxima, resultados muy alentadores en esta patología. Sin embargo, a pesar de utilizar un AIR, la frecuencia de enfermedad injerto contra huésped (EICH) agudo grado 2-4 es elevada (58%), concordante con el dato de que el grado de quimerismo hematológico precoz (1 mes y 3 meses) de donante, es alto (80 y 90%). Este dato sugiere que en este grupo de pacientes altamente inmunosuprimidos pretrasplante el tratamiento de acondicionamiento puede ser incluso más reducido sin comprometer el injerto hematopoyético. Por otra, el control de la enfermedad parece limitado al subgrupo de pacientes con un sólo trasplante autólogo previo y

con enfermedad quimiosensible en el momento del TPH-Alo. Sin embargo, en el conjunto de pacientes no se observa una estabilización de la curva de supervivencia libre de recaída.

En cuanto al grupo de pacientes con tumores sólidos, el TPH-AIR se ha utilizado en pacientes con carcinoma de células renales (CCR) y con carcinoma de mama³⁴⁻³⁷, por tratarse de tumores en donde existe evidencia de actividad del EICT³⁸. Tras una comunicación preliminar, en septiembre de 2000, Childs et al³⁵ publicaron los resultados de TPH-AIR en 19 pacientes con CCR metastásico, con un 53 % de respuestas, la mayoría de ellas duraderas, incluyendo 3 RC en remisión + 16 a + 27 meses. Una actualización reciente de este grupo ha reportado un 45 % de respuestas en 42 pacientes³⁹. El estudio reciente de Rini et al³⁶ confirma el dato de que tasa de respuesta es del 33 % en 12 pacientes tratados con un esquema similar al descrito por Childs et al, y que las respuestas pueden ser duraderas.

McSweeney et al han publicado recientemente la experiencia del estudio fase I-II llevado a cabo por un grupo cooperativo liderado por el Grupo de Seattle¹³, utilizando un acondicionamiento constituido exclusivamente por una dosis de 200 cGy de ICT, administrada a 7 cGy/min (en un caso con LMC, se asoció FDR), en el día 0, y profilaxis de EICH con CsA en dosis de 6,25 mg/kg/12 h, los días -3 a 35, con reducción progresiva hasta suspender en el día 56, y MMF, en dosis de 15 mg/kg/12 h, iniciando en el día 0 hasta el día 27. El estudio incluyó 88 pacientes con una mediana de edad de 55 años (21-71) con diversas neoplasias hematológicas. El tratamiento es muy bien tolerado y los pacientes pudieron ser seguidos en régimen ambulatorio. Sin embargo, 9 de los 44 pacientes (20 %) que recibieron ICT-CsA-MMF, presentaron fallo de injerto entre el 2.º y 4.º mes post-TPH. Los episodios de fallo de injerto no fueron fatales, excepto en 1 paciente, porque se observó recuperación autóloga. En el 20 % de los pacientes se observó progresión de enfermedad. Entre los pacientes con injerto mantenido, se observó una incidencia de EICH agudo II-IV del 47 %, mientras que 23 pacientes (50 %), desarrollaron EICH crónico. Con una mediana de seguimiento de 417 días, la SG es del 66 % y la mortalidad de 26 %. El 53 % de los pacientes con injerto mantenido, se mantiene en RC en el último control.

Conclusiones y posible desarrollo

Se puede concluir que el TPH-Alo-AIR constituye un procedimiento terapéutico con un gran potencial pero que requiere precisar su papel en las diferentes enfermedades con indicación de TPH-Alo. Los datos de que disponemos hasta ahora sugieren que puede ser más eficaz en neoplasias linfoides no agudas (LNH indolentes, MM, EH) en las que se pueda alcanzar un cierto grado de citorreducción previa al TPH, que en las leucemias agudas y SMD o en si-

tuciones de progresión de enfermedad. Los resultados alentadores en ciertos tumores podrían ser mejorados con estrategias que potencien la respuesta inmune frente a antígenos específicos de tumor mediante vacunación tras la suspensión de la inmunosupresión postrasplante.

El tipo y duración óptima de la inmunosupresión pre y postrasplante y el tipo de CGH a emplear, no están totalmente definidos ya que aunque la toxicidad directa provocada por el tratamiento se ha reducido en la mayoría de las series publicadas, la incidencia de EICH no es inferior a la del TPH-Alo convencional, si bien es cierto que en pacientes con menor edad. A pesar de que en el modelo animal hay una eliminación de la EICH asociada al quimerismo mixto^{40,41}, no parece haber un paralelismo completo en el hombre. La elevada tasa de EICH provoca una MRT excesivamente elevada con algunos esquemas de acondicionamiento ya que los pacientes de mayor edad tienen menor tolerancia y mayor mortalidad derivada de esta complicación.

Incluso en el caso de la utilización de ICT en dosis bajas (2 Gy), tiene riesgo de neoplasias secundarias, lo que puede tener relevancia en pacientes con enfermedades no neoplásicas y en niños. Datos preclínicos del modelo canino, sugieren que dosis de sólo 100 Gy de ICT puede evitar el fallo de injerto. Además, distintos estudios sugieren que son las células T las responsables de la facilitación del injerto, lo que sugiere que la modificación del contenido celular del injerto puede ayudar a reducir la toxicidad de la ICT.

Están en desarrollo agentes inmunosupresores de célula T no tóxicos con actividad bloqueadora de las vías coestimuladoras de célula T. El bloqueo selectivo de la interacción de B7 con CD28 y de CD150 con CD40 ha demostrado facilitar el injerto hematopoyético en modelos experimentales. La utilización del péptido CTLA4Ig que bloquea la vía B7/CD28, junto con la administración de 100 cGy de ICT y MO, seguido de CsA/MMF ha demostrado conseguir un quimerismo mixto estable en modelos experimentales⁴². La utilización de varios anticuerpos monoclonales disponibles o en desarrollo, puede permitir modificar de forma marcada el futuro de este tipo de trasplante.

Bibliografía

1. Thomas ED, Storb R, Clift RA, et al. Bone-marrow transplantation (second of two parts). *N Engl J Med* 1975;292(17):895-902.
2. Zittoun RA, Mandelli F, Willemsz R, et al. Autologous or allogeneic bone marrow transplantation compared with intensive chemotherapy in acute myelogenous leukemia. European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) and the Gruppo Italiano Malattie Ematologiche Maligne dell'Adulto (GIMEMA) Leukemia Cooperative Groups. *N Engl J Med* 1995;332(4):217-23.
3. Mackinnon S, Papadopoulos EB, Carabasi MH, Reich L, Collins NH, RJ OR. Adoptive immunotherapy using donor leukocytes following bone marrow transplantation for chronic myeloid leukemia: is T cell dose important in determining biological response? *Bone Marrow Transplant* 1995;15(4):591-4.

4. Champlin R, Khouri I, Shimoni A, et al. Harnessing graft-versus-malignancy: non-myeloablative preparative regimens for allogeneic hematopoietic transplantation, an evolving strategy for adoptive immunotherapy. *Br J Haematol* 2000;111(1):18-29.
5. Storb R, Yu C, Wagner JL, et al. Stable mixed hematopoietic chimerism in DLA-identical littermate dogs given sublethal total body irradiation before and pharmacological immunosuppression after marrow transplantation. *Blood* 1997;89(8):3048-54.
6. Martino R, Caballero MD, Canals C, et al. Reduced-intensity conditioning reduces the risk of severe infections after allogeneic peripheral blood stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2001;28(4):341-7.
7. Milpied N, Coste-Burel M, Accard F, et al. Epstein-Barr virus-associated B cell lymphoproliferative disease after non-myeloablative allogeneic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 1999;23(6):629-30.
8. Morecki S, Gelfand Y, Nagler A, et al. Immune reconstitution following allogeneic stem cell transplantation in recipients conditioned by low intensity vs myeloablative regimen. *Bone Marrow Transplant* 2001;28(3):243-9.
9. Junghans C, Boeckh M, Carter RA, et al. Incidence and outcome of cytomegalovirus infections following nonmyeloablative compared with myeloablative allogeneic stem cell transplantation, a matched control study. *Blood* 2002;99(6):1978-85.
10. McSweeney PA, Storb R. Mixed chimerism: preclinical studies and clinical applications. *Biol Blood Marrow Transplant* 1999;5(4):192-203.
11. Khouri IF, Keating M, Korbling M, et al. Transplant-lite: induction of graft-versus-malignancy using fludarabine-based nonablative chemotherapy and allogeneic blood progenitor-cell transplantation as treatment for lymphoid malignancies. *J Clin Oncol* 1998; 16(8):2817-2824.
12. Slavin S, Nagler A, Nappastek E, et al. Nonmyeloablative stem cell transplantation and cell therapy as an alternative to conventional bone marrow transplantation with lethal cytoreduction for the treatment of malignant and nonmalignant hematologic diseases. *Blood* 1998;91(3):756-763.
13. McSweeney PA, Niederwieser D, Shizuru JA, et al. Hematopoietic cell transplantation in older patients with hematologic malignancies: replacing high-dose cytotoxic therapy with graft-versus-tumor effects. *Blood* 2001;97(11):3390-400.
14. Childs R, Clave E, Contentin N, et al. Engraftment kinetics after non-myeloablative allogeneic peripheral blood stem cell transplantation: full donor T-cell chimerism precedes alloimmune responses. *Blood* 1999;94(9):3234-41.
15. Suchin EJ, Langmuir PB, Palmer E, Sayegh MH, Wells AD, Turka LA. Quantifying the frequency of alloreactive T cells in vivo: new answers to an old question. *J Immunol* 2001;166(2):973-81.
16. Marincola FM, Jaffee EM, Hicklin DJ, Ferrone S. Escape of human solid tumors from T-cell recognition: molecular mechanisms and functional significance. *Adv Immunol* 2000;74:181-273.
17. Lee PP, Yee C, Savage PA, et al. Characterization of circulating T cells specific for tumor-associated antigens in melanoma patients. *Nat Med* 1999;5(6):677-85.
18. Goulmy E. Human minor histocompatibility antigens: new concepts for marrow transplantation and adoptive immunotherapy. *Immunol Rev* 1997;157:125-40.
19. Ohnishi H, Yasukawa M, Fujita S. HLA class I-restricted lysis of leukemia cells by a CD8(+) cytotoxic T-lymphocyte clone specific for WT1 peptide. *Blood* 2000;95(1):286-93.
20. Bocchia M, Korontsyt T, Xu Q, et al. Specific human cellular immunity to bcr-abl oncogene-derived peptides. *Blood* 1996;87(9):3587-92.
21. Kolb HJ. Donor leukocyte transfusions for treatment of leukemic relapse after bone marrow transplantation. *EBMT Immunology and Chronic Leukemia Working Parties. Vox Sanguinis* 1998;74(Suppl 2):321-329.
22. Serrano J, Roman J, Sanchez J, et al. Molecular analysis of lineage-specific chimerism and minimal residual disease by RT-PCR of p210 (BCR-ABL) and p190(BCR-ABL) after allogeneic bone marrow transplantation for chronic myeloid leukemia: increasing mixed myeloid chimerism and p190(BCR-ABL) detection precede cytogenetic relapse. *Blood* 2000;95(8):2659-65.
23. van Besien KW, de Lima M, Giral S, et al. Management of lymphoma recurrence after allogeneic transplantation: the relevance of graft-versus-lymphoma effect. *Bone Marrow Transplant* 1997;19(10):977-82.
24. Giral S, Estey E, Albitar M, et al. Engraftment of allogeneic hematopoietic progenitor cells with purine analog-containing chemotherapy: harnessing graft-versus-leukemia without myeloablative therapy. *Blood* 1997;89(12):4531-4536.
25. Khouri IF, Lee MS, Palmer L, et al. Transplant-lite using Fludarabine-Cyclophosphamide (FC) and allogeneic stem cell transplant (Allo-SCT) for low grade lymphoma (LGL). *Blood* 1999;94:348a.
26. Carella AM, Lerma E, Dejana A, et al. Engraftment of HLA-matched sibling hematopoietic stem cells after immunosuppressive conditioning regimen in patients with hematologic neoplasias. *Haematologica* 1998;83(10):904-9.
27. Nagler A, Slavin S, Varadi G, Nappastek E, Samuel S, Or R. Allogeneic peripheral blood stem cell transplantation using a fludarabine-based low intensity conditioning regimen for malignant lymphoma. *Bone Marrow Transplant* 2000;25(10):1021-8.
28. Giral S, Thall PF, Khouri I, et al. Melphalan and purine analog-containing preparative regimens: reduced-intensity conditioning for patients with hematologic malignancies undergoing allogeneic progenitor cell transplantation. *Blood* 2001;97(3):631-7.
29. Kottaridis PD, Milligan DW, Chopra R, et al. In vivo CAMPATH-1H prevents graft-versus-host disease following nonmyeloablative stem cell transplantation. *Blood* 2000;96(7):2419-25.
30. Martino R, Caballero MD, Canals C, et al. Allogeneic peripheral blood stem cell transplantation with reduced-intensity conditioning: results of a prospective multicentre study. *Br J Haematol* 2001;115(3):653-9.
31. Michallet M, Bilger K, Garban F, et al. Allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation after nonmyeloablative preparative regimens: impact of pretransplantation and posttransplantation factors on outcome. *J Clin Oncol* 2001;19(14):3340-9.
32. Lokhorst HM, Schattenberg A, Cornelissen JJ, et al. Donor lymphocyte infusions for relapsed multiple myeloma after allogeneic stem-cell transplantation: predictive factors for response and long-term outcome. *J Clin Oncol* 2000;18(16):3031-7.
33. Badros A, Barlogie B, Siegel E, et al. Improved outcome of allogeneic transplantation in high-risk multiple myeloma patients after nonmyeloablative conditioning. *J Clin Oncol* 2002;20(5):1295-303.
34. Childs RW, Clave E, Tisdale J, Plante M, Hensel N, Barrett J. Successful treatment of metastatic renal cell carcinoma with a nonmyeloablative allogeneic peripheral-blood progenitor-cell transplant: evidence for a graft-versus-tumor effect. *J Clin Oncol* 1999;17(7):2044-9.
35. Childs R, Chernoff A, Contentin N, et al. Regression of metastatic renal-cell carcinoma after nonmyeloablative allogeneic peripheral-blood stem-cell transplantation. *N Engl J Med* 2000;343(11):750-8.
36. Rini BI, Zimmerman T, Stadler WM, Gajewski TF, Vogelzang NJ. Allogeneic stem-cell transplantation of renal cell cancer after nonmyeloablative chemotherapy: feasibility, engraftment, and clinical results. *J Clin Oncol* 2002;20(8):2017-24.
37. Bregni M, Doderio A, Peccatori J, et al. Nonmyeloablative conditioning followed by hematopoietic cell allografting and donor lymphocyte infusions for patients with metastatic renal and breast cancer. *Blood* 2002;99(11):4234-6.
38. Ueno NT, Rondon G, Mirza NQ, et al. Allogeneic peripheral-blood progenitor-cell transplantation for poor-risk patients with metastatic breast cancer. *Blood* 1998;16(3):986-993.
39. Mena O, Igarashi T, Srinivasan R, et al. Immunologic Mechanisms involved in the Graft-vs-Tumor (GVT) Effect in renal cell carcinoma (RCC) following nonmyeloablative allogeneic peripheral blood stem cell transplantation. *Blood* 2001;98:856a (abstract 3555).
40. Ildstad ST, Sachs DH. Reconstitution with syngeneic plus allogeneic or xenogeneic bone marrow leads to specific acceptance of allografts or xenografts. *Nature* 1984;307(5947):168-70.
41. Sykes M, Sheard MA, Sachs DH. Graft-versus-host-related immunosuppression is induced in mixed chimeras by alloresponses against either host or donor lymphohematopoietic cells. *J Exp Med* 1988;168(6):2391-6.
42. Storb R, Yu C, Zucha JM, et al. Stable mixed hematopoietic chimerism in dogs given donor antigen, CTLA4Ig, and 100 cGy total body irradiation before and pharmacologic immunosuppression after marrow transplant. *Blood* 1999;94(7):2523-9.
43. Martino R, Caballero MD, Canals C, et al. Allogeneic peripheral blood stem cell transplantation with reduced-intensity conditioning: results of a prospective multicentre study. *Br J Haematol* 2001;115(3):653-9.

TRATAMIENTO INTEGRAL DEL MIELOMA MÚLTIPLE

J. BLADÉ

Instituto de Hematología y Oncología. Servicio de Hematología. Escuela de Hematología "Farreras-Valentí". IDIBAPS. Hospital Clínic. Universidad de Barcelona.

Criterios de valoración de respuesta

Un concepto importante a tener en cuenta es que los pacientes con mieloma quiescente no deben recibir tratamiento hasta que presenten datos inequívocos de progresión de la enfermedad.

La valoración de la respuesta terapéutica en los pacientes con MM es difícil, ya que con quimioterapia convencional casi nunca se consiguen remisiones completas, sino diversos grados de remisión parcial. Los criterios de respuesta propuestos por el comité del Chronic Leukemia-Myeloma Task Force son los más empleados, siendo el parámetro fundamental de valoración la disminución del componente M sérico y/o urinario igual o superior al 50%¹. Los criterios del Southwest Oncology Group (SWOG)², que requieren una disminución de la síntesis del componente M igual o superior al 75% son menos utilizados. Un concepto de respuesta que se emplea con una frecuencia creciente es el de fase de meseta estable. Un paciente está en esta fase cuando, tras varios ciclos de quimioterapia, ha mejorado clínicamente y se ha producido una disminución del componente monoclonal, que ya no desciende más a pesar de que se continúe administrando tratamiento con quimioterapia. Si un paciente permanece 4 meses en esta situación se acepta que está en fase de meseta y en este momento se puede suspender el tratamiento inicial³. Con la introducción de tratamientos más intensivos, en particular la quimioterapia a dosis elevadas seguida de rescate con progenitores hematopoyéticos de sangre periférica se alcanza un mayor grado de respuesta, con una proporción de pacientes que alcanzan una inmunofijación negativa entre el 25 y el 40%. Ello ha conducido a la propuesta de modificación de los criterios de respuesta, en la que se conjugan los criterios del Chronic Leukemia-Myeloma Task Force y los del SWOG, se define la remisión completa y se establecen los criterios de progresión y de recaída⁴. El cambio más importante consiste en la introducción de la definición de remisión completa como la desaparición del componente monoclonal por inmunofijación.

Tratamiento citostático inicial

Antes de disponer de los agentes alquilantes, la mediana de supervivencia de los pacientes con MM

era inferior a un año. La introducción del melfalán representó el primer avance en el tratamiento de esta enfermedad. La proporción de respuestas se sitúa alrededor del 50% y la mediana de supervivencia desde el inicio del tratamiento oscila entre 2 y 3 años⁵. Estos resultados, altamente insatisfactorios, se han intentado mejorar empleando pautas poliquimioterápicas. Con estas pautas se consigue un incremento en la tasa de respuestas objetivas, pero en general no se consigue una prolongación significativa de la supervivencia en comparación con el tratamiento con melfalán y prednisona. En este sentido, son demostrativos los resultados del estudio llevado a cabo por el grupo cooperativo PETHEMA en una serie compuesta por 487 pacientes en el que se comparó la eficacia del tratamiento poliquimioterápico a base de ciclos alternantes de VCMP y VBAP frente a MP⁶. El tratamiento inicial con VAD (vincristina y adriamicina en perfusión de 24 h, junto a dosis altas de dexametasona) produce una elevada tasa de respuestas⁷. Sin embargo, la duración de las mismas es de alrededor de un año y medio y la supervivencia es similar a la de los pacientes tratados con otros tipos de quimioterapia. Östergborg et al⁸ en un estudio aleatorizado, comparando MP frente a MP/interferón y en el que se incluyeron 317 enfermos, hallaron mayor proporción de respuestas en el brazo que incluía interferón (68% frente a 42%), sin que ello se tradujera en una prolongación significativa de la supervivencia. Por otra parte, Cooper et al⁹, en un estudio similar, que incluía 269 casos, no hallaron diferencias significativas ni en la tasa de respuestas ni en la supervivencia. Existen dos metaanálisis en los que se compara la eficacia de la poliquimioterapia frente al tratamiento con MP. En el primero de ellos se analizaron los resultados de 18 estudios publicados en los que se habían incluido 3.814 pacientes¹⁰. Este estudio sugirió que los pacientes con factores pronósticos favorables se beneficiaban más del tratamiento con MP, mientras que los que tenían factores pronósticos desfavorables, así como el tipo IgA, se beneficiaban más del tratamiento poliquimioterápico. Sin embargo, el segundo metaanálisis, efectuado utilizando los datos individuales de cada uno de los 6.633 pacientes incluidos en 27 estudios, no mostró

ninguna diferencia entre la supervivencia de los pacientes tratados con poliquimioterapia y los que recibieron tratamiento con melfalán y prednisona¹¹.

Tratamiento de mantenimiento

La mayoría de pacientes con MM que responden al tratamiento inicial entran en la denominada fase de meseta, caracterizada por un período de estabilidad clínica y biológica en el que la masa tumoral permanece estable a pesar de la persistencia del componente monoclonal y células plasmáticas mielomatosas en la médula ósea. Una vez se ha alcanzado esta fase, el tratamiento de mantenimiento con quimioterapia no es útil³. El fármaco más prometedor en el tratamiento de mantenimiento del MM ha sido el interferón. Sin embargo, los resultados de dicho tratamiento son controvertidos^{12,13}. Los resultados discordantes han llevado a la práctica de un metaanálisis basado en el análisis de los datos individuales de 1.543 pacientes incluidos en 12 estudios aleatorizados entre tratamiento de mantenimiento con interferón frente a abstención terapéutica¹⁴. Si bien modestas, la duración de la respuesta y la supervivencia global fueron más prolongadas en los enfermos que recibieron tratamiento de mantenimiento con interferón. No se logró identificar ningún subgrupo de pacientes con mayor probabilidad de beneficiarse del tratamiento de mantenimiento con interferón¹⁴. La observación de la parte final de las curvas de duración de la respuesta y de supervivencia, sugiere que la gran mayoría de pacientes no se benefician del tratamiento de mantenimiento, mientras que una pequeña proporción –entre el 5 y 10%– obtienen un considerable beneficio. Al planearse el tratamiento de mantenimiento con interferón se debe considerar el coste/beneficio y tener en cuenta que en un 30% de los casos se debe disminuir la dosis y en un 20% se debe suspender la medicación por toxicidad al objeto de no interferir con la calidad de vida del paciente.

Tratamiento de las recaídas

En los pacientes que recaen una vez que se ha suspendido el tratamiento, la tasa de respuestas cuando se administra de nuevo el tratamiento inicial se sitúa entre el 50 y el 70%^{15,16}. Sin embargo, la duración de las mismas disminuye con las recaídas sucesivas. La mediana de supervivencia desde la recaída es de alrededor de un año. En pacientes con mieloma en recaída sensible a la quimioterapia, la intensificación con autotrasplante constituye la mejor opción terapéutica siempre que la edad y las condiciones del paciente lo permitan.

Tratamiento del mieloma primariamente resistente

La mediana de supervivencia de los pacientes con MM primariamente resistente a la quimioterapia es de 15 meses. En esta situación el tratamiento de res-

cate más eficaz es el autotrasplante, siempre que este procedimiento se efectúe durante el primer año de tratamiento y el paciente no esté en franca progresión de la enfermedad^{17,18}. Cuando el autotrasplante no es factible, el tratamiento con VAD o con dosis elevadas de dexametasona produce una tasa de respuestas de alrededor del 25%¹⁹. En la experiencia del grupo PETHEMA, la respuesta al tratamiento con VBAD fue superior en los pacientes primariamente resistentes que en los que presentaron una recaída resistente a los agentes alquilantes (48% frente a 24%)¹⁹.

Tratamiento del mieloma resistente a los agentes alquilantes

Los resultados del tratamiento en los pacientes con MM que presentan una recaída resistente a los agentes alquilantes son malos. El tratamiento con VBAP o VBAD produce un 25 y un 35% de respuestas, respectivamente²⁰⁻²². La mayor tasa de respuestas ha sido referida tras tratamiento con VAD (perfusión continua durante 4 días de vincristina y adriamicina, asociadas a dosis elevadas de dexametasona²³). Los inconvenientes del tratamiento con VAD radican en la necesidad de la colocación de una vía central y una toxicidad significativa debido al tratamiento con glucocorticoides, particularmente en forma de infecciones y miopatía esteroidea. Un aspecto del tratamiento con VAD en el que se ha hecho poco énfasis es que la duración de la respuesta es muy limitada, con medianas que no superan los 9 meses. Nuestra actitud en los pacientes con MM resistente a los alquilantes consiste en tratamiento a base de VBAD, administrando la dexametasona los días 1-4 y 9-12 de cada ciclo. La administración de quimioterapias más intensivas que el VAD o VBAD, generalmente administrada con factores de crecimiento, produce una tasa de respuestas elevada, pero la duración de las mismas es muy limitada. Dichos regímenes producen una intensa granulocitopenia, que muchas veces se complica con infecciones y, globalmente, tienen un elevado coste. Un agente muy prometedor, con el que ya se han referido entre un 30 y un 40% de respuestas en pacientes con MM resistente o en recaída, es la talidomida presumiblemente a través de un mecanismo antiangiogénico²⁴. Sin embargo, este tratamiento debe estar sometido a una estrecha vigilancia por sus efectos tóxicos, básicamente neurológicos (75%), gastrointestinales (66%) y síntomas constitucionales (60%). En la mayoría de trabajos, la dosis inicial de talidomida ha sido de 200 mg con aumento de la dosis en 200 mg cada 2 semanas en función de la tolerancia²⁴. La mayoría de pacientes no toleran dosis superiores a 500 mg/día. Con la asociación de talidomida y dexametasona se ha descrito casos de dermatitis exfoliativa grave y con la asociación a quimioterapia tipo VAD se observan episodios de trombosis venosa profunda hasta en un 25% de los

casos. En los enfermos que responden, ya se observa una disminución significativa del componente M entre el primer y segundo mes del tratamiento²⁴. Una vez se ha alcanzado la respuesta se puede disminuir progresivamente la dosis hasta llegar a una dosis de mantenimiento entre 50 y 200 mg/día. La mediana de duración de la respuesta se sitúa entre 9 y 12 meses. Parece que el mecanismo de acción de la talidomida radica en sus propiedades antiangiogénicas. Sin embargo, existen otros posibles mecanismos de acción de la talidomida: 1) inhibición del crecimiento celular a través de mecanismos oxidativos; 2) modulación moléculas de adhesión; 3) producción de interferón gamma y de interleucina-2, y 4) inhibición de la apoptosis. De hecho, se ha referido que los pacientes con plasmocitomas extramedulares no responden al tratamiento con talidomida²⁵. Actualmente se está investigando la eficacia de derivados de la talidomida, conocidos como fármacos inmunomoduladores (IMiDs) o el inhibidor de los proteasomas PS-341. El tratamiento intensivo seguido de autotrasplante no está indicado en los pacientes con mieloma en recaída resistente. Desgraciadamente, todos los pacientes con MM presentarán resistencia al tratamiento durante el curso de su enfermedad. En los pacientes con MM resistente a las estrategias terapéuticas actualmente existentes (agentes alquilantes, regímenes basados en dexametasona -VAD o VBAD-, quimioterapia a dosis elevadas/rescate con progenitores hematopoyéticos) así como aquellos en los que estos tratamientos no son factibles (edad muy avanzada, afección grave del estado general, pancitopenia) recomendamos un tratamiento conservador a base una dosis de ciclofosfamida i.v. (800 a 1.200 mg) cada 3 semanas junto a prednisona (30 a 50 mg) por vía oral a días alternos. Aunque este tratamiento produce respuestas objetivas en muy pocos pacientes, constituye un excelente tratamiento paliativo que puede controlar temporalmente la enfermedad con una toxicidad muy baja²⁶.

Trasplante de progenitores hematopoyéticos

La limitada eficacia del tratamiento convencional ha propiciado el empleo de tratamientos más intensivos que incluyen quimioterapia a dosis elevadas, combinada o no con irradiación corporal total (ICT), seguida de rescate con progenitores hematopoyéticos.

Si un paciente con MM dispone de un hermano gemelo univitelino, el tratamiento de elección consistirá en un trasplante singénico, siempre que la edad y situación clínica del paciente lo permitan.

En cuanto al trasplante alogénico, las limitaciones de edad y de disponibilidad de donante hacen que este tipo de trasplante sólo sea aplicable a una minoría de enfermos (el 15% de los enfermos con MM tienen menos de 50 años y sólo un tercio de éstos disponen de un hermano HLA idéntico). Los regímenes de acondicionamiento más empleados han sido

la ciclofosfamida/ICT, melfalán/ICT y busulfán/ciclofosfamida. La proporción de remisiones completas se sitúa entre el 40 y el 60%^{27,28}. Sin embargo, la mortalidad durante el primer año postrasplante se sitúa entre el 30 y el 50% (65,66). Por otra parte, la probabilidad actuarial de recaída a los 5 años del trasplante en los pacientes que alcanzaron la remisión completa es del 45% y, desafortunadamente, en las series que disponen de mayor seguimiento no existe plateau de supervivencia²⁹. En las series publicadas hasta la fecha, la proporción de largos supervivientes, posiblemente curados, con el trasplante alogénico se sitúa entre el 10 y el 20%^{28,29}. Estos resultados se están intentando mejorar con las siguientes aproximaciones: 1) trasplante a partir de progenitores obtenidos a partir de sangre periférica (implante más rápido); 2) depleción de células T (disminución EICH), y 3) disminución de la intensidad del acondicionamiento. Sin embargo, la mortalidad relacionada con el procedimiento aún sigue siendo superior al 30%. Otra estrategia terapéutica de interés consiste en el tratamiento de las recaídas con transfusión de linfocitos del donante aprovechando el efecto "injerto frente a mieloma"³⁰. Por otro lado, actualmente también se está explorando la toxicidad y eficacia del trasplante con acondicionamiento de intensidad reducida "mini o micro alotrasplante". La experiencia con este último procedimiento es todavía limitada y debe considerarse experimental³¹.

El trasplante autólogo a partir de progenitores obtenidos de sangre periférica se puede aplicar a un mayor número de pacientes, ya que no se precisa donante y la edad se puede ampliar hasta los 65 años. Con este tipo de trasplante se logran tasas de respuesta de hasta el 80%, y lo que es más importante, un 25-40% de remisiones completas demostradas por inmunofijación^{32,33}. Por otra parte, la mortalidad relacionada con el procedimiento es inferior al 5%. La obtención de la RC constituye el hecho crucial que determinará la supervivencia libre de enfermedad y la supervivencia global^{32,33}. El tratamiento de intensificación consiste, en general, en dosis elevadas de melfalán asociadas o no a ICT. Según la experiencia del M D Anderson¹⁷ y de la Universidad de Arkansas¹⁸ los pacientes primariamente resistentes a la quimioterapia convencional son los que más se pueden beneficiar del autotrasplante. Sin embargo, en los pacientes con enfermedad sintomática y progresiva bajo el tratamiento quimioterápico inicial, la eficacia del autotrasplante es cuestionable. Otra situación en la que el autotrasplante parece superior a la quimioterapia convencional es en los pacientes en recaída sensible a la quimioterapia. Existe un estudio aleatorizado entre autotrasplante y quimioterapia convencional en el que la tasa de respuestas, la supervivencia libre de enfermedad y la supervivencia global fueron significativamente superiores al autotrasplante³⁴. En otro estudio aleatori-

zado, en el que se comparaba el trasplante precoz frente al trasplante en recaída, se demostró mayor calidad de la respuesta con mayor duración del período libre de síntomas y de tratamiento en el grupo sometido a trasplante inicial, si bien la supervivencia global fue similar en ambos grupos³⁵. Por su parte, el grupo del MD Anderson³⁶, en un estudio no aleatorizado, no encontró ventajas en efectuar un tratamiento de intensificación con autotrasplante frente a seguir con quimioterapia convencional en los pacientes que habían respondido al tratamiento inicial. Aunque el tratamiento mieloablatoivo incrementó la tasa de respuestas del 5 al 45%, la mediana de supervivencia fue de alrededor de 5 años en ambos grupos³⁶. Existen varios estudios caso-control en los que el autotrasplante se ha mostrado superior a la quimioterapia convencional³⁷⁻³⁹. Un aspecto que genera incertidumbre al interpretar este tipo de estudios es que, a pesar de un cuidadoso análisis estadístico, siempre puede existir un inevitable sesgo en favor de los pacientes que, finalmente, son sometidos al tratamiento más intensivo⁴⁰. Si bien aún no se dispone de los resultados de tres estudios aleatorizados (Intergrupo EE.UU., Medical Research Council del Reino Unido y PETHEMA)⁴¹ en los que se compara la intensificación con autotrasplante frente a la continuación de la quimioterapia convencional, se ha asumido que el autotrasplante es superior a la quimioterapia, hasta el punto de que el tratamiento intensivo se considera ya como el estándar del MM. El hecho de que la tasa de remisiones completas por inmunofijación se sitúe entre el 30 y el 40% es remarcable. Por otro lado, la duración de las remisiones completas es significativamente superior a las respuestas de menor grado y muy posiblemente los pacientes que obtengan una auténtica ventaja del tratamiento intensivo sean únicamente los que logran alcanzar la máxima respuesta^{42,43}. Por este motivo, la identificación de los factores asociados a la RC es de gran importancia para identificar a los pacientes que, en definitiva, pueden beneficiarse del autotrasplante. En el momento actual, la aproximación más prometedora consiste en la posibilidad de efectuar un autotrasplante seguido de un trasplante alogénico con acondicionamiento de intensidad reducida ("mini" o "micro") en determinadas situaciones de respuesta tras el procedimiento autólogo, al objeto de disminuir la masa tumoral con el trasplante autólogo y aprovechar el efecto injerto contra mieloma, que al ser de intensidad reducida comporta menor mortalidad que el trasplante alogénico convencional³¹. Con todo, el trasplante con acondicionamiento de intensidad reducida es experimental.

Tratamiento de las complicaciones

Las infecciones constituyen una causa muy importante de morbilidad y mortalidad en los pacientes con MM. Las complicaciones infecciosas requieren

un tratamiento energético y precoz, particularmente cuando el paciente se encuentra granulocitopénico tras la quimioterapia. Las localizaciones infecciosas más frecuentes son las broncopulmonares y las urinarias. El espectro bacteriológico de la infección varía según el momento evolutivo del MM. Así, en una primera fase, el neumococo es el agente causal de las infecciones (momento del diagnóstico, primeros meses de tratamiento y en los casos que se hallan en respuesta a la quimioterapia). Por el contrario, en los pacientes con enfermedad progresiva, granulocitopenia posquimioterapia y en los que presentan insuficiencia renal los gérmenes que con mayor frecuencia provocan infecciones son las bacterias gramnegativas. Se vigilará estrechamente la función renal, particularmente si se utilizan antibióticos nefrotóxicos. En los pacientes que presentan infecciones de repetición, puede resultar útil la profilaxis con penicilina oral, ciprofloxacino o cotrimoxazol. La vacunación antineumocócica es recomendable, a pesar de que su eficacia no está absolutamente establecida. No se recomienda, en cambio, la administración de gammaglobulinas profilácticas debido a su dudosa eficacia y elevado coste⁴⁴.

La eritropoyetina (EPO) es eficaz en el tratamiento de la anemia, particularmente en los pacientes con niveles bajos de EPO endógena^{45,46}. De hecho, los pacientes con niveles de EPO inferiores a 50 mU/ml o los que muestran un incremento de Hb > 0,5 g/dl en las dos primeras semanas de tratamiento con EPO tienen una elevada probabilidad de responder.

Como se ha destacado previamente, una cuarta parte de los pacientes presentan insuficiencia renal. La insuficiencia renal moderada (creatinina < 4 mg/dl) es reversible en el 50% de los casos^{47,48}. Cuando la cifra de creatinina sérica es superior a 4 mg/dl, la reversibilidad se observa en menos del 10% de los casos⁴⁸. Los factores que se asocian a la reversibilidad de la insuficiencia renal son: cifras bajas de creatinina sérica (< 4 mg/dl), proteinuria inferior a 1 g/24 h y presencia de hipercalcemia (83). Aproximadamente, el 10% de los pacientes con MM diagnosticados en un hospital general tienen una insuficiencia renal lo suficientemente avanzada como para requerir tratamiento sustitutivo con diálisis⁴⁹. Aunque la insuficiencia renal grave acostumbra a ser irreversible, el 40% los pacientes que sobreviven a los dos primeros meses de tratamiento alcanzan una respuesta objetiva con el tratamiento quimioterápico y un 30% de los enfermos en programa de hemodiálisis crónica sobreviven más de tres años⁴⁹. El papel de la plasmaféresis en el tratamiento de la insuficiencia renal es muy controvertido. La plasmaféresis es ineficaz en la insuficiencia renal grave que ya requiere diálisis, mientras que puede ser de utilidad en los pacientes con insuficiencia renal severa (creatinina > 4 mg/dl) que aún no precisan tratamiento sustitutivo⁵⁰.

El tratamiento clásico de la hipercalemia ha consistido hasta hace poco en hidratación a base de suero fisiológico, furosemida y glucocorticoides. Los bisfosfonatos (pamidronato, zoledronato) producen un rápido descenso en la cifra de calcio sérico. El tratamiento con bisfosfonatos también resulta útil en el tratamiento de la afección esquelética. El etidronato es ineficaz⁵¹. Existen dos estudios que han mostrado un efecto beneficioso del tratamiento con clodronato a dosis de 2.400 o 1.600 mg/día (disminución de las fracturas óseas vertebrales y no vertebrales, sin un evidente efecto sobre el dolor óseo)^{52,53}. De los bisfosfonatos disponibles en la actualidad el más potente es el pamidronato⁵⁴. En un estudio a doble ciego la administración de pamidronato a dosis de 90 mg en perfusión de 2 h administrado cada 4 semanas durante 21 meses tuvo efectos positivos sobre la afección esquelética (fracturas, necesidad de radioterapia, episodios de hipercalemia) y mejoró la calidad de vida en pacientes con MM en estadio III y con lesiones osteolíticas^{54,55}. El zoledronato tiene un perfil de eficacia y seguridad similares al pamidronato y ofrece la ventaja que puede administrarse en una perfusión de 15 min.

La compresión medular requiere un diagnóstico y tratamiento urgentes. Si se sospecha dicha complicación se efectuará una tomografía axial computarizada o una resonancia magnética. El tratamiento consiste en la administración inmediata de dosis elevadas de dexametasona (una dosis inicial de 100 mg i.v. seguida de 25 mg cada 6 h y posterior pauta descendente), junto a radioterapia también urgente.

Bibliografía

- Chronic Leukemia-Myeloma Task Force. National Cancer Institute. Proposed guidelines for protocol studies. II. Plasma cell myeloma. *Cancer Chemother Rep* 1973;4:145-58.
- Alexanian R, Bonnet J, Gehan E, et al. Combination chemotherapy for multiple myeloma. *Cancer* 1972;30:382-9.
- MacLennan ICM, Chapman C, Dunn J, Kelly K. Combined chemotherapy with ABCM versus melphalan for treatment of myelomatosis. *Lancet* 1992;339:200-5.
- Bladé J, Samson D, Reece D, et al. Criteria for evaluation disease response and progression in patients with multiple myeloma treated by high-dose therapy and haemopoietic stem cell transplantation. On behalf of the Myeloma Subcommittee of the EBMT (European Group for Blood and Marrow Transplant), Chronic Leukemia Working Party and the Myeloma Working Committee of the IBMT (International Bone Marrow Transplant Registry) and ABMTR (Autologous Blood and Marrow Transplant Registry). *Br J Haematol* 1998;102:1115-23.
- Alexanian R, Haut A, Khan AU, et al. Treatment for multiple myeloma: combination chemotherapy with different melphalan dose regimens. *JAMA* 1969;208:1680-5.
- Bladé J, San Miguel JF, Alcalá A, et al. Alternating combination VCMP/VBAP chemotherapy versus melphalan/prednisone in the treatment of multiple myeloma: a randomized multicentric study of 487 patients. *J Clin Oncol* 1993;11:1165-71.
- Samson D, Gaminara E, Newland A, et al. Infusion of vincristine and doxorubicin with oral dexamethasone as first-line therapy for multiple myeloma. *Lancet* 1989;2:282-5.
- Österborg A, Björkholm M, Björemán M, et al. Natural interferon alpha in combination with melphalan/prednisone versus melphalan/prednisone in the treatment of multiple myeloma stages II and III: a randomized study from the myeloma group of Central Sweden. *Blood* 1993;81:1428-34.
- Cooper MR, Dear K, McIntyre OR, et al. A randomized clinical trial comparing melphalan/prednisone with or without interferon alpha 2b in newly diagnosed patients with myeloma: a Cancer and Acute Leukemia Group B study. *J Clin Oncol* 1993;11:155-60.
- Gregory WM, Richards MA, Malpas JS. Combination chemotherapy versus melphalan and prednisolone in the treatment of multiple myeloma: an overview of published trials. *J Clin Oncol* 1992;10:334-42.
- Myeloma Trialists' Collaborative Group. Combination chemotherapy versus melphalan plus prednisone as treatment for multiple myeloma: an overview of 6633 patients from 27 randomized trials. *J Clin Oncol* 1998;16:3822-42.
- Peest D, Bladé J, Harousseau JL, Klein B, Östergberg A, San Miguel JF. Cytokine therapy in multiple myeloma. *Br J Haematol* 1996;94:425-32.
- Bladé J, Esteve J. Viewpoint on the impact of interferon in the treatment of multiple myeloma: benefit for a small proportion of patients? *Med Oncol* 2000;17:77-84.
- Wheatley K (On behalf of the Myeloma Trialists' Collaborative Group). Which myeloma patients benefit from interferon therapy?. An overview of 24 randomized trials with 4000 patients. *Br J Haematol* 1998;102:140 (Abstract).
- Belch A, Shelley W, Bergsagel DE, et al. A randomized trial of maintenance versus no maintenance melphalan and prednisone in responding multiple myeloma patients. *Br J Cancer* 1988;57:94-9.
- Paccagnella A, Sileni VC, Soesan M, et al. Second and third responses to the same induction regimen in relapsing patients with multiple myeloma. *Cancer* 1991;68:975-80.
- Alexanian R, Dimopoulos MA, Hester J, Delasalle K, Champlin R. Early myeloablative therapy for multiple myeloma. *Blood* 1994;84:4278-82.
- Vesole DH, Barlogie B, Jagannath S, et al. High-dose therapy for multiple myeloma: improved prognosis with better supportive care and double transplants. *Blood* 1994;84:950-6.
- Alexanian R, Barlogie B, Dixon D. High-dose glucocorticoid treatment of resistant myeloma. *Ann Intern Med* 1986;105:8-11.
- Bladé J, San Miguel JF, Sanz-Sanz MA, et al. Treatment of melphalan-resistant multiple myeloma with vincristine; BCNU, doxorubicin, and high-dose dexamethasone (VBAD). *Eur J Cancer* 1993;29A:57-60.
- Bonnet J, Alexanian R, Salmon S, et al. Vincristine, BCNU, doxorubicin, and prednisone (VBAP) combination in the treatment of relapsing or resistant multiple myeloma: a Southwest Oncology Group study. *Cancer Treat Rep* 1982;66:1267-71.
- Bladé J, Rozman C, Montserrat E, et al. Treatment of resistant multiple myeloma with vincristine, BCNU, doxorubicin and prednisone (VBAP). *Eur J Cancer Clin Oncol* 1986;22:1193-7.
- Barlogie B, Smith L, Alexanian R. Effective treatment of advanced multiple myeloma refractory to alkylating agents. *N Engl J Med* 1984;310:1353-6.
- Singhal S, Metha J, Desikan R, et al. Antitumor activity of thalidomide in refractory multiple myeloma. *N Engl J Med* 1999;141:1565-71.
- Bladé J, Perales M, Rosiñol L, et al. Thalidomide in multiple myeloma: lack of response of extramedullary plasmacytomas. *Br J Haematol* 2001;113:422-4.
- Brandes LJ, Israels LG. Weekly low-dose cyclophosphamide and alternate-day prednisone: an effective low toxicity regimen for advanced myeloma. *Eur J Haematol* 1987;39:362-8.
- Gahrton G, Tura S, Ljungman P, et al. Allogeneic bone marrow transplantation in multiple myeloma. *N Engl J Med* 1991;325:1267-73.
- Bensinger WJ, Buckner CD, Anasetti C, et al. Allogeneic marrow transplantation for multiple myeloma: an analysis of risk factors on outcome. *Blood* 1996;88:2787-93.
- Gahrton G, Tura S, Ljungman P, et al. Prognostic factors in allogeneic bone marrow transplantation for multiple myeloma. *J Clin Oncol* 1995;13:1312-22.
- Lokhorst HM, Schattenberg A, Cornelissen JJ, et al. Donor leukocyte infusions for relapsed multiple myeloma after allogeneic stem-cell transplantation: predictive factors for response and long-term outcome. *J Clin Oncol* 2000;18:3031-7.
- Badros A, Barlogie B, Morris C, et al. High response rate in refractory and poor-risk multiple myeloma after allotransplantation using non-myeloablative conditioning regimens and donor lymphocyte infusion. *Blood* 2001;97:2574-9.
- Vesole DH, Tricot G, Jagannath S, et al. Autotransplants in multiple myeloma: what have we learned? *Blood* 1996;88:838-47.
- Barlogie B, Jagannath S, Desikan KR, et al. Total therapy with tandem transplants for newly diagnosed multiple myeloma. *Blood* 1999;93:55-65.
- Attal M, Harousseau JL, Stoppa AM, et al. A prospective, randomized trial of autologous bone marrow transplantation and chemotherapy in multiple myeloma. *N Engl J Med* 1996;335:91-7.
- Ferland JP, Ravaud P, Chevret S, et al. High-dose therapy and autologous peripheral blood stem cell transplantation in multiple myeloma: up-front or rescue treatment? Results of a multicenter sequential randomized clinical trial. *Blood* 1998;92:3131-6.
- Alexanian R, Dimopoulos MA, Hester J, Delasalle K, Champlin R. Early myeloablative therapy for multiple myeloma. *Blood* 1994;84:4278-82.
- Barlogie B, Jagannath S, Vesole DH, et al. Superiority of tandem autologous transplantation over standard therapy for previously untreated multiple myeloma. *Blood* 1997;89:789-93.
- Palumbo A, Triolo S, Argentino C, et al. Dose-intensive melphalan with stem cell support (MEL 100) is superior to standard treatment in elderly myeloma patients. *Blood* 1999;94:1248-53.
- Lenhoff S, Turesson I, Hjorth M, Holmberg E, Westin J for the Nordic Myeloma Study Group (NMSG). Intensive therapy in newly diagnosed multiple myeloma patients below 60 years. A prospective, controlled population based study. *Blood* (in press).
- Bladé J, San Miguel JF, Fontanillas M, et al. Survival of multiple myeloma patients who are potential candidates for early high-dose therapy intensification/autotransplantation and who were conventionally treated. *J Clin Oncol* 1996;14:217-3.

41. Webb IJ, Anderson KC. Hemopoietic stem cell transplantation in multiple myeloma. En: Myeloma: Biology and Management. 2nd ed. Malpas JS, Bergsagel DE, Kyle RA, Anderson KC, eds. Oxford University Press, Oxford, 1998;p.311-31.
42. Alexanian R, Weber D, Giral S, et al. Impact of complete remission with intensive therapy in patients with responsive multiple myeloma. *Bone Marrow Transplant* 2001;27:1037-43.
43. Nadal E, Giné E, Bladé J, et al. Predictors of complete remission in multiple myeloma. *EHA 2002* (Florenca).
44. San Miguel JF, Bladé J, García-Sanz R. Treatment of multiple myeloma. *Haematologica* 1999;84:36-58.
45. Ludwig H, Fritz E, Kotzmann H, Hacker P, Gisslinger H, Barnas U. Erythropoietin treatment of anemia associated with multiple myeloma. *N Engl J Med* 1990;322:1693-9.
46. Garton JP, Gertz MA, Witzig TE, et al. Epoietin alpha for the treatment of anemia of multiple myeloma. A prospective, randomized, placebo-controlled double blind trial. *Arch Intern Med* 1995;155:2069-74.
47. Alexanian R, Barlogie B, Dixon D. Renal failure in multiple myeloma: pathogenesis and prognostic implications. *Arch Intern Med* 1990;150:1693-5.
48. Bladé J, Fernández-Lama P, Bosch F, et al. Renal failure in multiple myeloma: presenting features and predictors of outcome in a series of 94 patients from a single institution. *Arch Intern Med* 1998;158:1889-93.
49. Torra R, Bladé J, Cases A, et al. Patients with multiple myeloma requiring long-term dialysis: presenting features, response to therapy, and outcome in a series of 20 cases. *Br J Haematol* 1995;91:854-9.
50. Johnson WJ, Kyle RA, Pineda AA, O'Brien PC, Holley KE. Treatment of renal failure associated with multiple myeloma. Plasmapheresis, hemodialysis, and chemotherapy. *Arch Intern Med* 1990;150:863-9.
51. Belch AR, Bergsagel DE, Wilson K, et al. Effect of daily etidronate on the osteolysis of multiple myeloma. *J Clin Oncol* 1991;9:1397-402.
52. Lathinen R, Laakso M, Palva Y, Virkkunen P, Elomaa Y. Randomized, placebo-controlled multicentre trial of clodronate in multiple myeloma. *Lancet* 1992;340:1049-52.
53. McCloskey EV, MacLennan IC, Drayson MT, Chapman C, Dunn J, Kanis JA. Randomized trial of the effect of clodronate on skeletal morbidity in multiple myeloma. *Br J Haematol* 1998;100:2317-25.
54. Berenson JR, Lichtenstein A, Porter L, Dimopoulos MA, et al. Efficacy of pamidronate in reducing skeletal events in patients with advanced multiple myeloma. *N Engl J Med* 1996;334:488-93.
55. Berenson JR, Lichtenstein A, Poter L, et al. Long-term pamidronate treatment of advanced multiple myeloma patients reduces skeletal events. *J Clin Oncol* 1998;16:593-602.

COMPATIBILIDAD ABO Y TRASPLANTE DE ÓRGANOS

J. DE LA RUBIA, F. ARRIAGA Y M.^aL. MARTY

Servicio de Hematología. Hospital Universitario La Fe. Valencia.

Introducción

En los últimos años hemos asistido a un importante incremento en la actividad de las unidades de trasplantes de órganos sólidos (TOS)¹, tanto por el mayor número de pacientes trasplantados, como por la complejidad del procedimiento. Así, de los trasplantes de riñón y corazón iniciales, hemos pasado a una actividad cada vez más numerosa en el campo del trasplante hepático, pulmonar y pancreático. En cuanto a su complejidad, no es raro asistir hoy día a la realización simultánea de dos trasplantes en el mismo receptor (hígado y riñón, corazón y pulmón, etc.). Este incremento también se ha experimentado en el trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH)². Actualmente disponemos de una mayor variedad en cuanto a la fuente de progenitores (médula ósea, sangre periférica, cordón umbilical) lo que ha facilitado el incremento de forma considerable del número de donantes disponibles. Asimismo, el aumento del arsenal terapéutico para la prevención y tratamiento de complicaciones específicas de estos pacientes como la enfermedad injerto contra huésped (EICH) ha permitido la realización de trasplantes en pacientes con disparidades del sistema HLA cada vez mayores (uno, dos e incluso tres locus HLA diferentes). Finalmente, la disminución de la morbilidad en el período inicial tras el trasplante gracias al empleo de regímenes de acondicionamiento de intensidad reducida también ha influido en el aumento del número de candidatos a recibir un TPH al elevar la edad de los receptores de los 35-40 años de hace una década a los 55-60 actuales.

Sin embargo, los beneficios evidentes asociados a este progresivo incremento en el número de trasplantes se han acompañado paralelamente de la aparición de complicaciones nuevas, siendo especialmente frecuentes y complejas las derivadas de la rotura en las barreras inmunológicas, más importantes en los receptores de TPH y, lógicamente, tanto más habituales cuanto mayor es la disparidad genética entre donante y receptor.

En este trabajo presentamos una revisión de las complicaciones hemolíticas observadas en el TOS y en el TPH, haciendo especial hincapié en los que se asocian a la incompatibilidad ABO.

Trasplantes de órganos sólidos

Entre los mecanismos responsables de las alteraciones inmunes observadas en los receptores de TOS los más importantes son los secundarios al paso de linfocitos del donante al receptor, los producidos por la presencia de tejido linfóide en el receptor y, por último, los ocasionados por el tratamiento inmunosupresor administrado para evitar el rechazo del órgano trasplantado. En relación con el primer mecanismo, la causa descrita con mayor frecuencia es la transmisión pasiva de linfocitos con el órgano trasplantado que se ha denominado síndrome del "linfocito pasajero" y que ha sido descrito en receptores de trasplantes de riñón, hígado, pulmón, corazón y pulmón, bazo y páncreas, siendo especialmente graves las anemias hemolíticas observadas cuando existe incompatibilidad ABO menor entre donante y receptor. Los linfocitos acompañantes al órgano que se trasplanta serían los responsables de la producción de anticuerpos y de los cuadros de hemólisis subsiguiente, siendo más frecuente su aparición cuanto mayor sea el tamaño del órgano trasplantado. Así, Ramsey³ encontró que la frecuencia en la aparición de anticuerpos y hemólisis es más baja en los receptores de trasplante renal (17 y 9%, respectivamente), intermedia en los trasplantes de hígado (40 y 29%) y máxima tras trasplantes de pulmón y corazón (70% en los dos casos). Este autor demostró, asimismo, mediante estudio de los subtipos IgG que el origen de los anticuerpos radicaba en linfocitos del donante y no del receptor³.

También se han publicado casos de hemólisis en estos pacientes por anticuerpos dirigidos contra otros antígenos eritrocitarios en receptores de trasplante de riñón, hígado y corazón-pulmón³⁻⁵. Como en el caso de la aparición de hemólisis por anticuerpos del sistema ABO, se ha podido demostrar el origen de los anticuerpos en los linfocitos del donante mediante estudios de PCR.

Otro mecanismo de hemólisis entre los receptores de TOS radica en la producción de anticuerpos por los linfocitos del huésped funcionales a pesar del tratamiento inmunosupresor administrado. En relación con esto, Blomquist et al han descrito la aparición de nuevos anticuerpos antieritrocitarios en el 9% de los pacientes sometidos a trasplante hepático

co⁴, mientras que otros autores han publicado este mismo hallazgo entre los receptores de trasplantes de corazón y de pulmón. Finalmente, existen algunos casos descritos de la aparición de anemia hemolítica por una mezcla de varios de los mecanismos mencionados.

Entre las causas responsables del desarrollo de anticuerpos y la aparición de hemólisis parece especialmente importante la inmunosupresión administrada. Así, en algunos trabajos la mayoría de los pacientes que presentaron hemólisis por el mecanismo del linfocito pasajero estaban recibiendo ciclosporina A (CsA) como tratamiento inmunosupresor. El porqué de esta asociación no es conocido, pero podría guardar relación con el hecho de que la CsA inhibe de forma más importante la función de los linfocitos T, retrasa la inducción de tolerancia frente a antígenos extraños y es más eficaz en la prevención de la respuesta inmune primaria que la secundaria⁶. Por último, la ausencia de agentes citotóxicos para los linfocitos B como la azatioprina o el metotrexato podrían acentuar el desequilibrio entre la actividad de los linfocitos T y los B, lo que facilitaría la producción de anticuerpos⁷. Sin embargo, como ya hemos mencionado, para otros autores sería la cantidad de tejido linfoide acompañante al órgano trasplantado la principal responsable de la aparición de anticuerpos y el desarrollo de hemólisis, por lo que el mecanismo definitivo de estos cuadros aún está por dilucidar.

Trasplante de progenitores hematopoyéticos

Como en los TOS, la mayoría de las complicaciones graves observadas en los pacientes sometidos a TPH son consecuencia de la grave disfunción inmune observada tras este procedimiento. Tal es el caso de la EICH y los diferentes procesos infecciosos y no infecciosos asociados a su aparición. Junto a estos cuadros bien conocidos existe un gran número de complicaciones inmunohematológicas cuyo mecanismo es, en buena medida, desconocido.

Complicaciones inmunohematológicas

La disfunción inmune es un hallazgo constante tras el TPH tanto autólogo como alogénico, pero especialmente en este último. Desde el punto de vista inmunohematológico, es frecuente la aparición de anticuerpos dirigidos contra los diferentes líneas hematopoyéticas que ocasionan citopenias de intensidad variable^{8,9}. Como en los TOS, existen varios mecanismos responsables de la aparición de estas citopenias.

Un síndrome bien conocido como causa de la aparición de anemia hemolítica es el síndrome del linfocito pasajero ya descrito en los receptores de órganos sólidos⁸⁻¹⁰. Esta complicación se ha descrito en el 10-15% de los trasplantes de médula ósea con incompatibilidad ABO menor, siendo más frecuentes entre los receptores de grupo O que reciben inó-

culos de donantes de grupo A y de gravedad clínica variable^{7,11}. Lógicamente, la intensidad de la hemólisis va disminuyendo conforme la hematopoyesis del receptor va siendo sustituida por la del donante. Diferentes estudios serológicos han demostrado que el anticuerpo responsable no está presente en el período postrasplante precoz, sino que sólo se detecta cuando aparece la hemólisis, lo que descarta su transmisión pasiva con el plasma como mecanismo responsable. Además, es frecuente que la aparición de la hemólisis y la detección del anticuerpo sean anteriores a la evidencia clínica de injerto, y cuando aún existe pancitopenia secundaria al régimen de acondicionamiento, todo lo cual sugiere que los anticuerpos no están producidos por un nuevo sistema inmune, sino que se debe a la acción de los linfocitos maduros funcionales que acompañan a los progenitores hematopoyéticos administrados. En este sentido, parece existir mayor riesgo de aparición de cuadros de hemólisis en TPH con incompatibilidad ABO menor si el trasplante es a partir de un donante no emparentado o cuando se emplea CsA en la prevención de la EICH⁷.

Otro mecanismo de anemia tras el TPH es el autoinmune¹²⁻¹⁶. En estos casos la hemólisis tiene lugar por la acción de anticuerpos producidos por el sistema inmune del donante contra antígenos presentes en los hematíes del propio donante. Se trata, pues, de una verdadera anemia hemolítica autoinmune, y su incidencia oscila según las series entre un 3,1 y un 5% de todos los trasplantes^{12,13}. Estos cuadros suelen aparecer de forma más tardía que los descritos hasta ahora (2-25 meses postrasplante), no parecen guardar relación con el grado de incompatibilidad ABO y clínicamente suelen comportarse de forma agresiva con anemia grave y, ocasionalmente, fatal. Como en los mecanismos anteriores no está clara su causa, habiéndose relacionado con un defecto en la cooperación entre linfocitos T y B asociada a la depleción de linfocitos T del injerto, a una disregulación inmune secundaria a la EICH crónica, o a un efecto del tratamiento inmunosupresor administrado postrasplante.

Importancia de la incompatibilidad ABO en el TPH

A diferencia del TOS, hasta en el 30-50% de los pacientes sometidos a un TPH alogénico no existe compatibilidad ABO. En estos casos se evita el riesgo de hemólisis brusca coincidiendo con la perfusión de los progenitores ABO incompatibles, mediante la reducción del contenido de hematíes de la médula a infundir. Este aspecto es de menor importancia cuando los progenitores son de sangre periférica al ser menor su contenido en hematíes. Finalmente, los receptores de TPH con incompatibilidad ABO mayor pueden también presentar retrasos en la recuperación de la serie roja por la persistencia prolongada de hematopoyesis residual en el paciente capaz de inhibir la eritropoyesis del injerto.

Desde el punto de vista clínico, inicialmente se describió que el grado de compatibilidad ABO entre donante y receptor se asociaba a una más lenta recuperación de la serie roja pero sin impacto en la supervivencia¹⁷⁻²¹. Sin embargo recientemente varios grupos han demostrado una disminución significativa de la supervivencia en pacientes con leucemia mieloblástica aguda o síndrome mielodisplásico sometidos a TPH alogénico ABO-incompatibles frente a los que recibían un trasplante ABO compatible^{22,23}, hallazgo que parecía deberse a una mayor incidencia de hemólisis, fallo multiorgánico y EICH entre los primeros. En este sentido, aunque no está definitivamente demostrado, es muy probable que la presencia de anticuerpos del sistema ABO contribuyera de forma importante a la mala evolución de los pacientes. Aunque sólo es una hipótesis, un posible mecanismo que explique estos hallazgos puede ser la interacción entre los anticuerpos ABO con un endotelio dañado por acción del régimen de acondicionamiento o de profilaxis de la EICH²². En esta misma línea, recientemente se ha descrito un impacto negativo de la incompatibilidad ABO en pacientes que recibieron un TPH con regímenes de acondicionamiento de intensidad reducida, asociada a una mayor incidencia de problemas con el injerto²⁴.

Otra observación interesante descrita en relación con la presencia de incompatibilidad ABO tras un TPH es la mayor frecuencia de aparición de anticuerpos antieritrocitarios no-ABO en estos pacientes²⁵. Aunque la aparición de estos anticuerpos había sido descrita de forma ocasional, no se había observado que ésta pudiera guardar relación con el grado de compatibilidad ABO. Nuestro grupo ha comprobado esta asociación en una serie de 217 pacientes sometidos a TPH alogénico en los que la edad del paciente y la incompatibilidad ABO fueron las dos únicas variables que, en el análisis multivariante, influyeron de forma significativa en el desarrollo de estos anticuerpos²⁵. Este hallazgo viene

a corroborar la presencia de importantes alteraciones en la regulación inmune tras un TPH ABO incompatible, si bien el mecanismo último responsable de estos cuadros dista mucho de conocerse, su importancia pronóstica parece cada vez más clara.

Por último, la incompatibilidad ABO se ha asociado a cuadros de hemólisis retardada sobre los hematíes del donante por la acción de anticuerpos producidos por linfocitos residuales del receptor tras la administración del acondicionamiento^{26,27}, así como casos en los que existen varios episodios de hemólisis en el mismo receptor producidos por diferentes mecanismos²⁸.

Anemia hemolítica y trasplante alogénico de progenitores de sangre periférica

Hasta recientemente, la aparición en el período postrasplante precoz de cuadros de hemólisis graves tras TPH había sido descrita sólo de forma ocasional. No obstante, a raíz del incremento en el uso de células obtenidas de sangre periférica como fuente de progenitores, se ha observado una mayor frecuencia y gravedad en la aparición de esta complicación especialmente en receptores de trasplante con incompatibilidad ABO menor. Aunque la mayoría de los casos publicados lo han sido de forma aislada, se ha sugerido que este hallazgo podría ser más frecuente entre los receptores de TPH de sangre periférica, debido al mayor número de linfocitos administrados con el injerto²⁹, aunque algunos autores han sugerido la importancia de la inmunosupresión postrasplante, siendo menos probable su aparición cuando se usa metotrexato como profilaxis de la EICH (tabla 1). Asimismo, el incremento en el número de trasplantes empleando acondicionamientos con intensidad reducida también parece acompañarse de una más frecuente aparición de esta complicación. En estos casos es habitual la reducción de la profilaxis de la EICH encaminada a facilitar una mayor respuesta inmune antitumoral por

Tabla 1. Características de los casos publicados de hemólisis aguda tras TPH de sangre periférica

Diagnóstico	Grupo sanguíneo (D/R)	Acondicionamiento	Metotrexato para EICH	Hemólisis (día)	Estado
LLA	O/A	Estándar	No	+ 8	Vivo
LMC	B/A	Estándar	Sí	+ 5	Muerto
MM	O/A	Estándar	No	+ 12	Vivo
MM	O/A	Estándar	No	+ 8	Muerto
LMA	O/A	Estándar	No	+ 6	Muerto
LLC	O/A	Reducido	No	+ 8	Muerto
LMA	O/B	Estándar	No	+ 7	Vivo
LNH	O/A	Reducido	No	+ 10	Vivo
LMC	B/A	Reducido	No	+ 8	Vivo
LMC	O/A	Reducido	No	+ 7	Vivo
LMA	O/A	Reducido	No	+ 10	Vivo
LNH	O/A	Reducido	No	+ 7	Muerto
LMA	O/B	Reducido	No	+ 8	Vivo

D/R: donante/receptor; EICH: enfermedad injerto contra huésped.

parte del injerto, lo cual contribuiría a explicar el porqué de este hallazgo (tabla 1)³⁰. Sin embargo, la información actualmente disponible sobre esta complicación sigue siendo escasa, por lo que es difícil establecer cualquier relación definitiva entre la aparición y gravedad de la hemólisis con la fuente de progenitores o la inmunosupresión administrada hasta no disponer de series que incluyan mayor número de pacientes.

Conclusión

Las numerosas complicaciones inmunológicas desarrolladas en los receptores de trasplante, sobre todo por afectación de la serie roja, no son hallazgos meramente anecdóticos. Cada vez está más clara la importancia que las discrepancias en el sistema ABO y en los otros sistemas tienen en la evolución de estos pacientes. Por otro lado el progresivo incremento en el número de pacientes a los que se les aplique estos tratamientos asociado a una supervivencia cada vez más prolongada, hace que la frecuencia de aparición de estos problemas también se incremente. Todo esto hace imprescindible la preparación y seguimiento adecuado desde el punto de vista inmunohematológico de estos pacientes para detectar y tratar de forma precoz las diferentes complicaciones inmunes asociadas a estos tratamientos.

Bibliografía

- Anónimo. Rev Esp Trasp 2000;9:26-88.
- Anónimo. Rev Esp Trasp 2000;9:111-26.
- Ramsey G. Red cell antibodies arising from solid organ transplants. Transfusion 1991;31:76-86.
- Blomquist B, Wikman A, Shanwell A, et al. Erythrocyte antibodies in liver transplantation: Experiences from Huddinge University Hospital. Transpl Proc 1991;23:1944-5.
- Jacobs L, Shirey R, Ness P. Hemolysis due to the simultaneous occurrence of a passenger lymphocyte syndrome and a delayed hemolytic transfusion reaction in a liver transplant recipient. Arch Pathol Lab Med 1996;120:684-6.
- Kahan B. Cyclosporine. N Engl J Med 1989;31:1225-38.
- Howes, Beddow K, Gordon-Smith, et al. Donor-derived red blood cells antibodies and immune hemolysis after allogeneic bone marrow transplantation. Blood 1986;67:177-81.
- Klump TR, Block C, Caligiuri M, et al. Immune-mediated cytopenias following bone marrow transplantation. Medicine (Baltimore) 1992; 71:73-83.
- Hazlehurst G, Brenner M, Wimperis J, et al. Haemolysis after T-cell depleted bone marrow transplantation involving minor ABO incompatibility. Scan J Haematol 1986;37:1-3.
- Petz LD. Immunohematologic problems associated with bone marrow transplantation. Transfus Med Rev 1987;1:85-100.
- Greeno E, Perry E, Ilstrup S, et al. Exchange transfusion the hard way: Massive hemolysis following transplantation of bone marrow with minor ABO incompatibility. Transfusion 1996;36:71-4.
- Drobysky W, Potluri J, Sauer D, et al. Autoimmune hemolytic anemia following T cell-depleted allogeneic bone marrow transplantation. Bone Marrow Transplant 1996;17:1093-9.
- Chen E, Owen I, Savage D, et al. Late onset haemolysis and red cell autoimmunisation after allogeneic bone marrow transplant. Bone Marrow Transplant 1997;19:491-5.
- Wennerberg A, Backman K, Gillerlain C, et al. Mixed erythrocyte chimerism: implications for tolerance of the donor immune system to recipient non-ABO system red cell antigens. Bone Marrow Transplant 1996;18:433-5.
- Tamura T, Kanamori H, Yamazaki E, et al. Cold agglutinin disease following allogeneic bone marrow transplantation. Bone Marrow Transplant 1994;13:321-3.
- Bashey A, Owen I, Lucas G, et al. Late onset immune pancytopenia following bone marrow transplantation. Br J Haematol 1991;78:268-74.
- Buckner C, Clift R, Sanders J, et al. ABO-incompatible marrow transplants. Transplantation 1978;26:233-8.
- Gale R, Feig S, Ho W, et al. ABO blood group system and bone marrow transplantation. Blood 1977;51:185-94.
- Braine H, Sensenbrenner L, Wright S, et al. Bone marrow transplantation with major ABO blood group incompatibility using erythrocyte depletion of marrow prior to infusion. Blood 1982;60:420-5.
- Hershko C, Gale R, Ho W, et al. ABH antigens and bone marrow transplantation. Br J Haematol 1980;44:65-73.
- Snieciński I, Oien L, Petz L, et al. Immunohematologic consequences of major ABO-mismatched bone marrow transplantation. Transplantation 1988;45:530-4.
- Benjamin R, McGurk S, Ralston MS. ABO incompatibility as an adverse risk factor for survival after allogeneic bone marrow transplantation. Transfusion 1999;39:179-87.
- Stussi G, Seebach L, Muntwyler J, et al. Graft-versus-host disease and survival after ABO-incompatible allogeneic bone marrow transplantation: a single-centre experience. Br J Haematol 2001;113:251-3.
- Badros A, Tricot G, Toor A, et al. ABO mismatch may affect engraftment in multiple myeloma patients receiving nonmyeloablative conditioning. Transfusion 2002;42:205-9.
- de la Rubia J, Arriaga F, Andreu R, et al. Development of non-ABO RBC alloantibodies in patients undergoing allogeneic HPC transplantation. Is ABO incompatibility a predisposing factor? Transfusion 2001;41: 106-10.
- Bensinger W, Buckner C, Thomas E, et al. ABO-incompatible marrow transplants. Transplantation 1982;33:427-9.
- Warkentin P, Yomtovian R, Hurd D, et al. Severe delayed hemolytic transfusion reaction complicating an ABO-incompatible bone marrow transplantation. Vox Sang 1983;45:40-7.
- López A, de la Rubia J, Arriaga F, et al. Severe hemolytic anemia due to multiple red cell alloantibodies after an ABO-incompatible allogeneic bone marrow transplant. Transfusion 1998;38:247-51.
- Bolan C, Childs R, Procter J, et al. Massive immune haemolysis after allogeneic peripheral blood stem cell transplantation with minor ABO incompatibility. Br J Haematol 2001;112:787-95.
- Childs R, Clave E, Contentin N, et al. Engraftment kinetics after nonmyeloablative allogeneic peripheral blood transplantation: full donor T-cell chimerism precedes alloimmune responses. Blood 1999;94: 3234-41.