

INTRODUCCIÓN

J. SANS-SABRAFEN¹ Y J. MATEO²

¹Servicio de Hematología. Hospital del Mar. IMAS. Barcelona. ²Unidad de Hemática y Trombosis. Departamento de Hematología. Hospital de Sant Pau. Barcelona.

Es obvio que los Programas Educativos que introducen la celebración de nuestros congresos son cada vez más necesarios. Por una parte permiten informarnos tanto sobre los fundamentos básicos como sobre las aportaciones prácticas de las nuevas y cada vez más complejas tecnologías, y, por otra, actualizan nuestro discurso patogénico, diagnóstico y terapéutico en función de los múltiples conocimientos que tales tecnologías incorporan continuamente en todos los ámbitos de la patología. No es, pues, de extrañar que las exposiciones sobre las técnicas más sofisticadas y sobre los avances clínicos con más contenido tecnológico alternen con otras más convencionales y prácticas que se enriquecen asimismo continuamente con los hallazgos y adquisiciones que les proporcionan aquéllas.

En los últimos 10 años, se ha producido un avance revolucionario en la genética humana, que ha permitido la transición de análisis clásico de enfermedades monogénicas raras, al inicio del estudio de enfermedades complejas muy comunes como la obesidad, la diabetes, el cáncer y la enfermedad tromboembólica. A pesar de los esfuerzos invertidos en el estudio de las bases genéticas de la trombofilia, los conocimientos obtenidos hasta el momento en esta patología tan prevalente, son escasos. El Dr. Soria, en su lección, nos expone cuáles son los métodos más actuales y más indicados para abordar el estudio de las causas genéticas de las enfermedades complejas como la trombofilia.

La enfermedad vascular cerebral tiene una incidencia de 200 nuevos casos anuales por 100.000 habitantes, es la tercera causa de muerte en la sociedad occidental, la primera en varones de más de 75 años y en mujeres de más de 65 años, la primera causa de incapacidad por enfermedad en el mundo y la segunda causa de demencia. Con estos datos, es obvio que una de las prioridades sanitarias debe ser prevenir y tratar eficazmente la enfermedad vascular cerebral. Hasta hace pocos años, el tratamiento antitrombótico se mostraba eficaz en la prevención primaria y secundaria, ya que en el episodio agudo, los resultados no eran del todo satisfactorios. Esto ha cambiado recientemente con la posibilidad de realizar tratamiento fibrinolítico y con la puesta en marcha de las modernas unidades de ictus en

centros sanitarios de referencia. El Dr. Castillo, expone el papel del tratamiento antitrombótico en neurología.

Las trombosis en localizaciones no habituales son entidades poco frecuentes pero potencialmente graves. Aunque la etiopatogenia y tratamiento de las trombosis en localizaciones comunes (trombosis venosa profunda en extremidades inferiores o embolismo pulmonar) están cada vez más perfilados, en las localizaciones no habituales no ocurre lo mismo. En ocasiones, el diagnóstico de estas entidades puede ser fácil (trombosis venosa retiniana) pero puede ser después de un proceso diagnóstico largo y complejo, o como consecuencia de hallazgo quirúrgico o de una prueba de imagen. Una vez establecido el diagnóstico del evento trombotico, después es preciso plantearse el diagnóstico etiológico y el esquema terapéutico óptimo. Debido a su infrecuencia, no existen demasiados estudios clínicos y la conducta terapéutica no está bien establecida. En su lección, la Dra. Meschengieser revisará esta patología.

A continuación, la Dra. Zuazu-Jausoro revisará un tema con un indudable interés práctico ya que afecta a un gran número de situaciones muy habituales en la práctica clínica diaria. Se trata del tratamiento hemostático alternativo a los hemoderivados en la diátesis hemorrágica adquirida. El uso de hemoderivados comporta la asunción de un riesgo de complicaciones como reacciones transfusionales, transmisión de infecciones, etc., que hace que las alternativas farmacológicas deban tenerse en consideración en estas situaciones.

La neutropenia o la trombocitopenia son dos de los hallazgos que, con más frecuencia, debe juzgar un hematólogo en la práctica diaria. En ocasiones, constituyen las únicas anomalías que justifican su atención, pero, más a menudo, se presentan como una banal e incluso anodina expresión de procesos hematológicos y extrahematológicos que poseen una individualidad definida preferentemente por otros parámetros diagnósticos. A menudo, son mera consecuencia de la acción tóxica de quimioterápicos o de otros fármacos diversos. En cualquier caso, el hematólogo debe centrar la importancia de cada uno de estos dos datos que le proporciona el laboratorio, para situarlos, con la mayor rapidez

posible, en la escala de valores de su habitual discurrir diagnóstico. Se trata de un ejercicio de gimnasia mental, generalmente rápido y fácil, pero que, en determinados casos, no está exento de dificultades, inherentes a los intrincados orígenes y vicisitudes que comporta, a veces, el complejo proceso de enfermar.

Al Dr. González López le debemos agradecer el esfuerzo de actualizar los algoritmos diagnósticos ante una neutropenia, algoritmos que considera que deben basarse en el razonamiento fisiológico sobre su génesis, es decir, en la localización del defecto en la producción, distribución, destrucción o *turnover* del granulocito. Finaliza su aportación afirmando que, basándose en la historia clínica, la citología de la sangre periférica y de la médula ósea, los pacientes pueden ser identificados como portadores de neutropenias primarias, o de neutropenias secundarias, las cuales pueden derivar de defectos en la producción de los neutrófilos, o bien de trastornos en la redistribución y/o supervivencia de los mismos.

Con la misma intención de simplificar el diagnóstico, García Frade, Cantalapiedra, Peñarrubia y Gutiérrez, nos ofrecen otro magnífico trabajo que analiza el problema concreto de las trombocitopenias para construir su algoritmo diagnóstico. El problema no es sencillo, hasta el punto de que los autores se ven obligados a centrarlo en el contexto de la situación del paciente, según sea atendido en Urgencias o Cuidados Intensivos, se halle hospitalizado o sea visitado ambulatoriamente sin aparente urgencia, se trate de un niño o de una embarazada, porque el ámbito distinto de tales situaciones condiciona que el razonamiento diagnóstico sea sensiblemente diferente. La circunstancia de que deba siempre descartarse ya de entrada la presencia de una pseudotrombocitopenia, el hecho de que el diagnóstico de púrpura trombocitopénica idiopática (PTI) sea de exclusión y la complejidad de los cuadros clínicos de nosología extrahematológica que pueden ocasionar esta manifestación, sin contar con el incómodo capítulo de las trombocitopenias congénitas y yatrogénicas, confieren a este capítulo una singular carga de complejidad, que, en consecuencia, conduce a la necesidad periódica de su actualización.

Pedro Jares y Elías Campo nos trasladan, a continuación, desde el discurso tradicional vinculado a los algoritmos diagnósticos, al virtuosismo técnico de los *microarrays* de ADN, que posibilitan el análisis simultáneo de la expresión de gran número de genes de una muestra determinada y nos permiten disponer de perfiles de expresión que conducen al descubrimiento de nuevas entidades o tipos tumorales, al diseño de nuevos modelos pronósticos y a la posibilidad de identificar nuevas dianas terapéuticas. Todo ello nos sitúa en áreas de conocimiento que nos aproximan a los mecanismos patogénicos más recónditos que intervienen en el desencadenamiento de las enfermedades neoplásicas.

El tratamiento de soporte de las hemopatías malignas y de los tumores en general, ha experimentado sensibles avances durante el último decenio. Buen ejemplo de ello es el uso, ya generalizado, de la eritropoyetina y de sus análogos en el tratamiento de las anemias que suelen acompañar a tales procesos. El Dr. Ramón García Sanz, en un documentado trabajo, nos instruye sobre las bases racionales, ventajas y desventajas de su empleo en el mieloma múltiple, el linfoma no Hodgkin, la leucemia linfocítica crónica y los síndromes mielodisplásicos. Concluye recordando las recomendaciones formuladas en el año 2002 por un comité mixto integrado por la Asociación Americana de Hematología (ASH) y la Asociación Americana de Oncología Clínica (ASCO), y que centran las indicaciones de los agentes eritropoyéticos en los pacientes con cáncer.

La Dra. López Soques nos habla, a continuación, de su dilatada experiencia sobre el papel actual que desempeña la autotransfusión en la práctica quirúrgica y nos advierte del creciente consumo de sangre vinculado a la también creciente actividad de los servicios sanitarios y al envejecimiento progresivo de la población. Todo ello determina, lógicamente, que sea cada vez mayor el interés por el uso de la autotransfusión, que contribuye, sin duda, a aliviar la escasez crónica de las donaciones homólogas. En esta línea de trabajo, la autorización, en enero de 2000, de la eritropoyetina recombinante en la preparación para la cirugía, ha supuesto una importante aportación para los programas de ahorro de sangre homóloga. Se pueden, así, administrar agentes eritropoyéticos en medicina ortopédica cuando la cifra de hemoglobina basal se sitúa entre 100 y 130 g/l, y también en programas agresivos de donación autóloga que exigen extraer 4 o más unidades previas a la intervención. Si bien no es infrecuente que en la práctica caduque la sangre para una intervención pospuesta y que hasta un 9% de los pacientes de donación autóloga requieran también transfusiones homólogas, es indudable que las ventajas y seguridad vinculadas a la autotransfusión la sitúan como una importante contribución en el campo de la hemoterapia.

La progresiva intensidad y complejidad de los tratamientos utilizados en las hemopatías malignas y la misma prevención y tratamiento de las infecciones bacterianas y virales ha condicionado un incremento significativo de la incidencia de las infecciones fúngicas oportunistas que suelen ser graves y a menudo mortales. El Dr. Vallejo Llamas efectúa una revisión muy completa de estas infecciones y afirma que la terapia antifúngica moderna debe basarse en la valoración del riesgo individual que permite prevenir la infección y en la disposición a proceder a tratarla cuando el inóculo es aún pequeño y el daño tisular mínimo. Subdivide esta terapéutica en cuatro estrategias, que comprenden, por una parte, el tratamiento profiláctico que se realiza con la intención

de prevenir la adquisición de la infección, y el tratamiento anticipado basado en la detección de la complicación en fase de infección fúngica, y, por otra, el tratamiento empírico que se emprende ante la sospecha clínica precoz de enfermedad fúngica y el tratamiento “dirigido” cuando existe ya la confirmación de la misma. Describe las características de los distintos fármacos y detalla su indicación en cada una de las infecciones.

El Dr. Josep M.^a Ribera encabeza un amplio grupo de colaboradores del Hospital Universitari Germans Trias i Pujol de Badalona, dedicado, desde hace años, al estudio de los linfomas que inciden en pacientes con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). Nos recuerda, ya de entrada, que el tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA), ha modificado la historia natural de las infecciones y de las neoplasias en los pacientes infectados por el VIH, por todo lo cual, en su descripción, hace referencia exclusiva al pronóstico y tratamiento de los linfomas no hodgkinianos (LNH) y enfermedad de Hodgkin (EH) de la era del TARGA. Distingue dos grandes grupos de LNH: los sistémicos y los cerebrales primarios, y subraya que desde la generalización del TARGA tales linfomas se presentan más frecuentemente en forma más localizada y con afectación ganglionar, es decir, con unas características generales cada vez más similares a las observadas en la población no inmunodeprimida y con la importante circunstancia de que una proporción, cada vez menor de los mismos, pertenece a los grupos de alto riesgo y riesgo intermedio del IPI. La incidencia de los linfomas primarios del SNC, que

constituyen el 20-30% de los LNH en pacientes con VIH, ha disminuido drásticamente desde la aplicación sistémica del TARGA. Existen pocos datos sobre la influencia del TARGA en la incidencia y características de la EH. Con todo ello los parámetros del pronóstico y tratamiento de todas estas temibles complicaciones se han ido aproximando a los propios de los pacientes no inmunodeprimidos. Los autores describen los rasgos más destacados de cada uno de estos importantes aspectos.

Por último, los Dres. Guillermo F. Sanz y Jaime Sanz efectúan una exhaustiva revisión sobre las indicaciones y ventajas del trasplante de sangre del cordón umbilical (TSCU). Subrayan que el TSCU ofrece importantes ventajas sobre el trasplante de médula ósea de donantes no emparentados, como son la menor duración de la búsqueda, el permitir la incompatibilidad a 1-2 antígenos HLA entre donante y receptor, cambiar la fecha de trasplante con mayor facilidad, menor riesgo de transmisión de infecciones por virus latente, ausencia de riesgo para el donante e imposibilidad de marcha atrás del donante. Su desventaja principal, subrayan también, es el menor contenido de células progenitoras que se traduce en un mayor riesgo de fracaso del injerto y en un prendimiento más lento. Desde el primer TSCU efectuado en 1998, el número de TSCU de donante familiar y de donante no emparentado ha aumentado notablemente, hasta el punto de que, según datos recientes del International Bone Marrow Transplant Registry, alrededor de un 20% de los TPH en menores de 20 años son TSCU y una cuarta parte de TSCU se ha realizado en adultos.

MÉTODOS DE ESTUDIO DE LA TROMBOFILIA HEREDITARIA

J.M. SORIA

Unitat d'Hemostàsia i Trombosi. Departament d'Hematologia. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona.

Introducción

En los últimos 10 años se ha producido un revolucionario avance en el campo de la genética humana, permitiendo la transición del análisis clásico de enfermedades monogénicas al acercamiento a la base genética de las enfermedades complejas y comunes, como la obesidad, la diabetes, el cáncer, la hipertensión, el asma o la trombosis.

Sin embargo, y pese a los grandes esfuerzos invertidos en el estudio de la enfermedad trombotica, nuestros conocimientos sobre la base molecular de esta patología son escasos. Los avances actuales en genómica prometen un gran cambio en este campo. Sin ir más lejos, hace escasamente unos meses, se anunciaba que el proyecto Genoma Humano ha descodificado todos los genes presentes en el genoma, 2 años antes de la fecha prevista. Las implicaciones de este proyecto son enormes en todos los campos de la medicina. La hemostasia se verá sin duda alguna beneficiada de la identificación de los genes que influyen en el progreso de la enfermedad tromboembólica. La identificación y el análisis de los genes causantes de esta patología nos permitirá realizar una estratificación de los individuos con diferentes riesgos genéticos, mejorando las opciones terapéuticas y preventivas que se traducirán en una mayor calidad de vida de los pacientes.

Este artículo presenta una revisión de los métodos para el estudio de la trombofilia hereditaria desde un enfoque de enfermedad multifactorial y compleja.

Métodos de estudio de las enfermedades complejas

Uno de los mayores retos para la biología en la era posgenómica es localizar los polimorfismos moleculares responsable de la variación en rasgos complejos de importancia médica, y determinar su contribución al riesgo de padecer la enfermedad en diferentes ambientes. Para conseguir este objetivo, el estudio de las enfermedades complejas ha sufrido una evolución conceptual, que ha ido paralela a un gran desarrollo de las técnicas de genética molecular (automatización de los métodos de genotipación de marcadores genéticos y secuenciación de ADN), y especialmente en los últimos años, a los avances en estadística genética y en computación, que han de-

sarrollado métodos matemáticos cada vez más eficaces para la disección genética de rasgos cuantitativos complejos.

Sin embargo, la identificación de los genes y sus variantes alélicas (polimorfismos) que confieren mayor riesgo de padecer una enfermedad compleja no es una tarea fácil¹. Por esta razón, el diseño del estudio y la utilización de los métodos de análisis apropiados son puntos críticos. Los diseños experimentales utilizados en la identificación y localización de genes son el análisis de ligamiento genético y los estudios de asociación².

Los estudios de asociación caso-control analizan la correlación entre fenotipo y genotipo. El fenotipo es usualmente la presencia (casos) o ausencia (controles) de la enfermedad en individuos no relacionados o en familias. El genotipo viene determinado por algún tipo de polimorfismo genético. Existe asociación cuando la distribución (frecuencias alélicas) de este marcador es estadísticamente diferente en los casos y los controles. El marcador genético es un polimorfismo dentro o cerca de un gen candidato, definido como un gen específico relacionado biológicamente con el proceso de la enfermedad.

El análisis de ligamiento genético difiere de los estudios de asociación en que se basa en la transmisión de los padres a su descendencia (cosegregación) de un marcador genético y una variante genética funcional. La cosegregación de un marcador genético sólo puede detectarse observando cómo se heredan los cromosomas de una generación a otra, lo que implica necesariamente el reclutamiento de individuos emparentados en familias.

Tanto los análisis de ligamiento genético como los estudios de asociación tienen sus ventajas y sus inconvenientes. Los primeros son generalmente buenos para localizar nuevos genes, mientras que los segundos lo son para analizar genes conocidos. Por lo tanto, ambos métodos deben ser complementarios y no antagónicos. La cuestión no es tanto qué diseño utilizar, sino cuándo y cómo debe aplicarse cada método. Merece la pena que en este punto nos detengamos a profundizar en uno de los debates más controvertidos que actualmente existe en el campo de la genética de las enfermedades complejas: asociación frente a ligamiento.

Estudios de asociación

Aunque este tipo de estudios proporciona importantes evidencias indirectas sobre efectos genéticos, en rigor, una relación de asociación no implica necesariamente causalidad. Se analiza uno o varios polimorfismos conocidos en un gen candidato asumiendo que son funcionales, pero la mayor parte de la variabilidad en esos genes candidatos es desconocida y muchas veces no existe ninguna evidencia fisiológica o bioquímica de que el polimorfismo analizado sea funcional. Este diseño es totalmente inadecuado como punto de partida para investigar causas genéticas en las enfermedades complejas^{2,3}. Desde el punto de vista estadístico también presentan serios problemas³, como la alta propensión a generar errores tipo I (falsos positivos) debidos a la estratificación de la población cuando se utilizan individuos no emparentados entre ellos o al análisis simultáneo de múltiples polimorfismos sin utilizar los factores correctores necesarios. Otro punto discutible de los estudios de asociación viene dado cuando se encuentra una asociación positiva. En este caso, no puede demostrarse que el polimorfismo analizado sea realmente el que aumenta el riesgo de padecer la enfermedad, sino que el causante podría ser otro polimorfismo en desequilibrio de ligamiento con él. Por otra parte, una asociación negativa tampoco excluye que el gen estudiado no esté implicado en el riesgo de padecer la enfermedad, simplemente indica que el polimorfismo de ese gen que se ha utilizado en el análisis no está suficientemente ligado al que realmente causa el riesgo³.

Antes de la actual revolución en el análisis genómico, el estudio de las enfermedades complejas se ha basado casi exclusivamente en los estudios de asociación, existiendo una saturación de este tipo de estudios en la literatura, cuyo éxito es cuestionable. Para ilustrar este caos, una reciente revisión de la literatura encuentra 600 asociaciones positivas entre polimorfismos genéticos (pertenecientes a 268 genes) y 133 enfermedades comunes⁴. Es decepcionante que sólo 166 de estas asociaciones han sido comunicadas más de dos veces. Y sólo seis han sido consistentemente encontradas en más del 75% de estos estudios (p. ej., Alzheimer con un polimorfismo en la APOE, y trombosis venosa con el factor V Leiden).

Análisis de ligamiento genético

Los análisis de ligamiento genético permiten demostrar la cosegregación dentro de una familia de una enfermedad y las variantes genéticas responsables. Es decir, establecen relaciones inequívocas de causa-efecto. Existen diferentes diseños para este tipo de análisis: estudio de gemelos, pares de hermanos, familias nucleares o familias extensas. Es importante tener en cuenta que cualquiera de estos diseños experimentales también permite realizar análisis de asociación. Sin embargo, los estudios fa-

miliares, y a diferencia de los estudios de asociación, son los únicos que permiten detectar genes desconocidos causantes de enfermedad.

La base de estos métodos descansa en la genética de rasgos cuantitativos analizados en familias. Los efectos genéticos se cuantifican en términos de *heredabilidad* (h^2) que es la proporción de la variación en un fenotipo atribuible exclusivamente al efecto de los genes. La tabla 1 muestra varios fenotipos altamente heredables implicados en enfermedad cardiovascular. La estimación de la h^2 es un paso previo indispensable antes de intentar la localización de los genes, puesto que si el fenotipo no tiene heredabilidad o bien su heredabilidad es muy pequeña (p. ej., < 10%), no tiene sentido práctico la búsqueda de genes.

La herramienta matemática básica para abordar el estudio de las enfermedades complejas y sus fenotipos intermediarios es el análisis de la variancia, que permite separar el efecto debido a los factores genéticos del efecto causado por los factores ambien-

Tabla 1. Componentes de la variancia (heredabilidad y efecto domiciliario) con su error estándar (EE), en orden decreciente de heredabilidades

Fenotipo	Heredabilidad
TTPA	0,830 ^a
RPCA	0,713 ^a
Factor XII	0,673 ^a
Factor VII	0,523 ^a
HRG	0,522 ^a
TFPI	0,516 ^a
T.º protrombina	0,504 ^a
Proteína C	0,501 ^a
Factor II	0,492 ^a
Antitrombina	0,486 ^a
Proteína S libre	0,460 ^a
Proteína S funcional	0,453 ^a
Factor XI	0,452 ^a
Factor V	0,442 ^a
Cof, II Heparina	0,439 ^a
Factor X	0,434 ^a
Factor VIII	0,400 ^a
Factor IX	0,387 ^a
Fibrinógeno	0,336 ^a
α_2 -antiplasmina	0,320 ^a
Factor von Willebrand	0,318 ^a
PAI-1	0,298 ^a
tPA	0,268 ^a
Homocisteína	0,244 ^a
Plasminógeno	0,236 ^b
Proteína S total	0,223 ^b
Factor tisular	0,167 ^b
Dímero D	0,109 ^c

^a $p < 0,0001$; ^b $p < 0,01$; ^c $p < 0,10$.

TTPA: tiempo de tromboplastina parcial activado; RPCA: resistencia a la proteína C activada; HRG: glucoproteína rica en histidina; TFPI: inhibidor de la vía del factor tisular; PAI-1: inhibidor del activador del plasminógeno tipo 1; t-PA: activador tisular del plasminógeno.

tales que influyen en un fenotipo cuantitativo y en la enfermedad compleja bajo estudio.

Una vez demostrado que un fenotipo (p. ej., la enfermedad) es heredable, el siguiente paso es localizar las regiones cromosómicas (*locus*) que contiene genes que influyen la variabilidad de ese fenotipo, cada uno de estos *locus* se conoce como QTL (*quantitative trait locus*).

La localización de los QTL se consigue con el análisis de ligamiento genético. Existen diferentes acercamientos estadísticos para realizar este tipo de análisis, pero uno de los más robustos y poderosos, está basado en los componentes de la variancia (*variance-components linkage analyses*) en familias extensas⁵. La idea es que parientes que se asemejen más para un determinado fenotipo (p. ej., niveles de fibrinógeno) deben compartir más alelos en los marcadores alrededor del gen que está influyendo ese fenotipo, mientras que otros parientes que sean más dispares para ese fenotipo bajo estudio no serán portadores de alelos idénticos.

DetECCIÓN, LOCALIZACIÓN E IDENTIFICACIÓN DE QTL IMPLICADOS EN ENFERMEDADES COMPLEJAS

En base a lo anteriormente expuesto, en la era posgenómica la estrategia para entender la arquitectura genética de las enfermedades complejas sigue una rutina específica. Primero, la localización de las regiones cromosómicas implicadas en la variabilidad del fenotipo bajo estudio a través de un análisis global del genoma. Inicialmente se usan marcadores separados 10 cM (unidades de recombinación genética) uno de otro, que genera una región candidata de entre 20 a 30 cM alrededor de la señal de ligamiento genético. En término medio a lo largo del genoma 1 cM corresponde con 1 Megabase (Mb), 1 millón de pares de bases de secuencia de ADN. Dada la densidad de genes funcionales por Mb, una región de 20 cM puede contener más de 100 *loci* funcionales que codifican para proteínas. El siguiente paso, es lo que se conoce con la denominación *Fine Mapping* (mapado fino), que se refiere al refinamiento o acotación de la región genómica candidata saturándola con marcadores adicionales para obtener un mapa genético con marcadores espaciados entre 1 a 3 cM.

Una vez reducida la región candidata a 1-3 cM, aún puede quedar una ardua tarea hasta identificar el gen responsable de la variabilidad del fenotipo de interés. Es en este punto donde los estudios de asociación desempeñan un papel indispensable, ya que este tipo de estudios nos permitirá identificar el gen candidato implicado en el fenotipo que estamos estudiando, y estimar el tamaño del efecto genético que este QTL causa sobre dicho rasgo.

En esta fase de identificación de genes, el proyecto Genoma Humano puede contribuir enormemente, ya que aportará un catálogo completo de los genes ubicados en la región cromosómica de interés. Con

esta información, la localización de estos genes queda reducida a la sistemática evaluación de genes candidatos.

Sin embargo, incluso una vez identificado el gen responsable de la señal de ligamiento genético observada (QTL), aun queda la identificación del QTN (*quantitative trait nucleotide*), o sea, las variantes alélicas de ese gen (polimorfismos) que influyen los fenotipos analizados y que pueden contribuir al riesgo de padecer la enfermedad. Para ello el gen candidato debe ser secuenciado en su totalidad, incluyendo la zona promotora, exones, intrones y región 3'-no traducible, debido a que existen evidencias que variaciones en regiones no codificantes puedan influir en la regulación de la transcripción del gen o en otras funciones. Esta estrategia supone un cambio sustancial de orientación en el campo de la genética, donde la búsqueda de variantes alélicas se restringe solamente a zonas codificantes y al promotor.

Cuando todas las variantes alélicas de un gen hayan sido identificadas, el siguiente gran reto de la biología será saber las que son funcionales (genómica funcional). Actualmente, se están desarrollando avanzados métodos de estadística genética, que permitirán determinar qué polimorfismos de los identificados son funcionales (responsables de la variabilidad de los niveles de esta proteína en plasma). Estos análisis serán imprescindibles antes de embarcarse en los complejos, costosos y largos ensayos funcionales.

TROMBOFILIA HEREDITARIA COMO ENFERMEDAD COMPLEJA

La enfermedad tromboembólica es un buen ejemplo de enfermedad multifactorial. Sus factores de riesgo están controlados por interacciones complejas entre numerosos sistemas metabólicos y fisiológicos, así como factores demográficos y el estilo de vida. El elevado número de sistemas implicados en esta patología hace que variaciones en un gran número de genes pueden potencialmente influir la variación interindividual en el riesgo a padecer la enfermedad.

Antes de la actual revolución en el análisis genómico, el estudio de la trombofilia se ha basado en la asociación de trombosis con fenotipos funcionales. Principalmente deficiencias hereditarias, seleccionadas en base a su efecto en la formación o degradación de la fibrina en el contexto del balance hemostático. Este diseño ha sido útil para identificar y analizar los genes responsables de las deficiencias de antitrombina, proteína C o proteína S. Sin embargo, fue más difícil identificar el factor genético responsable del fenotipo resistencia a la proteína C activada (RPCA) o la mutación 20210G/A en el gen de protrombina⁶.

La metodología mayoritariamente empleada para abordar el estudio de las bases genéticas de la enfermedad tromboembólica se basa en estudios de asociación caso/control.

Ya hemos analizado con detalle este tipo de análisis, cuyo diseño es totalmente inadecuado para investigar causas genéticas en las enfermedades complejas. El estudio de la enfermedad cardiovascular, tanto en su vertiente venosa como arterial, no se ha escapado a esta perversión metodológica ni al consiguiente caos de resultados⁷. La tabla 2 muestra algunos de los polimorfismos que han sido asociados con enfermedad cardiovascular.

Exceptuando los estudios en familias portadoras de una deficiencia en alguno de los componentes de la coagulación, los estudios familiares en trombofilia son muy escasos, pero la situación esta cambiando rápidamente desde que en los últimos años el estudio de la base genética que subyace a la trombosis ha ido incorporando las últimas metodologías y diseños aplicados al estudio de las enfermedades complejas, basado en el reclutamiento de gemelos, pares de hermanos, familias nucleares y familias extensas⁸. Estos estudios demuestran que existe una muy considerable base genética para la mayor parte los fenotipos de la hemostasia. En la tabla 1 se presentan las heredabilidades (h^2) de algunos de estos fenotipos. También se

ha determinado que el 61% ($h^2 = 0,61 \pm 0,16$) de las causas de un episodio trombótico se debe a la estructura genética del paciente⁹.

Sin embargo, la mayoría de los estudios de ligamiento genético actualmente en curso en el campo de la trombosis y la hemostasia provienen del proyecto GAIT (Genetic Analysis of Idiopathic Thrombophilia), el cual ha aportado el primer análisis global de genoma (*whole genome-scan*) al estudio de las bases genéticas de la trombofilia¹⁰. La tabla 3 muestra los QTL localizados en los diversos estudios de ligamiento genético.

Como ejemplo del poder de estas nuevas metodologías al análisis de las enfermedades complejas en general, y a la trombofilia en particular, basta reseñar dos de los resultados más destacados del proyecto GAIT.

El polimorfismo 46C->T en el gen del F12 como nuevo factor de riesgo tromboembólico

De todos los fenotipos analizados en el proyecto GAIT, los niveles de factor XII (FXII) en plasma mostraron una de las heredabilidades más altas (67%) y

Tabla 2. Polimorfismos en los genes de la hemostasia asociados con enfermedad cardiovascular

Polimorfismo	Fenotipo	Relación fenotipo/enfermedad	Asociación genotipo/enfermedad
<i>Trombosis venosa</i>			
Arg506Gln	RPCA	Claramente establecido	Claramente establecido
Prothrombin G20210A	Niveles alterados	Claramente establecido	Claramente establecido
Factor V HR2 haplotype	RPCA	Dudoso	Inconsistente
Factor XIII Val34Leu	Incremento de la activación	Sugestivo	Protector contra trombosis
23-bp repeat EPCR	Expresión superficie celular	Desconocido	Riesgo moderado/débil
<i>Trombosis arterial</i>			
-455G/A fibrinógeno β	Niveles alterados	¿Establecido, pero casual?	Inconsistente
BclI fibrinógeno β	Niveles alterados	¿Establecido, pero casual?	Inconsistente
Thr313Ala fibrinógeno α	¿Alteración estructura coágulo?	Desconocido	Inconsistente
Arg353Gln factor VII	Niveles alterados	Inconsistente	Inconsistente
HVR4 factor VII	Niveles alterados	Inconsistente	Desconocido
-402G/A factor VII	Niveles alterados	Inconsistente	Desconocido
-401G/T factor VII	Niveles alterados	Inconsistente	Desconocido
-323 0/10 factor VII	Niveles alterados	Inconsistente	Desconocido
Val34Leu factor XIII	Incremento de la activación	Desconocido	Protector en infarto de miocardio
Arg506Gln factor V	RPCA	Inconsistente	Possible en combinación con otros factores
G20210A protrombina	Niveles alterados	Desconocido	Possible en combinación con otros factores
23-bp repeat EPCR	Alteración de la expresión	Desconocido	Possible pero débil
Ala455Thr trombomodulina	Desconocido	Sugestivo	Inconsistente
Ala25Thr trombomodulina	Desconocido	Sugestivo	Possible en infarto de miocardio
Alu insertion/deletion tPA	Improbable	Paradójico	Inconsistente
-675 4G/5G PAI-1	Inconsistente	Sugestivo	Inconsistente
(CA) _n PAI-1	¿Niveles alterados?	Sugestivo	Desconocido
HindIII PAI-1	¿Niveles alterados?	Sugestivo	Desconocido
Pro33LeuGpIIIa	Aumento activación	Desconocido	Inconsistente
VNTR Gp Ia	Desconocido	Desconocido	Resultados preliminares positivos
Thr145Met Gp Ib; Ia	Desconocido	Desconocido	Inconsistente
C807T Gp Ia/IIa, a2	Alteración unión al colágeno	Desconocido	Inconsistente

Los datos de cada polimorfismo se resumen en base a la naturaleza de su fenotipo, lo que se conoce de la alteración que este polimorfismo cause en el fenotipo (no necesariamente genéticamente determinado) y la enfermedad, y la asociación directa del genotipo con la enfermedad. RPCA: resistencia a la proteína C activada; tPA: activador tisular del plasminógeno; PAI-1: inhibidor del activador del plasminógeno tipo 1.

Tabla 3. *Quantitative trait locus* identificados que influyen en algún fenotipo de la hemostasia y/o en riesgo de sufrir enfermedad tromboembólica

Rasgo	Lod score	Localización	Gen	Referencia
FXII/trombosis	11,73	5q35	F12	10
FII/trombosis	4,70	11p11	F2	15
RPCA/FVIII/trombosis	4,50	18p11	¿?	16
HRGP	4,17	3q27	HRG	17
Proteína S libre	4,07	1q32	CABP	18
P-selectina	3,81	15q26	¿?	19
FXII	3,53	10p13	¿?	10
FWW	3,46	9p34	ABO	20
RPCA	3,05	1q24	F5	16

RPCA: resistencia a la proteína C activada; HRGP: glucoproteína rica en histamina.

una correlación genética significativamente positiva ($\rho_G = 0,351$; $p < 0,05$) con la enfermedad tromboembólica¹¹, indicando la gran importancia de los factores genéticos en la determinación de la variabilidad de esta proteína en plasma, y mucho más relevante, algunos de estos factores genéticos determinarían al mismo tiempo la variabilidad de los niveles de FXII y el riesgo trombótico¹⁰. Los resultados obtenidos en el análisis de ligamiento genético han permitido demostrar que el gen estructural del F12 está implicado en la variabilidad plasmática de los niveles de FXII (Lod score de 4,76; $p = 1,5 \times 10^{-6}$) y en la susceptibilidad a la trombosis¹⁰. Además, un marcador genético localizado dentro del gen del F12 (46C->T) mostró un Lod score de 10,21 ($p = 3,6 \times 10^{-12}$), demostrando de forma inequívoca que este gen es el responsable de la señal observada, y que una o más variantes alélicas (polimorfismos) determinarían al mismo tiempo la variabilidad de los niveles de FXII y el riesgo trombótico¹⁰.

Para profundizar en la implicación de este polimorfismo en el riesgo tromboembólico, el siguiente paso ha sido analizar su prevalencia y riesgo relativo en la población española en un estudio caso-control en individuos no emparentados (250 pacientes con trombosis venosa y 250 controles sanos). El genotipo TT presentó un aumento significativo del riesgo de padecer un evento tromboembólico (odds ratio, 4,3; 95% CI 1,4-13,2)¹². Estos resultados representan una clara evidencia de que el polimorfismo 46C->T es un nuevo factor genético de riesgo trombótico.

Arquitectura alélica del gen del F7

Otro de los fenotipos analizados en el proyecto GAIT, los niveles de factor VII (FVII) en plasma, mostraron una alta heredabilidad (52%) y una correlación genética positiva con la enfermedad tromboembólica¹¹. El análisis de ligamiento genético se identificó el gen estructural del F7 (Lod score de 3,21; $p = 5 \times 10^{-5}$) como responsable de la variación de los niveles plasmáticos de FVII.

En el caso particular del gen del F7, en la última década se han identificado varios polimorfismos que han sido asociados a la variabilidad de los niveles de esta proteína¹³. Como ya hemos explicado anteriormente, el principal problema de estos estudios de asociación (caso-control con individuos no relacionados) es la imposibilidad de determinar inequívocamente si el efecto observado es debido al polimorfismo bajo estudio o a otro polimorfismo en desequilibrio de ligamiento con él. El diseño de nuestro estudio (familias grandes) y la metodología empleada (análisis combinado de ligamiento/asociación), elimina los problemas de los estudios de asociación, y permite identificar qué polimorfismos son realmente los funcionales.

La estrategia para explorar este gen ha partido de la selección de 40 individuos de la muestra GAIT no emparentados entre ellos (22 con niveles altos y 18 con niveles bajos de FVII), y ha seguido con la secuenciación de todo el gen candidato y la genotipación de todas las variantes alélicas identificadas en el resto de los individuos del proyecto GAIT. Se han identificado 49 variantes alélicas, de las cuales 5 presentan una probabilidad superior al 99,5% de ser funcionales, usando el método *Bayesian Quantitative Trait Nucleotide*¹⁴. Los resultados preliminares de este análisis se presentan en este Congreso.

Estos dos ejemplos ilustran el poder de los métodos empleados en la disección de la arquitectura alélica de un gen implicado en una enfermedad compleja. Sin embargo, vale la pena destacar que la mayoría de los QTL localizados en el proyecto GAIT no corresponden al gen estructural de rasgo estudiado, sino a otros *loci* distribuidos por todo el genoma. Estos resultados avalan la estrategia de análisis global del genoma como la más eficiente en la búsqueda de genes implicados en la trombofilia hereditaria.

Conclusiones

Uno de los mayores retos para la biología en la era posgenómica es localizar los polimorfismos moleculares responsable de la variación en rasgos complejos de importancia médica. Para conseguir este objetivo, el estudio de las enfermedades complejas ha sufrido una evolución conceptual, que ha ido paralela a un gran desarrollo de las técnicas de genética molecular, y especialmente en los últimos años, a los avances en estadística genética y en computación, que han desarrollado métodos matemáticos cada vez más eficaces para la disección genética de rasgos cuantitativos complejos. Otro hito sin precedentes en la historia de la ciencia ha sido la culminación del proyecto Genoma Humano, que conlleva enormes implicaciones en todos los campos de la medicina, especialmente en el análisis de las enfermedades de base compleja.

A través de esta revisión ha quedado bien establecido que la trombofilia es una enfermedad multifactorial compleja, donde múltiples interacciones

entre factores genéticos y ambientales contribuyen al desarrollo de la enfermedad. Sin embargo, pese a los grandes esfuerzos invertidos en la última década al estudio de la enfermedad trombotica, nuestros conocimientos sobre la base molecular de esta enfermedad son escasos, y sólo conocemos seis o siete factores genéticos que incrementan el riesgo de padecer trombosis. El gran reto actual es generar una lista de todos los factores genéticos que contribuyen a desarrollar eventos tromboticos. Idealmente, esta lista ayudará a incrementar el conocimiento de los mecanismos de formación de trombos en una variedad diferente de ambientes y a diseñar estrategias de tratamiento y prevención a medida del perfil genético del individuo.

Actualmente disponemos de las herramientas necesarias y estamos en condiciones de abordar con éxito el reto que supone el estudio de la base genética que subyace a los rasgos complejos, como son la enfermedad tromboembólica y los fenotipos intermediarios que influyen en el riesgo a padecer esta enfermedad. Los resultados presentados en este trabajo nos hacen ser optimistas sobre los futuros avances en este campo. La investigación básica es imprescindible para el desarrollo de métodos diagnósticos, profilácticos y terapéuticos más eficaces. Además, este conocimiento conlleva ventajas asistenciales muy claras: mejorar la estrategia preventiva y terapéutica en los pacientes de cara a situaciones de riesgo y episodios tromboticos futuros, e identificación de familiares afectos, la mayoría de ellos asintomáticos, que de otra forma no se beneficiarían de esta prevención.

Glosario

Alelo: cada una de las distintas variantes que puede tener un gen. Cada individuo hereda dos alelos de cada gen, uno de su padre y otro de su madre.

Análisis de ligamiento genético: cosegregación de un marcador genético (un polimorfismo) con el fenotipo patológico en múltiples miembros afectos. Si la cosegregación de este marcador con la enfermedad se observa en muchas familias indica que el marcador está en la proximidad del gen que causa la enfermedad, y se dice que están "ligados".

Asociación: la presencia de un determinado alelo de un polimorfismo en un grupo de pacientes con más frecuencia que en un grupo de controles.

Enfermedad compleja: es aquella enfermedad causada por el efecto de varios genes y de la interacción entre ellos y con el ambiente. A diferencia de las enfermedades monogénicas mendelianas, el tener un gen defectuoso no causa necesariamente la enfermedad, sino que solamente modifica el riesgo de padecerla.

Epidemiología genética: los avances en genética molecular y en computación de los últimos 30 años han permitido el desarrollo de una nueva disciplina: la epidemiología genética. A caballo entre la genética,

la estadística y la computación, su objetivo principal es la localización de genes relacionados con las enfermedades humanas.

Fenotipo: carácter observable o cuantificable de un organismo (p. ej., niveles de una proteína, color del pelo o presencia/ausencia de una enfermedad). En sentido amplio, es la manifestación externa del genotipo, es decir, la suma de los caracteres observables en un individuo.

Gen candidato: gen específico relacionado biológica o fisiológicamente con el fenotipo bajo estudio o con el proceso de la enfermedad.

Heredabilidad: definimos la heredabilidad de un fenotipo cuantitativo como la proporción de su variancia que es debida al efecto de los genes. El objeto de calcular la heredabilidad de un fenotipo es hacerse una idea de la importancia que tienen los genes en su variabilidad. Cuanto mayor es la heredabilidad de un fenotipo, mayor es la probabilidad de encontrar los genes responsables de su variabilidad. Este concepto es clave en el desarrollo de los componentes principales propuesto en este trabajo.

Locus genético: un *locus* es una zona del genoma. Puede contener muchos genes.

Polimorfismo: variación en la secuencia del ADN que se está presente en más del 1% de la población. La mayoría de polimorfismos contribuyen a la diversidad genética de la especie humana, pero un número reducido contribuyen a la susceptibilidad a padecer enfermedades complejas.

QTL (*quantitative trait locus*): *locus* (región cromosómica, podría ser un gen candidato, que determina la variabilidad de un rasgo cuantitativo.

QTN (*quantitative trait nucleotide*): nucleótido (generalmente un SNP) que determina la variabilidad de un rasgo cuantitativo.

SNP (*single nucleotide polymorphism*): es un polimorfismo que implica el cambio de sólo un nucleótido (base) de la secuencia del ADN. Se ha estimado que el genoma humano contiene 10 millones de SNP.

Bibliografía

1. Altmüller J, Palmer LJ, Fischer G, Scherb H, Wjst M. Genomewide scans of complex human diseases: True linkage is hard to find. *Am J Hum Genet* 2001;69:936-50.
2. Almasy L, MacCluer JW. Association studies of vascular phenotypes. How and why? *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002;22:1055-7.
3. Gambaro G, Anglani F, D'Angelo A. Association studies of genetic polymorphisms and complex disease. *Lancet* 2000;355:308-11.
4. Hirschhorn JN, Lohmueller K, Byrne E, Hirschhorn K. A comprehensive review of genetic association studies. *Genet Med* 2002;4:45-61.
5. Almasy L, Blangero J. Multipoint quantitative trait linkage analysis in general pedigrees. *Am J Hum Genet* 1998;62:1198-211.
6. Bertina RM. Genetic approach to thrombophilia. *Thromb Haemost* 2001;86:92-103.
7. Lane DA, Grant PJ. Role of hemostatic gene polymorphisms in venous and arterial disease. *Blood* 2000;95:1517-32.
8. Blangero J, Williams JT, Almasy L. Novel family-based approaches to genetic risk in thrombosis. *J Thromb Haemost* 2003 (en prensa).
9. Souto JC, Almasy L, Borrell M, Blanco-Vaca F, Mateo J, Soria JM, et al. Genetic susceptibility to thrombosis and its relationship to physiological risk factors: The GAIT Study. *Am J Hum Genet* 2000;67:1452-59.

10. Soria JM, Almasy L, Souto JC, Bacq D, Buil A, Faure A, et al. A quantitative trait locus in human factor XII gene jointly influence plasma factor XII levels and susceptibility to thrombotic disease. *Am J Hum Genet* 2002;70:567-74.
11. Souto JC, Almasy L, Borrell M, Gari M, Martínez E, Mateo J, et al. Genetic determinants of hemostasis phenotypes in Spanish families. *Circulation* 2000;101:1546-51.
12. Tirado I, Soria JM, Mateo J, Oliver A, Souto JC, Santamaria A, et al. Association after linkage analysis indicates that the 46C->T polymorphism in the *F12* gene is a new genetic risk factor for venous thrombosis. 2003 enviado.
13. Iacoviello L, Di Castelnuovo A, De Knijff P, D'Orazio A, Amore C, Arboretti R, et al. Polymorphisms in the coagulation Factor VII gene and the risk of Myocardial infarction. *N Engl J Med* 1998;338:79-85.
14. Soria JM, Almasy L, Souto JC, Sabater-Leal M, Fontcuberta J, Blangero J. Complete dissection of a human quantitative trait locus: Allelic architecture of F7 and factor VII levels. 2003 enviado.
15. Soria JM, Almasy L, Souto JC, Coll I, Borell M, Mateo J, et al. Linkage Analysis demonstrates that the prothrombin G20210A mutation jointly influence plasma prothrombin levels and risk of thrombosis. *Blood* 2000;95:2780-5.
16. Soria JM, Almasy L, Souto JC, Buil A, Martínez-Sánchez E, Mateo J, et al. A new locus on chromosome 18 that influences normal variation in activated protein C resistance phenotype and factor VIII activity and its relation to thrombosis susceptibility. *Blood* 2003;101:163-7.
17. Hennis BC, Van Boheemen PA, Koeleman BP, Boomsma DI, Engesser L, Van Wees AG, et al. A specific allele of the histidine-rich glycoprotein (HRG) locus is linked with elevated plasma levels of HRG in a Dutch family with thrombosis. *Br J Haematol* 1995;89:845-52.
18. Almasy L, Soria JM, Souto JC, Coll I, Bacq D, Faure A, et al. A genome scan reveals a major quantitative trait locus influencing free plasma Protein S levels on human chromosome 1q. *Arterios Thromb Vasc Biol* 2003;23:508-11.
19. Hixson JE, Blangero J. Genomic searches for genes that influence atherosclerosis and its risk factors. *Ann N Y Acad Sci* 2000;902:1-7.
20. Souto JC, Almasy L, Soria JM, Buil A, Stone W, Lathrop M, et al. Genome-wide linkage analysis of von Willebrand factor plasma levels: Results from the GAIT Project. *Thromb Haemost* 2003;89:468-74.

TROMBOSIS EN LOCALIZACIONES POCO HABITUALES

S.S. MESCHENGIESER

Departamento de Hemostasia y Trombosis. Instituto de Investigaciones Hematológicas.

Academia Nacional de Medicina. Buenos Aires. Argentina.

Introducción

Las trombosis venosas en localizaciones poco habituales (TVPH) comprenden todas aquellas trombosis en sitios diferentes de las venas de miembros inferiores. Se incluyen las trombosis venosas cerebrales, de miembros superiores, vena porta, venas suprahepáticas (síndrome de Budd-Chiari), mesentéricas, esplénica y las trombosis venosas de retina. Pueden incluirse también algunas trombosis venosas superficiales espontáneas en sitios inusuales como venas yugulares y la embolia de pulmón aislada sin fuente embolígena detectada.

Las trombosis en sitios inusuales tienen en común la presencia de factores de riesgo circunstanciales que difieren según el territorio afectado. En las trombosis mesentéricas, por ejemplo, un proceso inflamatorio abdominal, un estado postoperatorio o la presencia de una neoplasia abdominal pueden actuar como factor desencadenante. En las trombosis venosas de miembros superiores, una actividad física o un gran esfuerzo pueden favorecer la aparición de la trombosis. Dada la alta frecuencia de factores predisponentes locales el estudio de la trombofilia en estos pacientes no era considerado prioritario, pero en los últimos años, con el concepto de que la trombosis es una patología multifactorial, se han comunicado distintos trabajos sobre la prevalencia de anomalías trombofílicas en este grupo. Dentro de los factores predisponentes comunes a todas las TVPH se encuentran enfermedades hematológicas como policitemia vera, trombocitemia esencial y hemoglobinuria paroxística nocturna, los anticonceptivos orales y las neoplasias.

Los factores protrombóticos heredados y adquiridos presentan distinta prevalencia según el territorio involucrado. Deficiencias muy infrecuentes como la de antitrombina, proteínas C y S rara vez se asocian con TVPH. La trombofilia más comúnmente asociada en todos los grupos de trombosis es el síndrome antifosfolípido.

Trombosis de vena central de retina

Es una patología relativamente frecuente que afecta sobre todo a pacientes mayores pero que también puede presentarse en pacientes jóvenes. Entre 10 y 15 % de los pacientes tiene menos de 40 años. La

trombosis puede afectar la vena central o alguna de sus ramas y se reconocen dos tipos: no isquémico e isquémico¹. La probabilidad de que un paciente con trombosis de vena central de retina (TVCR) presente otro episodio vascular en el otro ojo es de aproximadamente 1 %/año según el *Central Vein Occlusion Study Group*². Hay factores predisponentes locales como el glaucoma de ángulo abierto, que produciría compresión externa de la vena central al pasar a través de la lámina cribosa y esta patología se encuentra en el 4 a 43 % de los pacientes con TVCR según distintos reportes. Dentro de los factores predisponentes sistémicos la hipertensión, la diabetes y la aterosclerosis serían los más frecuentes. La hipertensión y la diabetes parecen ser más frecuentes en la forma isquémica que en la no isquémica. Los aumentos del hematocrito y de la viscosidad sanguínea también han sido involucrados en esta patología. El rol de la hipercoagulabilidad ha sido cuestionado y existen comunicaciones diversas, desde aquellos que postulan que no se justifica estudiar estos pacientes para factores trombofílicos hereditarios³, hasta otros trabajos que muestran mayor prevalencia del factor V Leiden y aumento del PAI-1⁴. No se han comunicado deficiencias de antitrombina, proteínas C o S en esta patología, por lo que no se justificaría su búsqueda. La prevalencia de una resistencia a la proteína C activada (RPCA) anormal varió entre 12 y 26 % aunque otros grupos no confirmaron estos datos⁵. En una evaluación de 100 pacientes⁴ con TVCR el factor V Leiden resultó factor de riesgo en el análisis univariado pero no fue así en el multivariado. En este trabajo sólo la hiperhomocisteinemia y el PAI-1 elevado fueron identificados como factores de riesgo independientes, además de la hipertensión y la hipercolesterolemia.

En nuestra experiencia del Departamento de Hemostasia y Trombosis del Instituto de Investigaciones Hematológicas, Academia Nacional de Medicina de Buenos Aires⁶ sobre 56 pacientes evaluados se detectó una anomalía trombofílica en el 62,5 %. Lo más frecuente fue el anticoagulante lúpico y/o anticuerpos anticardiolipinas positivas en el 42,9 % de los casos, seguido por la hiperhomocisteinemia en el 22,9 %. En el 14,3 % se encontró una RPCA anormal. Los anticuerpos antifosfolípidos fueron más fre-

cuentas en los pacientes menores de 40 años, en cambio la RPCA se detectó sólo en mayores de 40 años.

Aun luego de identificar una causa predisponente sistémica, se justificaría investigar en estos pacientes los anticuerpos antifosfolípidos, la homocisteína y la RPCA.

Trombosis venosa cerebral

Es una entidad infrecuente cuyo diagnóstico ha ido en aumento en los últimos años, probablemente por la mayor disponibilidad de mejores técnicas de diagnóstico no invasivo.

Se presenta sobre todo entre la tercera y cuarta década de la vida y es algo más frecuente en mujeres. En la mayoría de los casos se identifica una causa predisponente. Las causas infecciosas han disminuido y se asocian a aproximadamente al 8% de los casos. Dentro de las causas no infecciosas se describen traumatismos craneanos, neurocirugía, enfermedades inflamatorias, de tejido conjuntivo, neoplasias, deshidratación, síndromes mieloproliferativos entre otras. En Oriente Medio la enfermedad de Behçet es una causa frecuente de trombosis venosa cerebral (TVC). En mujeres jóvenes la TVC aparece sobre todo en el puerperio y asociado con anticonceptivos orales. La frecuencia de un estado hipercoagulable asociado a esta enfermedad es variable. Martinelli et al⁷ comunican un 35% de anomalías trombofílicas siendo la más frecuente la mutación del gen de la protrombina (20%) seguida por el factor V Leiden (15%). Llamativamente, en un trabajo reciente la trombofilia detectada con mayor frecuencia ha sido la elevación del factor VIII⁸ que es considerado un factor de riesgo para trombosis venosa profunda.

En nuestro Servicio hemos evaluado los factores trombofílicos en 26 pacientes con TVC. La mayoría eran mujeres (17/26) y el puerperio fue el desencadenante en 9 casos. La trombofilia detectada con mayor frecuencia fue adquirida (inhibidor lúpico y/o anticardiolipinas) seguida por la hiperhomocisteinemia y trastornos de la fibrinólisis con PAI-1 aumentado. No encontramos casos de factor V Leiden o protrombina G20210A, en contraste con el trabajo de Martinelli et al⁷ pero podría resultar del pequeño número de pacientes evaluados.

Trombosis venosa de miembros superiores

Es una patología que ha incrementado su frecuencia en los últimos años, sobre todo debido al uso de catéteres venosos centrales. Las trombosis no relacionadas con catéteres siguen siendo raras pero, a diferencia de lo que sucede con las de retina o cerebrales, éstas pueden producir embolia de pulmón en hasta un tercio de los pacientes. Se consideran dos grupos de pacientes dentro de las trombosis primarias, las relacionadas con el esfuerzo o síndrome de Paget-Schroetter y las espontáneas. En las trombosis

secundarias a un esfuerzo extremo se deben investigar anomalías asociadas al síndrome del opérculo torácico como costilla cervical, bandas fasciomusculares o primera costilla o clavícula anormales ya que serían un factor de recurrencia de la trombosis y requieren una solución quirúrgica para evitar la recidiva. En las trombosis espontáneas puede existir una neoplasia subyacente en aproximadamente 25% de los casos. El cáncer de pulmón y los linfomas serían los más frecuentes, diagnosticados en su mayoría en los primeros días posteriores al diagnóstico de la trombosis. Los hallazgos de estados trombofílicos han sido variables. Martinelli et al⁹ comunicaron un 8% de anomalías trombofílicas, Leebeck et al¹⁰ un 32% y Héron et al¹¹ un 61%. Joffe y Goldhaber¹² recomiendan investigar sólo el factor V Leiden, la mutación de la protrombina, la homocisteína y los anticuerpos antifosfolípidos. Vayá et al¹³ en un estudio reciente sugieren buscar solamente la mutación de la protrombina, ya que esta anomalía protrombótica fue detectada en el 12,5% de los pacientes con trombosis primaria. La asociación con anticonceptivos orales fue también muy marcada en el grupo con trombosis primaria. En el 52% de las trombosis primarias los anticonceptivos orales fueron el factor desencadenante comparado con una frecuencia del 16% de ingesta de anticonceptivos en el grupo control. En nuestra institución evaluamos 31 pacientes con trombosis venosa de miembros superiores derivados para estudio de trombofilia. Casi la mitad de los pacientes (15/31) tuvieron un esfuerzo previo a la trombosis como factor desencadenante. La edad media del grupo con trombosis relacionada con el esfuerzo fue menor (30,1 años) que la del grupo con trombosis espontánea (40,5 años) y la distribución de sexos también fue diferente, con predominio de hombres en las trombosis esfuerzo-dependientes (10/15) comparado con el grupo de aparición espontánea que mostró mayor número de mujeres (12/16). Se detectó una anomalía anatómica predisponente en 7/31 pacientes (22,5%). De los 4 pacientes que presentaron recurrencia, 2 tenían una anomalía anatómica. De los 7 pacientes con causa anatómica desencadenante sólo uno tuvo un trastorno trombofílico identificable. En cambio en aquellos sin anomalía anatómica, se encontró trombofilia en 18/24 (75%). Se identificó al menos un defecto trombofílico en 8/15 (53%) con trombosis relacionada con el esfuerzo y en 11/16 (68%) con trombosis espontánea. Dentro de las trombofilias el hallazgo más frecuente fue el anticoagulante lúpico seguido por la hiperhomocisteinemia y el factor V Leiden. No se encontró deficiencia de proteína C o antitrombina. Un paciente con trombosis espontánea era heterocigota tanto para el factor V Leiden como para el gen de la protrombina G20210A. Sólo 3 casos tuvieron un desencadenante hormonal, en dos anticonceptivos orales y terapia de reemplazo hormonal en el caso restante. En nuestra experiencia

la búsqueda de la trombofilia está justificada no sólo en las trombosis espontáneas sino también en las secundarias a un esfuerzo. Probablemente no sea necesario incluir en el estudio a las trombofilias menos frecuentes como las deficiencias de antitrombina, proteínas C y S. Las trombosis relacionadas con el esfuerzo se presentan a edad más temprana y sobre todo en varones. La distinta frecuencia de las trombofilias descritas debe obedecer a la composición étnica diferente de los pacientes incluidos.

Otras localizaciones

Las trombosis de venas abdominales suelen asociarse a síndromes mieloproliferativos y cirrosis hepática. En las trombosis mesentéricas se reconocen como factores predisponentes frecuentes los anticonceptivos orales, las neoplasias, la peritonitis y sepsis abdominal, la pancreatitis, la cirugía abdominal y los síndromes mieloproliferativos como policitemia vera y trombocitemia esencial¹⁴. En pacientes con trombosis de la vena porta se ha comunicado un 33,3% de trastornos trombofílicos³.

En conclusión, podríamos decir que independientemente de la presencia de factores circunstanciales locales, los pacientes con TVPH deben ser investigados para la trombofilia hereditaria y adquirida, los síndromes mieloproliferativos y la hemoglobinuria paroxística nocturna.

Bibliografía

1. Prisco D, Marcucci R, Bertini L, Gori AM. Cardiovascular and thrombotic risk factors for central retinal vein occlusion. *Eur J Int Med* 2002;13:163-9.
2. The Central Vein Occlusion Study Group. Baseline and early natural history report. *Arch Ophthalmol* 1993;111:1087-95.
3. Bombeli T, Basic A, Fehr J. Prevalence of hereditary thrombophilia in patients with thrombosis in different venous systems. *Am J Hematol* 2002;70:126-32.
4. Marcucci R, Bertini L, Giusti B, Brunelli T, Fedi S, Cellai AP, et al. Thrombotic risk factors in patients with central retinal vein occlusion. *Thromb Haemost* 2001;86:772-6.
5. Adamczuk YP, Iglesias Varela ML, Martinuzzo ME, Cerrato GS, Forastiero RR. Central retinal vein occlusion and thrombophilia risk factors. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2002;13:623-6.
6. Casais P, Sánchez Luceros A, Alberto MF, Gennari L, Salviú J, et al. Retinal vein occlusion and thrombophilia: A cost effective approach. *Pathophysiol Haemost Thromb* 2002;32(Suppl 2):112.
7. Martinelli I, Sacchi E, Landi G, Taioli E, Duca F, Mannucci PM. High risk of cerebral vein thrombosis in carriers of a prothrombin-gene mutation and in users of oral contraceptives. *N Engl J Med* 1998;338:1793-7.
8. Cakmak S, Derez L, Berruyer M, Nighoghossian N, Philippeau F, Adeleine P, et al. Cerebral outcome and systematic screening of prothrombotic factors. *Neurology* 2003;60:1175-8.
9. Martinelli I, Cattaneo M, Panzeri D, Taioli E, Mannucci PM. Risk factors for deep venous thrombosis of the upper extremities. *Ann Intern Med* 1997;126:707-11.
10. Leebeck FWG, Stadhouders NAM, Van Stein D, Gómez-García EB, Kappers-Klunne MC. Hypercoagulability states in upper extremity deep venous thrombosis. *Am J Hematol* 2001;67:15-9.
11. Héron E, Lozinguez O, Alhenc-Gelas M, Emmerich J, Fiessinger JN. Hypercoagulable states in primary upper-extremity deep vein thrombosis. *Arch Intern Med* 2000;160:382-6.
12. Joffe HV, Goldhaber SJ. Upper-extremity deep thrombosis. *Circulation* 2002;106:1874-80.
13. Vayá A, Mira Y, Mateo J, Falcó C, Villa P, Estelles A, et al. Prothrombin G20210A mutation and oral contraceptive use increase upper-extremity deep vein thrombosis risk. *Thromb Haemost* 2003;89:452-7.
14. Kumar S, Sarr MG, Kamath PS. Mesenteric venous thrombosis. *N Engl J Med* 2001;345:1683-8.

TRATAMIENTO HEMOSTÁTICO NO SUSTITUTIVO

I. ZUAZU-JAUSORO¹, J. FONTCUBERTA², D. DEL POZO¹, E. PÉREZ-CEBALLOS¹ Y V. VICENTE¹

¹Unidad de Oncohematología del Hospital Universitario Morales Meseguer de Murcia. Centro Regional de Hemodonación. Murcia. ²Hospital de San Pablo, Barcelona.

Introducción

En las últimas dos décadas se ha conseguido un notable avance en la profilaxis y tratamiento de la mayor parte de las diátesis hemorrágicas congénitas. El tratamiento de estas situaciones ha estado basado en la utilización de derivados del plasma, en un principio con los crioprecipitados, más adelante con el empleo de concentrados plasmáticos de factores de la coagulación, y finalmente con el uso de concentrados específicos altamente purificados del factor deficitario responsable de la coagulopatía congénita. La década de 1990 ha incorporado nuevas herramientas terapéuticas como son los preparados de proteínas específicas de coagulación conseguidas con tecnología de recombinación genética, consiguiendo una alta eficacia hemostática y mejoría considerable de la seguridad, hecho que hace previsible un desplazamiento progresivo de los concentrados plasmáticos por los productos recombinantes en el futuro¹.

Sin embargo, el tratamiento de las diátesis hemorrágicas de carácter adquirido ha contado generalmente con escasos recursos terapéuticos, utilizando un número restringido de fármacos con supuesta actividad hemostática. Durante los últimos 20 años las alternativas farmacológicas al uso de hemoderivados en el tratamiento de las complicaciones hemorrágicas se han venido centrando en el empleo, de la 1-D-amino-8-D-arginina-vasopresina (DDAVP), de agentes antifibrinolíticos, aprotinina, estrógenos conjugados y factor VII activo recombinante (r-FVII). A continuación mostramos un resumen de la experiencia recogida con estas herramientas farmacológicas en el tratamiento y prevención de complicaciones hemorrágicas en situaciones clínicas muy dispares.

Desmopresina

Desde hace muchos años es conocido que diferentes sustancias como la insulina, adrenalina, ácido nicotínico y vasopresina ejercían una acción sobre el sistema hemostático acortando los tiempos de coagulación². Sin embargo, su aplicación terapéutica quedaba muy limitada por la cantidad y severidad de efectos adversos que ocasionaban. En la década de los años 1970, se consiguió un derivado sintéti-

co de la vasopresina, que perdía su efecto presor y mantenía su efecto antiúreico. Este fármaco que se erigió en el tratamiento de elección de la diabetes insípida, cuando se administraba de forma intravenosa a concentraciones más elevadas (0,4 µg/kg), producía un aumento importante en niveles circulantes de FVIII, factor von Willebrand (FvW) así como en proteínas del sistema fibrinolítico como el activador tisular del plasminógeno (t-PA) y el activador tipo urocinasa. Por otra parte, la infusión de DDAVP da lugar a un aumento de la adhesión de plaquetas al subendotelio. Distintos estudios farmacológicos demostraron también la utilidad hemostática al administrarlo por vía subcutánea (0,4 µg/kg) o intranasal (300 µg)^{3,4}.

Utilidad clínica

Estas propiedades biológicas del DDAVP se aplicaron de forma inmediata en la clínica, constituyendo el tratamiento de elección en la profilaxis y tratamiento de las complicaciones hemorrágicas de pacientes afectados de hemofilia A moderada o leve, por el grupo de Mannucci, de hecho este prestigioso investigador reconoce muy recientemente que ésta ha sido su principal aportación a la clínica hemostática^{5,6}. También quedó patente su indicación en buena parte de pacientes afectados de enfermedad de von Willebrand (EvW) tipo 1 y 2. Precisamente en Italia se inició precozmente, respecto a otros países, el tratamiento de hemofílicos moderados y leves con DDAVP en vez de hemoderivados, lo que justifica que el número de hemofílicos contagiados por VIH fuese significativamente menor en este país que en el resto de Europa. Debido a una respuesta individual variable en estos pacientes se recomienda una prueba previa antes de una cirugía reglada. El nuevo factor VIII liberado tiene una acción hemostática en torno a 6 h, por lo que se puede repetir la infusión del fármaco cada 12 o 24 h, teniendo en cuenta que se puede producir un efecto de taquifilaxia con disminución progresiva de la respuesta del factor VIII y FvW.

Algunos pacientes con inhibidores frente al FVIII y FvW pueden beneficiarse del tratamiento con DDAVP^{7,8}.

Por otra parte, se comprobó que el DDAVP acortaba el tiempo de hemorragia en enfermos con ciertas trombopatías adquiridas como las de almacenamiento plaquetario (SPD) y las relacionadas con la ingesta de antiagregantes plaquetarios, como la aspirina y la ticlopidina. Las observaciones sobre el tiempo de hemorragia hicieron pensar en la utilidad terapéutica del DDAVP como agente profiláctico o terapéutico en esas situaciones clínicas tan dispares. Aunque las referencias bibliográficas son abundantes, pero de relativo valor pues no hay estudios prospectivos y controlados que le otorguen la solidez necesaria para establecer una indicación clara en los cuadros mencionados. Existe clara evidencia sobre la acción hemostática del DDAVP en pacientes cirróticos y renales crónicos que deben someterse a un procedimiento diagnóstico o terapéutico cruento^{9,10}. Por el contrario, el DDAVP es ineficaz en el tratamiento y profilaxis de las complicaciones hemorrágicas de las trombopatías congénitas, tanto del síndrome de Bernard-Soulier como en la tromboastenia de Glanzmann¹¹. Muy recientemente el grupo de Fuse ha demostrado cómo el DDAVP normaliza el tiempo de hemorragia en pacientes con alteraciones a nivel del receptor del tromboxano A₂, hecho que permite evitar en algunos pacientes la transfusión de plaquetas¹².

En la década de 1980 se sugirió también la utilidad del DDAVP en reducir las pérdidas sanguíneas y requerimientos transfusionales en cirugía cardíaca¹³; sin embargo, los resultados han sido contradictorios^{14,15}. Un metaanálisis de Cattaneo que incluyó 17 estudios controlados realizados hasta esa fecha, indicaba que el DDAVP podría tener utilidad terapéutica en limitar las pérdidas sanguíneas solamente en cirugía cardíaca de alto riesgo, en la que las previsiones de requerimientos transfusionales fuesen elevadas¹⁶. Sin embargo, la incorporación de la aprotinina como nuevo agente hemostático, cerró definitivamente la cuestión al comprobar, como veremos, de que se trata de un fármaco más eficaz que el DDAVP en cirugía cardíaca^{17,18}.

El DDAVP ha sido utilizado con éxito en pacientes sometidos a cirugía correctora espinal de Harrington, aunque el grupo de Letts et al^{19,20} sugieren que no en todos los pacientes es eficaz el tratamiento.

Finalmente, indicar que el DDAVP se ha considerado como un fármaco a utilizar para obtener crioprecipitado con alto contenido de FVIII y FvW, especialmente en países poco desarrollados, en los que el crioprecipitado es la herramienta terapéutica habitual en el tratamiento de la hemofilia A y EwW. Nuestro grupo ha demostrado en esta línea la eficacia del DDAVP al ser administrado de forma subcutánea a donantes de sangre voluntarios²¹. El DDAVP utilizado durante la gestación parece ser seguro tanto para la madre como para el feto²².

El mecanismo real del DDAVP por el que ejerce su función hemostática no ha podido desvelarse²³.

Efectos secundarios

En general la administración del fármaco es bien tolerada y cuenta con escasos efectos secundarios. Con la administración intravenosa puede presentarse hipotensión arterial discreta que no conlleva problemática clínica relevante. Las reacciones de rubor facial son fugaces y bien toleradas. La hiponatremia, secundaria a la retención hídrica por la acción anti-diurética del DDAVP, no supone un problema de manejo clínico. Sin embargo, este hecho debe tenerse en cuenta en niños especialmente cuando existen factores asociados de secreción inadecuada de ADH, como es el caso de cirugía mayor, anestesia general, etc.²⁴.

Existen comunicaciones sobre episodios trombóticos tales como accidentes isquémicos a nivel cardíaco y cerebral. Aunque este hecho no es significativo, se aconseja su utilización con precaución en el caso de pacientes de edad avanzada y con factores de riesgo vascular asociados¹⁹.

Antifibrinolíticos

Desde hace bastantes años se vienen utilizando agentes antifibrinolíticos, ácido tranexámico y épsilon-aminocaproico (EACA), como fármacos con acción hemostática en situaciones clínicas variadas. Ambos fármacos son derivados sintéticos del aminoácido lisina, el 6-aminohexanoico y el 4-amino-metil-ciclohexanocarboxílico o ácido tranexámico. Su mecanismo de acción se basa en la capacidad que tienen para unirse al plasminógeno en el lugar de unión a la lisina, es decir, el espacio en que a su vez el plasminógeno se une fisiológicamente a la fibrina. Bloqueando esta unión, se frena el sistema fisiológico de la fibrinólisis. Desde el punto de vista farmacológico es conocido que el ácido tranexámico es 10 veces más potente y tiene una semivida más prolongada que el EACA. Por otra parte, ambos fármacos tienen la capacidad de difundir por espacios extravasculares, lo que potencialmente facilita su acción hemostática. La administración puede realizarse tanto por vía oral como intravenosa²⁵.

Utilidad clínica

Aunque existen pocos estudios controlados, datos recientes muestran suficientes evidencias para aceptar el efecto hemostático del ácido tranexámico en la reducción de pérdidas menstruales no relacionadas con lesiones uterinas. La dosis recomendada del ácido tranexámico en estas situaciones es de 1 g cada 6 h por vía oral durante los primeros 3 días de menstruación²⁶.

Un metaanálisis que engloba a 1.267 enfermos con hemorragia del tracto gastrointestinal alto, úlcera péptica (gastroduodenal) o erosiones gástricas, demostró que el empleo de ácido tranexámico reduce en un 20-30% las pérdidas sanguíneas, y lo que es más relevante, la mortalidad disminuye en un 30-40% en el grupo tratado con el antifibrinolítico. Estos datos, aunque sean conseguidos de estudios

distintos, utilizando diferentes dosis, etc., sugieren la utilidad hemostática de los antifibrinolíticos en las hemorragias gastrointestinales altas²⁷.

Por otra parte, desde hace años conocemos bien la efectividad hemostática de los antifibrinolíticos aplicados localmente en extracciones dentarias de pacientes bajo terapia anticoagulante oral. La exodoncia realizada por manos expertas, una buena y duradera compresión local con gasa empapada con antifibrinolíticos (30 min) y enjuagues repetidos durante 48 h con ese agente hemostático da unos resultados muy buenos, evitando la disminución o cese de terapia anticoagulante que aumentaría el riesgo de nuevos episodios tromboembólicos²⁸. De forma similar, en pacientes con coagulopatías congénitas graves las medidas anteriores más ácido tranexámico 3 g/6 h por vía oral durante 48 h, facilitan la extracción dentaria sin necesidad de utilizar derivados plasmáticos la mayor parte de las ocasiones¹⁹. Con el ácido tranexámico se ha descrito una reducción del 50% de pérdidas sanguíneas y requerimientos transfusionales en trasplante hepático^{29,30}.

Sin un grado de evidencia de efectividad terapéutica como las previamente indicadas, pero donde los antifibrinolíticos muy posiblemente desempeñen un papel efectivo reduciendo las pérdidas sanguíneas y requerimientos transfusionales son la cirugía cardíaca, ortopédica y en la prostatectomía. Existen numerosos estudios que sugieren su eficacia terapéutica, sin embargo, el mayor problema para la justa valoración de los resultados es la escasez de estudios controlados que hagan referencia específicamente tanto a la reducción de pérdidas sanguíneas como a la disminución de requerimientos transfusionales.

Efectos secundarios

Son dosis dependiente y en general afectan al tracto gastrointestinal (náuseas, vómitos, diarrea y dolor abdominal). Existe cierta precaución a la utilización de los antifibrinolíticos en determinadas situaciones quirúrgicas donde se generan estados protrombóticos, especialmente en cirugía de rodilla y prostatectomía, ya que al menos teóricamente estos fármacos podrían agravar o precipitar esas complicaciones. Aunque hay referencias que podemos considerar anecdóticas que asocian uso de antifibrinolíticos con complicaciones tromboembólicas no hay estudios prospectivos y sólidos que demuestren tal asociación¹⁹.

Tabla 1. Relación de eficacia de distintos agentes hemostáticos

Fármaco	Disminución H y T	Coste	Seguridad
Aprotinina	+++	++++	++++
Antifibrinolíticos	+ +/+ + +	+ +/+ + +	*
DDAVP	++	++	*

*Datos no investigados.

H: hemorragia; T: transfusión.

Aprotinina

La aprotinina es un polipéptido de bajo peso molecular que se extrae de pulmón bovino, y que ejerce una acción antiproteolítica (antitripsina, quimotripsina, etc.), incluyendo inhibición de mediadores de la respuesta inflamatoria (calicreína) y fibrinolítica (plasmina). Concretamente, tiene un papel relevante limitando la generación de actividad fibrinolítica endógena, es decir aquella inducida por las proteínas implicadas en el sistema de contacto de la vía intrínseca de la coagulación sanguínea. Por tanto, la aprotinina ejerce dos funciones en el sistema hemostático, limita la activación endógena de la coagulación sanguínea, así como la fibrinolítica. Su acción solamente la ejerce cuando se administra por vía intravenosa³¹.

Utilidad clínica

En los últimos 10 años han surgido numerosos estudios controlados que han demostrado claramente la acción hemostática de la aprotinina en cirugía cardíaca, existiendo la idea generalizada de que su potencial para reducir pérdidas sanguíneas y requerimientos transfusionales es superior al demostrado por la desmopresina y antifibrinolíticos^{18,32,33}. La tabla 1 indica esquemáticamente la comparación entre desmopresina, antifibrinolíticos y aprotinina.

Las dosis empleadas de aprotinina en cirugía cardiovascular son variadas, siendo una de las más utilizadas la administración de 2 millones de unidades anticalicreína por vía intravenosa inmediatamente antes del inicio de la intervención quirúrgica, seguida de una perfusión durante la cirugía de medio millón de unidades. Teniendo en cuenta que los procedimientos quirúrgicos han avanzado notablemente, existe la recomendación de utilizar aprotinina únicamente en cirugía cardiovascular con un previsible alto gasto hemoterápico.

En el trasplante hepático existen datos contradictorios sobre su posible utilidad hemostática, pero el grupo de Porte et al³⁴ demostró una clara acción hemostática del fármaco al utilizarse a altas dosis. A nivel de cirugía ortopédica la aprotinina podría ser eficaz fundamentalmente en casos de gran complejidad técnica (infección articular, tumores)³³.

Efectos secundarios

Con la infusión de aprotinina pueden presentarse reacciones alérgicas de intensidad variable, pudiendo oscilar entre pequeños exantemas o reacciones urticariformes en piel a graves complicaciones circulatorias. El riesgo de hipersensibilidad es prácticamente nulo si ha existido una exposición al fármaco previamente superior a 6 meses; en cambio cuando este período de tiempo es inferior el riesgo aumenta considerablemente (5%)³³. En estudios prospectivos, controlados y aleatorizados no se ha podido comprobar un mayor riesgo de infarto de miocardio u otra complicación oclusiva vascular, ni

Tabla 2. Utilización de fármacos hemostáticos en la insuficiencia renal crónica

Fármaco	Inicio del efecto	Duración	Indicaciones
DDAVP	Inmediato	6-8 h	Hemorragia aguda. Procedimiento cruento urgente
Estrógenos conjugados	5-7 días	10-15 días	Hemorragia crónica. Procedimiento programado
Eritropoyetina	Con aumento de hematocrito	Mantenido	Prevención de hemorragia

complicaciones renales en los pacientes tratados con el fármaco³⁵.

Estrógenos conjugados

Es conocido desde hace tiempo que la administración de estrógenos conjugados acorta o normaliza el tiempo de hemorragia en sujetos con uremia. La administración por vía oral (50 mg/día) o intravenosa (0,6 mg/kg, durante 5 días), acorta tardíamente el tiempo de hemorragia, acompañándose de un efecto clínico hemostático³⁶. Por este motivo, los estrógenos conjugados son utilizados especialmente en servicios de nefrología, en la prevención de complicaciones hemorrágicas ante procedimientos programados potencialmente cruentos. El efecto hemostático de los estrógenos es prolongado durante unas 2 semanas, a diferencia del DDAVP que mantiene su actividad hemostática durante unas horas. La tabla 2 muestra las diferencias entre los agentes hemostáticos utilizados en pacientes con insuficiencia renal crónica. La tabla incluye la eritropoyetina, ya que esta citocina al aumentar el hematocrito acorta el tiempo de hemorragia y con ello mejora la situación hemostática de los enfermos¹⁹.

Dado que el tiempo de administración de los estrógenos conjugados es corto no se han descrito efectos adversos relevantes. Finalmente, indicar que se desconoce el mecanismo por el que los estrógenos ejercen su función hemostática.

Factor VII activado recombinante

El conocimiento del gen del FVII en el cromosoma 13 y los avances en cuanto a la tecnología recombinante se refiere ha permitido el desarrollo del factor VII activado (r-FVIIa). El FVIIa desempeña un papel clave en la hemostasia, ya que forma complejos con el factor tisular (FT), que favorecen la conversión del FX en FXa. El mecanismo de acción del r-FVIIa se inicia localmente, a nivel de los tejidos lesionados que exponen el FT. Dosis de 5-50 nM de r-FVIIa podrían activar la hemostasia de forma independiente al FT, activando al FX presente en la superficie plaquetaria, favoreciendo la la generación de trombina; cuando se administran dosis muy altas superiores a 50 nM se consigue suficiente generación de trombina incluso en ausencia de FVIII/IX. Sin embargo, una correcta estabilización del coágulo de fibrina puede requere-

rir dosis más elevadas, de ahí que en enfermos hemofílicos se utilicen dosis muy altas³⁷.

Utilidad clínica

Las indicaciones del producto son básicamente tres, a pesar de que existen numerosos casos descritos en los que el preparado ha sido eficaz, hemofilia con inhibidores, hemofilia adquirida y déficit de FVII; el tratamiento de los pacientes hemofílicos ha mejorado notablemente en los últimos años, sin embargo la aparición de aloanticuerpos en el 21-33 % de los casos de hemofilia A dificulta el control clínico, especialmente en caso de hemorragias asociadas. En 1988 se describió el primer caso de un paciente con altos títulos de inhibidor. Inicialmente la mayoría de los casos se trataron con infusiones intermitentes con elevadas dosis, cada 2-3 h, aunque en la actualidad la tendencia es a realizar una infusión continua, consiguiendo de esta forma niveles estables del fármaco y disminución del coste que representa una "limitación" en el tratamiento. Por tanto ya existe una amplia experiencia de este producto en este tipo de enfermos en nuestro país por lo que se puede argumentar que: el r-FVIIa es altamente eficaz en los procedimientos quirúrgicos, es menos eficaz en el tratamiento de hemorragias internas y mucosas en cuyo caso es aconsejable asociar tratamiento antifibrinolítico, es muy importante iniciar el tratamiento en el domicilio del paciente para mejorar la eficacia del tratamiento, importancia de la dosis de refuerzo e independencia del título del inhibidor respecto a la eficacia del tratamiento.

Efectos secundarios

Como con todo preparado de acción hemostática la aparición de trombosis es una posible complicación del tratamiento. Aproximadamente se han descrito 2,6 casos por 1.000 pacientes tratados, aunque no siempre se ha podido establecer una relación directa con el r-FVIIa. Este riesgo vendría determinado tanto por un aumento en la generación de trombina, así como por la activación del inhibidor de la fibrinólisis activable por la trombina³⁹. El r-FVIIa está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a ratones o a proteínas bovinas utilizadas para la estabilización del producto. Las tromboflebitis locales se evitan con un suero fisiológico en Y.

Como consideraciones finales podemos comentar que contamos con fármacos de efecto hemostático, con acciones cada vez mejor definidas, y a utilizar cada uno de ellos según el contexto clínico del paciente. Sin duda para aumentar la eficacia de los mismos es muy importante la difusión de su conocimiento, no sólo por hematólogos sino por compañeros de otras especialidades, de ahí la importancia de su divulgación hospitalaria a través de las distintas comisiones, de transfusión y de hemostasia.

Bibliografía

- Vicente V, García MD, Pérez E, Fernández MC, Sánchez I. Las proteínas plasmáticas de acción hemostática. Obtención a partir de plasma humano y fuentes alternativas. *Haematologica* 1998;83(Suppl 1): 201-12.
- Richardson DW, Robinson AG. Desmopressin. *Ann Intern Med* 1985;103: 228-39.
- Vicente V, Alberca I, López-Borrascas A. Response of factor VIII/von Willebrand factor to intranasal DDAVP in healthy subjects and mild haemophiliacs (with observations in patients with combined deficiency of factors V y VIII). *Thromb Haemost* 1982;48:91-3.
- Mannucci PM, Vicente V, Alberca I, Sachi E, Longo G, Harris AS, et al. Intravenous and subcutaneous administration of desmopressin (DDAVP) to haemophiliacs: Pharmacokinetics and factor VIII responses. *Thromb Haemost* 1987;58:1037-9.
- Mannucci PM, Ruggeri ZM, Pareti FI, Capitanio A. DDAVP in haemophilia. *Lancet* 1977;ii:1171-2.
- Mannucci PM. Desmopressin (DDAVP) and factor VIII: The tale as viewed from Milan (and Malmö). *J Throm Haemos* 2003;1:682-9.
- Naorose-Abidi SM, Bond LR, Chitolie A, Bevandh. Desmopressin therapy in patients with acquired factor VIII inhibitors. *Lancet* 1988;365.
- Mohri H, Motomoura S, Kanamori H, Matsuzaki M, Watanabe S, Maruta A, et al. Clinical significance of inhibitors in acquired von Willebrand syndrome. *Blood* 1998;91:3623-9.
- Mannucci PM, Vicente V, Vianello L, Cattaneo M, Alberca I, Coccato MP, et al. Controlled trial of desmopressin in liver cirrhosis and other conditions associated with prolonged bleeding time. *Blood* 1986;67: 1148-53.
- Lens XM, Casals J, Oliva JA, Pascual R, Carrio J, Mallafre JM. Trastornos de la coagulación en la insuficiencia renal: modificaciones por la desamino-8-D-arginina vasopresina. *Med Clin (Barc)* 1988;90:603-6.
- Di Michele DM, Hathaway WE. Use of DDAVP in inherited and acquired platelet dysfunction. *Am J Hematol* 1990;33:39-45.
- Fuse I, Higuchi W, Mito M, Aizawa Y. DDAVP normalized the bleeding time in patients with congenital platelet TxA receptor abnormality. *Transfusion* 2003;43:563-7.
- Salzman EW, Weinstein MJ, Weintraud RM, Ware JA, Thurer RL, Robertson L, et al. Treatment with acetate to reduce blood loss after cardiac surgery. A double-blind randomized trial. *N Engl J Med* 1986;314:1402-6.
- Rocha E, Llorens R, Paramo JA, Arcas R, Cuesta B, Martin Trenor A. Does desmopressin acetate reduce blood loss after surgery in patients on cardiopulmonary bypass. *Circulation* 1994;90:921-7.
- Czer LSC, Bateman TM, Gray RJ. Treatment of severe platelet dysfunction and hemorrhage after cardiopulmonary bypass: reduction in blood product usage with desmopressin. *JACC* 1987;9:1139-47.
- Cattaneo M, Mannucci PM. Desmopressin and blood loss after cardiac surgery. *Lancet* 1993;342:812.
- Zuazu-Jausoro I, Oliver A, Casas JI, Rodríguez A, Carapls JM, Aris A, et al. Aprotinin or desmopressin, which is the best in to control bleeding associated to cardiopulmonary bypass? A prospective randomized trial. *Thromb Haemost* 1993;69:1289.
- Casas JI, Zuazu-Jausoro I, Mateo J, Oliver A, Litvan H, Muñoz-Díaz E, et al: Aprotinin versus desmopressin for patients undergoing operations with cardiopulmonary bypass. A double-blind placebo-controlled study. *J Thorac Cardiovas Surg* 1995;110:1107-17.
- Mannucci PM. Hemostatic drugs. *N Engl J Med* 1998;339:245-53.
- Letts M, Pang E, Dastous J, Jarvis J, Lawton L, Luke B, et al. The influence of desmopressin on blood loss during spinal fusion surgery in neuromuscular patients. *Spine* 1998;23:475-8.
- Palacios S, Zuazu I, Rivera J, Vicente V. Administración subcutánea de desmopresina a donantes de plasma: estudio controlado. *Med Clin (Barc)* 1995;105:525-7.
- Ray JG. DDAVP use during pregnancy an analysis of its safety for mother and child. *Obstet Gynecol Surv* 1998;53:450-5.
- Kaufmann JE, Vischeri UM. Cellular mechanisms of the hemostatic effects of desmopressin (DDAVP). *J Thromb Haemost* 2002;1:682-9.
- Smith TJ, Gill JC, Ambruso DR, Hathaway WE. Hyponatremia and seizures in young children given DDAVP. *Am J Hematol* 1989;31: 199-202.
- Verstraete M. Clinical application of inhibitors of fibrinolysis. *Drugs* 1985;29:236-61.
- Bonnar J, Sheppard BL. Treatment of menorrhagia during menstruation: Randomized controlled trial of ethamsylate, mefenamic acid, and tranexamic acid. *BMJ* 1996;313:579-82.
- Henry DA, O'Connell DL. Effects of fibrinolytic inhibitors on mortality from upper gastrointestinal haemorrhage. *BMJ* 1989;298:1142-6.
- Souto JC, Oliver A, Zuazu-Jausoro I, Vives A, Fontcuberta J. Oral surgery in anticoagulated patients without reducing the dose of oral anticoagulant: A prospective randomized study. *J Oral Maxillofac Surg* 1996; 54:27-32.
- Boylan JF, Klinck JR, Sandler AN, Arellano R, Greig PD, Nierenberg H, et al. Tranexamic acid reduces blood loss, transfusion requirements, and coagulation factor use in primary orthopic liver transplantation. *Anesthesiology* 1996;85:1043-8.
- Dalmat A, Sabate A, Acosta F, García-Huete L, Koo M, Sansano T, et al. Tranexamic acid reduces red cell transfusion better than epsilon aminocaproic acid or placebo in liver transplantation. *Anesth Analg* 2000;91:29-34.
- Fritz H, Wunderer G. Biochemistry and applications of aprotinin, the kallikrein inhibitor from bovine organs. *Arzneimittelforschung* 1983; 33:479-94.
- Laupacis A, Fergusson D. Drugs to minimize perioperative blood loss in cardiac surgery: Meta-analyses using perioperative blood transfusion as the outcome. The International Study of Peri-operative Transfusion (IS-POT) Investigators. *Anesth Analg* 1997;85:1258-67.
- Kovesi T, Royston D. Pharmacological approaches to reducing allogenic blood exposure. *Vox sanguinis* 2003;84:2-10.
- Porte RJ, Molenaar IQ, Begiomini B, Groenland TH, Januskiewicz A, Lindgren L, et al. Aprotinin and transfusion requirements in orthopic liver transplantation: A multicentre randomized double-blind study. EMSALT Study Group. *Lancet* 2000;355:1303-9.
- Henry DA, Moxey AJ, Carless PA, O'Connell D, McClelland B, Henderson KM, et al. Anti-fibrinolytic use minimizing perioperative allogenic transfusion. *Cochrane Database Syst Rev* 2001;1:CD001886.
- Livio M, Mannucci PM, Viganò G, Lombardi R, Mecca G, Remuzzi G, et al. Conjugated estrogens for the management of bleeding associated with renal failure. *N Engl J Med* 1986;315:731-5.
- Hedner U. NovoSeven[®] as a universal haemostatic agent. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2000;11(Suppl 1):107-11.
- Hedner U, Glazers, Pingel K, Alberts KA, Blomback M, Shulman S, et al. Successful use of recombinant factor VIIa in a patient with severe haemophilia A during synovectomy. *Lancet* 1988;2:1193.
- Roberts HR. Recombinant factor VIIa (Novoseven[®]) and the safety of treatment. *Semin Hematol* 2001;38:48-50.

ALGORITMOS DIAGNÓSTICOS ANTE UNA TROMBOCITOPENIA

L.J. GARCÍA FRADE, A. CANTALAPIEDRA, M.ª J. PEÑARRUBIA Y O. GUTIÉRREZ

Servicio de Hematología. Hospital Universitario Río Hortega. Valladolid.

Introducción

Un algoritmo es una serie ordenada de instrucciones que analizan un problema de forma escalonada con el fin de simplificar un diagnóstico¹. La construcción de algoritmos plantea su origen en el análisis de un problema concreto y evita saltarse escalones esenciales.

Se define trombocitopenia como un recuento de plaquetas inferior a $150 \times 10^9/l$, teniendo en cuenta que un 2,5% de la población normal tiene una cifra inferior a ésta y que los contadores automáticos tienden a excluir a las plaquetas grandes del recuento.

Urgencia de la intervención

Las manifestaciones hemorrágicas siguen un curso paralelo con la intensidad de la trombocitopenia: 1. Asintomáticos entre 50 y $80 \times 10^9/l$. 2. Petequias y equimosis entre 10 y $20 \times 10^9/l$. 3. Hemorragias mucosas además de petequias y equimosis con menos de $10 \times 10^9/l$; estos son de alto riesgo y requieren intervención inmediata.

Siempre debemos excluir la existencia de pseudotrombocitopenia. Si la anticoagulación de la sangre es inadecuada las plaquetas forman agregados que son contados como leucocitos. Por otra parte, cuando la sangre se extrae con EDTA las plaquetas ocasionalmente se acumulan lo que lleva a una falsa trombocitopenia al realizarse el recuento en un contador automático. Esto se debe a la existencia de un anticuerpo en el suero de algunos pacientes que se une a epítopes en las glucoproteínas IIb/IIIa, sitios que son desenmascarados por cambios conformacionales inducidos por el EDTA. Este anticuerpo sólo es activo *in vitro* y carece de significado clínico. El problema se clarifica al extraer la muestra de sangre con un anticoagulante diferente como citrato o heparina.

Proceso diagnóstico

Desde un punto de vista fisiopatológico las causas de trombocitopenia se clasifican como: aumento de destrucción, disminución de producción, sequestro plaquetario y hemodilución. Para establecer el diagnóstico hay que seguir un proceso que se inicia con la historia clínica, exploración física y finaliza con pruebas analíticas y de imagen (fig. 1).

Anamnesis

1. Motivo de consulta: hallazgo casual en revisión médica de paciente asintomático. Historia de hemorragias cutaneomucosas, equimosis ante mínimos traumatismos, sangrado excesivo ante procedimientos quirúrgicos, parto y extracciones dentales, hipermenorrea, anemia tratada con hierro, haber precisado la administración de transfusiones.

2. Antecedentes familiares: hemorragia y/o trombocitopenia, consanguinidad.

3. Antecedentes personales: malformaciones, hipoacusia y cataratas que orientan a proceso constitucional. Embarazo, especialmente al final del tercer trimestre o al comienzo del parto, pero también con antecedentes de PTI, PTT/SUH, o con preeclampsia. Mal estado de nutrición (niños, ancianos, alcohólicos). Diagnóstico previo de enfermedad hematológica (leucemias agudas y crónicas, síndrome mieloproliferativo crónico, síndrome mielodisplásico). Diagnóstico previo de proceso no hematológico (hepatopatía, nefropatía, sepsis, CID, hipotermia, shock anafiláctico, transfusión masiva). Infección reciente por virus o rickettsia. Vacunación reciente con virus vivos. Fármacos. Se debe revisar toda la medicación, un porcentaje elevado de fármacos no son conocidos como inductores de trombocitopenia². Trasplante reciente de órganos de un donante sensibilizado a aloantígenos plaquetarios. Transfusión de un hemoderivado con plaquetas en receptor alo-sensibilizado.

Exploración física

Se debe prestar atención a la piel (petequias, equimosis, hematomas en resolución), mucosa oral, hepatomegalia, esplenomegalia, adenopatías, fondo de ojo y sangre en heces.

Hemograma y examen de extensión de sangre periférica

La valoración de la extensión de una muestra de sangre sin anticoagulantes es crítica en cuanto a número de plaquetas, morfología y presencia de agregados. El hemograma y la observación de una extensión ayudan a descartar diagnósticos que no admiten retrasos como leucemia aguda y PTT/SUH. Una morfología plaquetaria anormal permite diagnosticar un pequeño número de trastornos congéni-

Algoritmo 1

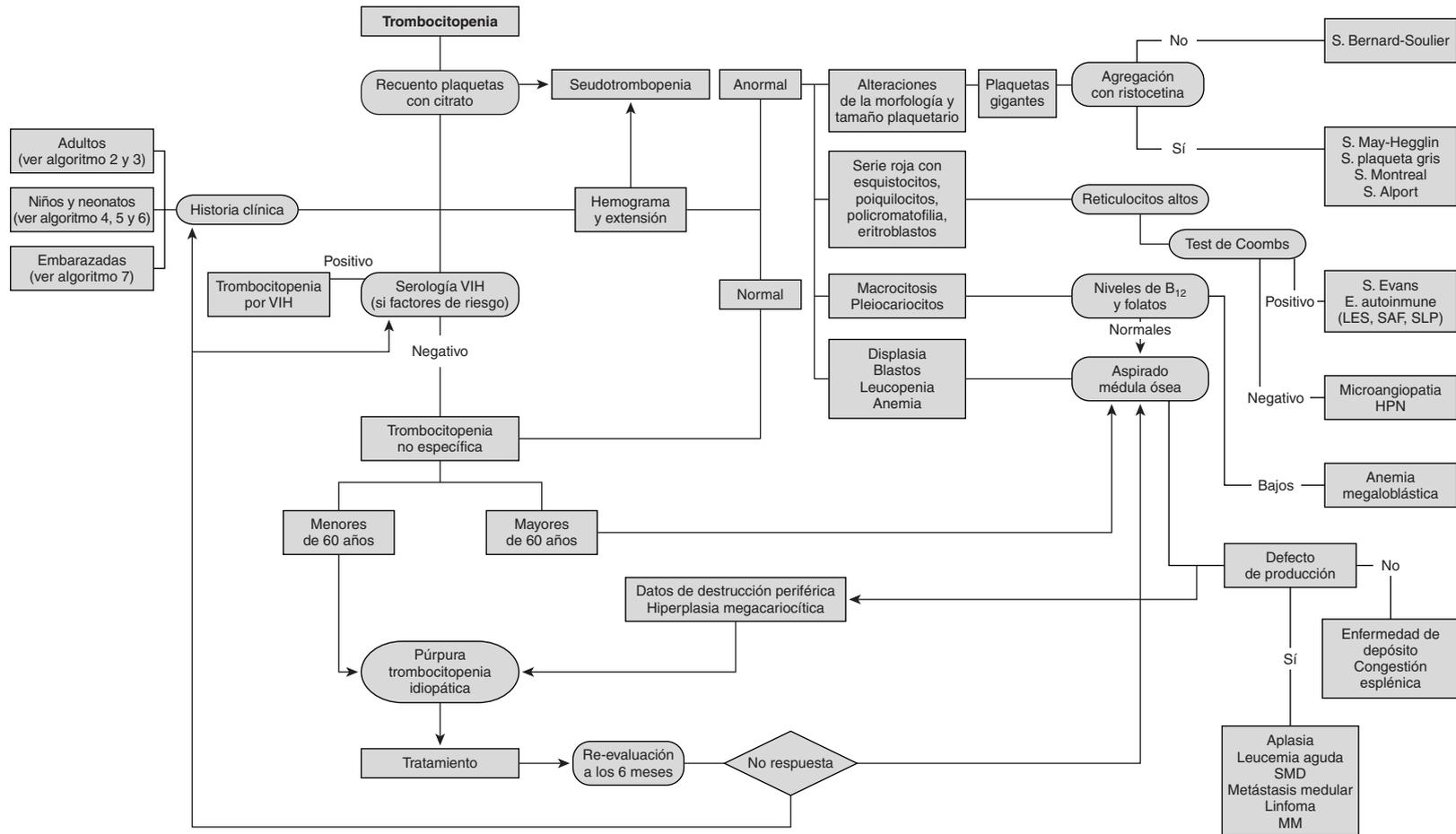


Figura 1. Actuación general ante una trombocitopenia.

tos que se asocian con trombocitopenia. Anomalía de May-Hegglin, plaquetas gigantes (30-80 fl), inclusiones en neutrófilos, eosinófilos y monocitos análogas a los cuerpos de Döhle. Síndrome de Bernard-Soulier, trombocitopenia discreta, plaquetas gigantes, hemorragia desproporcionada a la cifra de plaquetas. Síndrome de Alport, trombocitopenia con hematuria, fracaso renal, sordera, en algunos casos con plaquetas grandes (20-27 fl). Macrotrombocitopenia familiar aislada, sin anomalías funcionales ni inclusiones leucocitarias. Síndrome de Wiskott-Aldrich, trombocitopenia moderada con plaquetas pequeñas (3-5 fl), inmunodeficiencia, eccema.

Indican producción plaquetaria disminuida: presencia de blastos circulantes, cuadro leucoeritroblástico, otras citopenias con o sin macrocitosis, monocitosis o anomalía de Pelger-Hüet, macrocitosis con hipersegmentación de neutrófilos, plaquetas de tamaño normal o pequeño. Como hallazgos que sugieren destrucción aumentada: megatrombocitos, esquistocitos, células atípicas sugestivas de síndrome linfoproliferativo asociado.

Médula ósea

Constituye la respuesta definitiva a si se trata de un defecto de producción (anemia aplásica, síndrome mielodisplásico, mieloma múltiple, carcinoma metastásico, trombocitopenia amegacariocítica) o si la médula resulta normal, a un exceso de destrucción inmune (medicamentos, virus, idiopática) o no inmune (sepsis, CID). Se debe valorar un aumento del número de megacariocitos, la presencia de elementos menos poliploides, la ausencia o disminución del número de megacariocitos junto con hipocelularidad global, la presencia de cambios megaloblásticos en las series eritrocitaria y granulocitaria, la presencia de rasgos mielodisplásicos en las tres series. En la biopsia se deben buscar granulomas, aumento de reticulina o fibrosis colágena e infiltración por células malignas.

Pruebas diagnósticas

La mayoría de estudios publicados³⁻⁵ se centran en establecer criterios para diagnosticar la púrpura trombocitopénica idiopática, pero sirven de aproximación al diagnóstico general de trombocitopenia.

El protocolo recomendado por la SETH⁵ para diagnóstico y seguimiento consiste en: 1. Hemograma con morfología y recuento reticulocitario. 2. Estudio de hemostasia, tiempo de protrombina, tiempo de tromboplastina parcial activada, tiempo de trombina, fibrinógeno, anticuerpos antifosfolípidos. 3. Grupo sanguíneo, Rh, Coombs directo. 4. Inmunoglobulinas y poblaciones linfocitarias. 5. Anticuerpos antinucleares e inmunocomplejos circulantes. 6. Serología infecciosa (toxoplasma, CMV, rubéola, parvovirus B₁₉, herpes simple, virus herpes zóster, VIH, virus de las hepatitis B y C). 7. Bioquímica hemática. 8. Estudio morfológico de médula

ósea. 9. Anticuerpos antiplaquetarios IgM e IgG. 10. Tiempo de hemorragia de Ivy. 11. Sedimento y control de hematuria microscópica.

Es importante señalar que las pruebas no se deben realizar indiscriminadamente sino de forma individualizada y en función de datos previos.

La guía para la PTI de la Asociación Americana de Hematología⁴ fundamentada en las opiniones de un panel de 15 expertos basados en la evidencia científica disponible, señala que el diagnóstico se debe establecer con la anamnesis, exploración física, hemograma y examen de extensión de sangre periférica para excluir así otras causas de trombocitopenia. No están indicadas otras pruebas, asumiendo que no existan hallazgos atípicos de PTI que sugieran otras etiologías. En pacientes con factores de riesgo para VIH se debe determinar anticuerpos anti-VIH. El aspirado de médula ósea quedaría restringido a mayores de 60 años y en pacientes en los que se considera la esplenectomía. Las pruebas de función tiroidea son adecuadas para descartar hipertiroidismo o hipotiroidismo antes de la esplenectomía. En las embarazadas se recomienda valorar la presión arterial para descartar preeclampsia y pruebas hepáticas. En los niños, si existe sospecha de esplenomegalia realizar TC o ecografía abdominal, hacer aspirado de médula ósea si la trombocitopenia es persistente (más de 6 meses), y en aquellos que no responden a inmunoglobulinas intravenosas.

Si se sospecha trombocitopenia hereditaria en el estudio inicial deben incluirse pruebas de agregación plaquetaria y citometría de flujo.

Orientación según la situación del paciente

Parece útil distinguir a los pacientes según su edad (neonato, infancia, adulto), sexo, situaciones fisiológicas especiales (embarazo) y forma de presentación. Los pacientes que acuden a urgencias es probable que lo hagan debido a manifestaciones clínicas mientras que en los pacientes que acuden a consulta es más frecuente que se detecte como una alteración analítica⁶.

Paciente en urgencias

En éstos la trombocitopenia se identifica porque es generalmente sintomática. De forma habitual el paciente tiene una alteración de la hemostasia primaria, es menos común la presentación de púrpura trombótica trombocitopénica o de síndrome urémico hemolítico. La gran mayoría tendrán una trombocitopenia inmune, idiopática o secundaria a fármacos, otros trastornos inmunológicos o infección por VIH (fig. 2).

Medicamentos

Además de los quimioterápicos que producen aplasia deben considerarse aquellos que producen destrucción periférica (quinina, quinidina, heparina, sales de oro, ácido valproico, trimetoprim-sulfametoxazol y otras sulfamidas, interferón, cimetidina, tiacidas, vacuna sarampión-parotiditis-rubéola, etc.). También

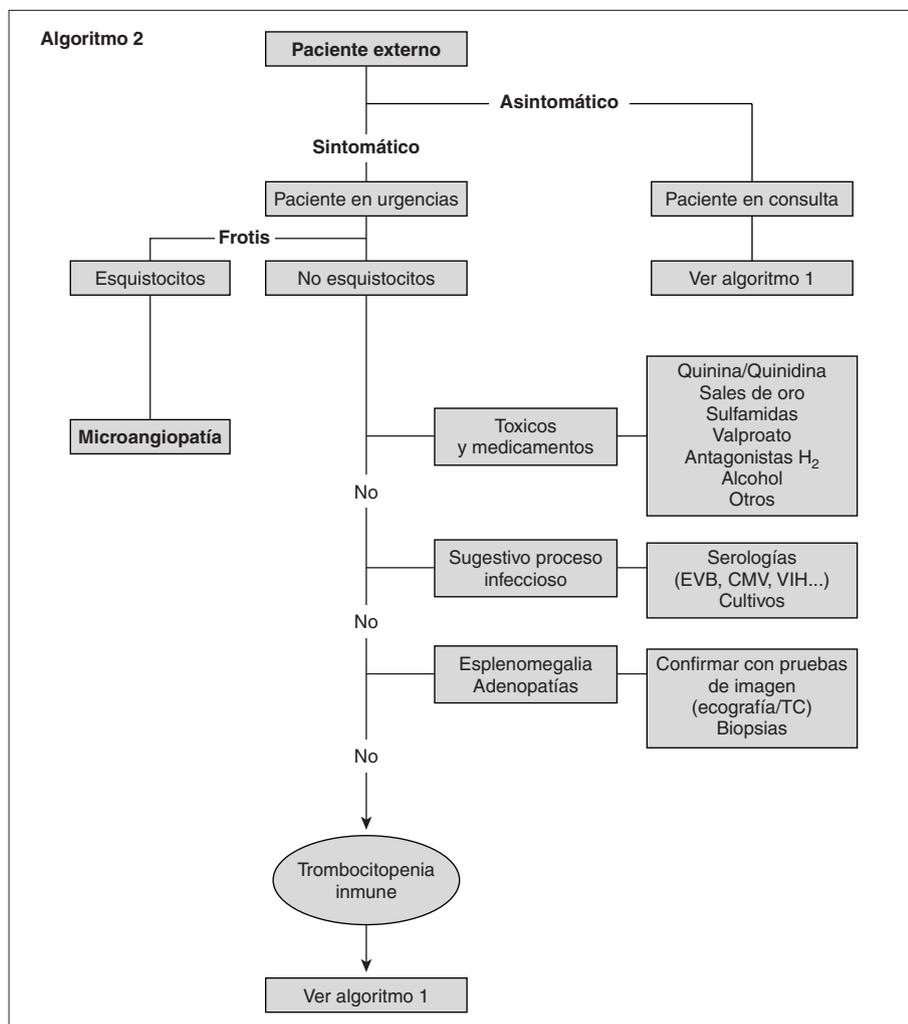


Figura 2. Algoritmo diagnóstico de trombocitopenia en adultos (I). Paciente externo. EBV: virus de Epstein-Barr; CMV: ciomegalovirus; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana; TC: tomografía computarizada.

fármacos que exacerben un defecto plaquetario como ácido acetilsalicílico y AINE. Se debe revisar toda la medicación, incluidos productos de herbolario. Ante una trombocitopenia aislada, la causa suele ser inmune y cualquier medicamento puede producirla. En países como Dinamarca la lista contiene 110 fármacos (excluyendo citotóxicos), un 20% es debido a fármacos previamente no referidos y un 25% por fármacos que sólo se citan esporádicamente². De forma ocasional, una trombocitopenia aislada puede ser causada por una excesiva ingesta aguda de alcohol que afecta a la producción medular.

Infección

Puede ser crónica como la debida al VIH o aguda como la mononucleosis infecciosa (MI). Así, en personas jóvenes en riesgo de mononucleosis deben realizarse pruebas de serología. La trombocitopenia asociada a MI se resuelve espontáneamente pero puede tardar meses. La trombocitopenia asociada a VIH es común, habitualmente no es muy severa y puede responder a los retrovirales como el AZT.

Hiperesplenismo

Produce una trombocitopenia moderada o ligera, si es severa es improbable que sea debida a esta causa. Algunos de estos pacientes tendrán leucopenia discreta y/o anemia. El diagnóstico se realiza demostrando esplenomegalia.

Anemia hemolítica microangiopática

La presencia de esquistocitos en la extensión de sangre junto con trombocitopenia es diagnóstica de proceso microangiopático (CID, PTT, SUH, pre-eclampsia o hipertensión maligna).

Púrpura trombocitopénica idiopática

Constituye generalmente un proceso agudo en niños, desencadenado por vacunación o infección viral y que se resuelve en 1 a 3 meses. El 80% de los adultos tienen un proceso crónico. Sus formas de presentación son: equimosis frecuentes, hemorragia aguda a veces desencadenada por la ingesta de antiagregantes o demostración de la trombocitopenia en una analítica.

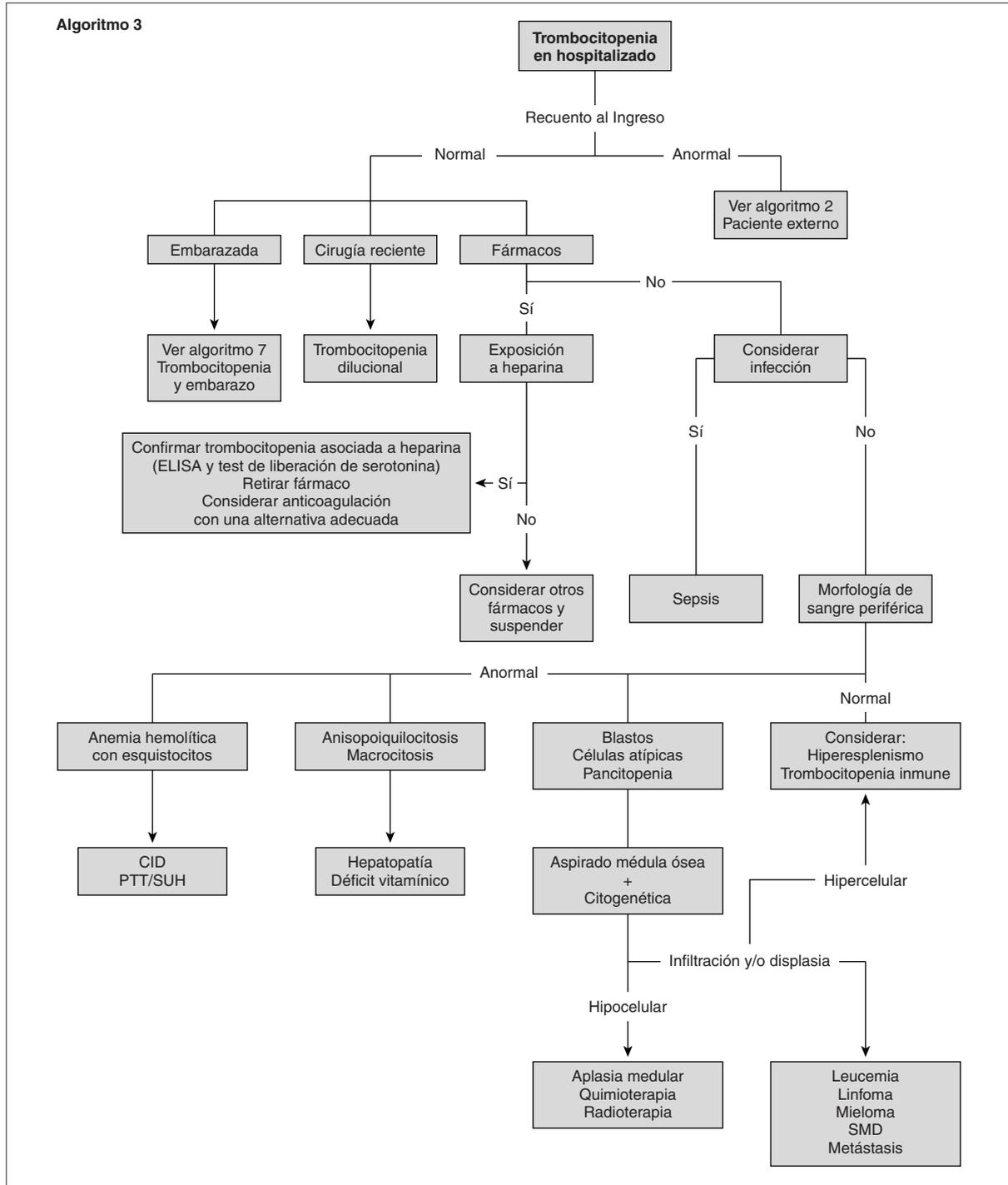


Figura 3. Algoritmo diagnóstico de trombocitopenia en adultos (II). Paciente hospitalizado.

El diagnóstico de PTI se basa en la historia clínica, exploración física, que es normal a excepción del defecto hemostático, hemograma y examen de la extensión de sangre periférica. Es un diagnóstico diferencial de exclusión y se debe descartar: aglutininas EDTA-dependientes, fármacos, infección por VIH, hiperesplenismo, mielodisplasia, trombocitopenia

congénita, von Willebrand tipo 2B, PTT y SUH, CID crónica, asociación a enfermedades autoinmunes y linfoproliferativas⁷. Un examen cuidadoso del frotis permite discriminar trombocitopenias espúreas y algunos tipos de trombocitopenia familiar⁸. La presencia de plaquetas gigantes o pequeñas junto con la historia familiar y otras manifestaciones como ne-

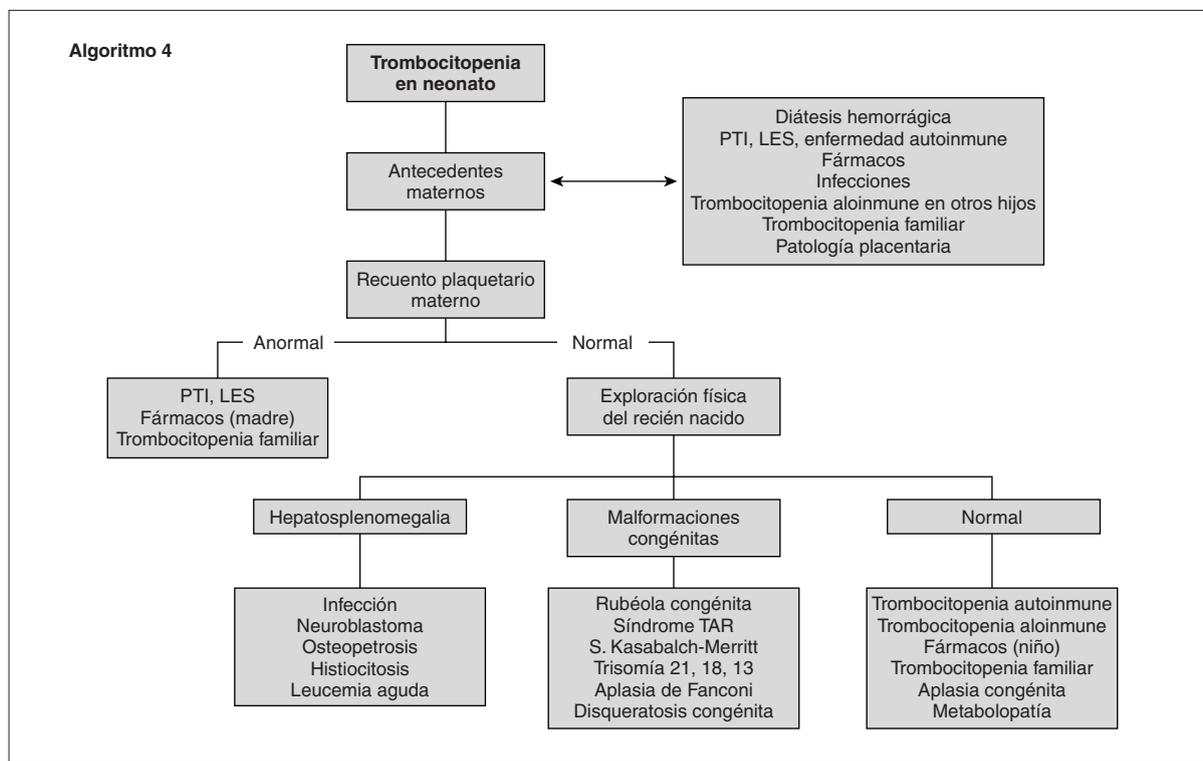


Figura 4. Algoritmo diagnóstico de trombocitopenia en neonatos.

fropatía o sordera, inmunodeficiencia, debe hacer pensar en trombocitopenias hereditarias como los síndromes de Bernard-Soulier, Alport o Wiskott-Aldrich. La herencia autosómica dominante asociada a manifestaciones hemorrágicas excesivas para la intensidad de la trombocitopenia sugerirá una enfermedad de von Willebrand tipo 2B. En mayores de 60 años, la mielodisplasia debe ser excluida mediante examen de médula ósea y análisis citogenético⁹. En los pacientes con factores de riesgo se debe realizar serología de VIH. La determinación de inmunoglobulinas asociadas a plaquetas no se recomienda.

Paciente hospitalizado

Las plaquetas deben valorarse evolutivamente, si el paciente tenía trombocitopenia al ingreso el mecanismo más probable será el señalado anteriormente. La revisión de la situación clínica casi siempre definirá la causa responsable (fig. 3).

Infección bacteriana

La infección bacteriana es una de las causas más comunes de trombocitopenia aislada, moderada o severa. Casi siempre hay evidencia de infección pero ocasionalmente el primer signo de bacteriemia es la trombocitopenia, si ésta es grave debe valorarse la presencia de CID.

Trombocitopenia dilucional

Aparece durante la cirugía o poco después. Todo paciente sometido a cirugía mayor tendrá un descenso en su cifra de plaquetas. El tratamiento con gran volumen de sueros y hemoderivados contribuye a la trombocitopenia. El cuadro no es severo y las plaquetas se recuperan en los siguientes días.

Medicamentos

Incluyen entre otros: antagonistas H₂, antibióticos como sulfamidas y trimetoprim-sulfametoxazol, interferón, abciximab. La trombocitopenia inducida por heparina es la causa más común en los pacientes hospitalizados. Aparece entre 5 y 10 días después de la exposición a heparina, es una trombocitopenia discreta o moderada con recuentos entre 60 y 80 × 10⁹/l. La hemorragia no supone un problema, son las complicaciones trombóticas las que causan morbilidad¹⁰.

Cuidados intensivos

La trombocitopenia suele ser multifactorial: infección, sepsis, shock séptico, heparina, CID, transfusión masiva, púrpura postransfusional, reanimación cardiopulmonar, *bypass* cardiopulmonar, síndrome de distrés respiratorio, embolismo pulmonar, catéteres intravasculares, rechazo de trasplante de órgano sólido y medicamentos.

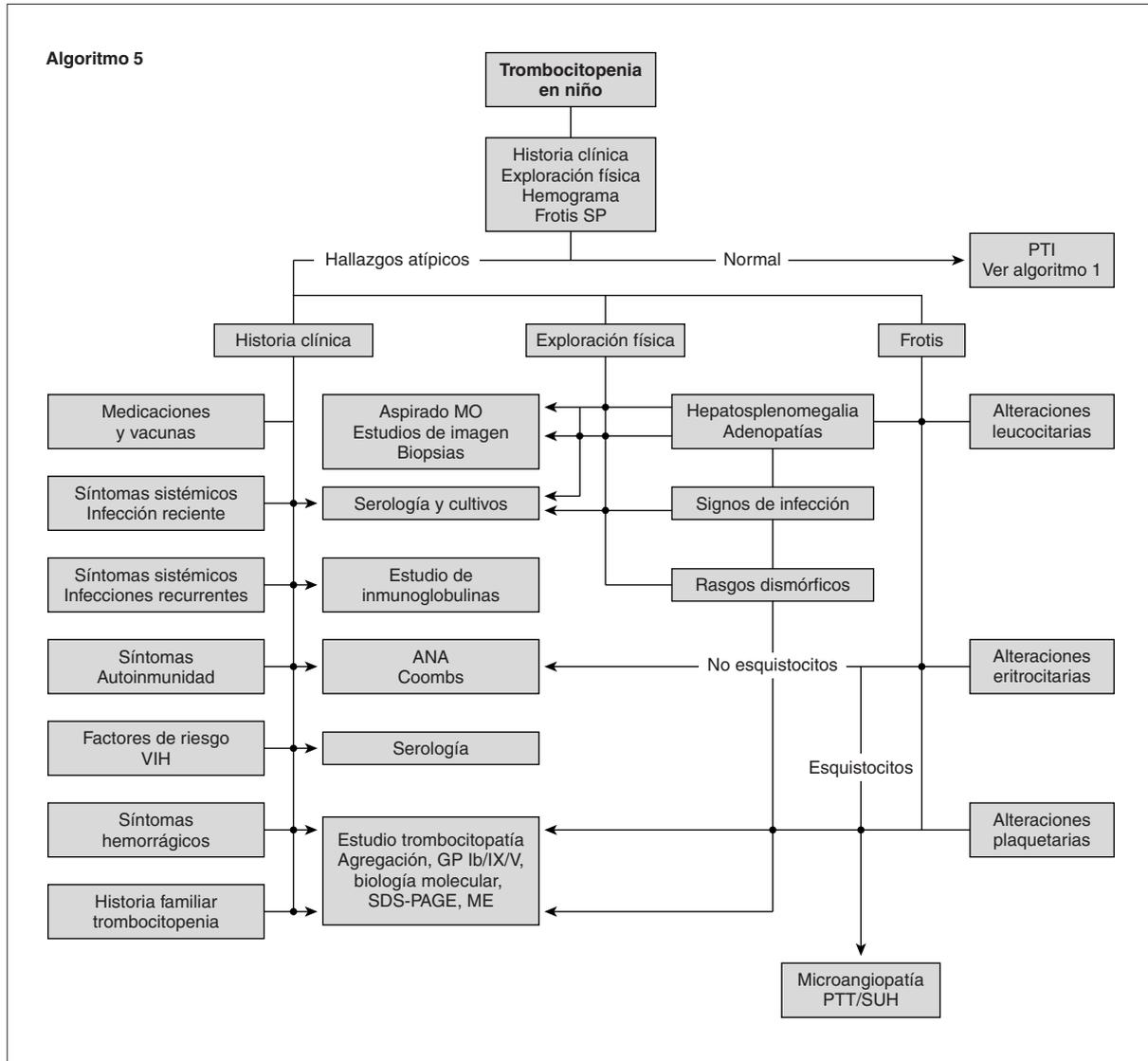


Figura 5. Algoritmo diagnóstico de trombocitopenia en la infancia.

Pediatría

En el período neonatal la trombocitopenia es la alteración hemostática más frecuente, ocurriendo en el 1% de los neonatos. En la mayor parte de los casos se debe a situaciones de destrucción plaquetaria. En recién nacidos con patología, la trombocitopenia se relaciona con infecciones, CID y otras entidades con consumo intravascular. En un recién nacido sano la trombocitopenia presenta frecuentemente un mecanismo inmune. Si la madre no tiene antecedentes de proceso autoinmune, hay que descartar la presencia de una púrpura neonatal aloinmune, que se acompaña de trombocitopenia severa¹¹.

Se deben considerar factores maternos (PTI, LES, fármacos, infecciones, trombocitopenia aloinmune en otros hijos, trombocitopenia familiar); la exploración física debe buscar hepatosplenomegalia,

exantema, malformaciones congénitas como cataratas y cardiopatía sugestivas de rubéola, neurológicas asociadas a microcefalia, típicas de toxoplasmosis y citomegalovirus, aplasia del radio, malformaciones del pulgar en síndrome de Fanconi y angiomas gigantes en síndrome de Kasabach-Merritt; la exploración hematológica permitirá detectar hemólisis relacionada o no con infección, leucemia, neuroblastoma e histiocitosis. Puede ser necesario un estudio serológico de infecciones intraútero (toxoplasma, rubéola, CMV, herpes, VIH)⁸ (fig. 4).

Superado este período, en un niño sano, con una exploración física normal, salvo por petequias o equimosis, la presencia de una trombocitopenia aislada se corresponde en más de un 95% de los casos con una púrpura trombocitopénica idiopática (fig. 5). El aspirado de médula ósea no es necesario

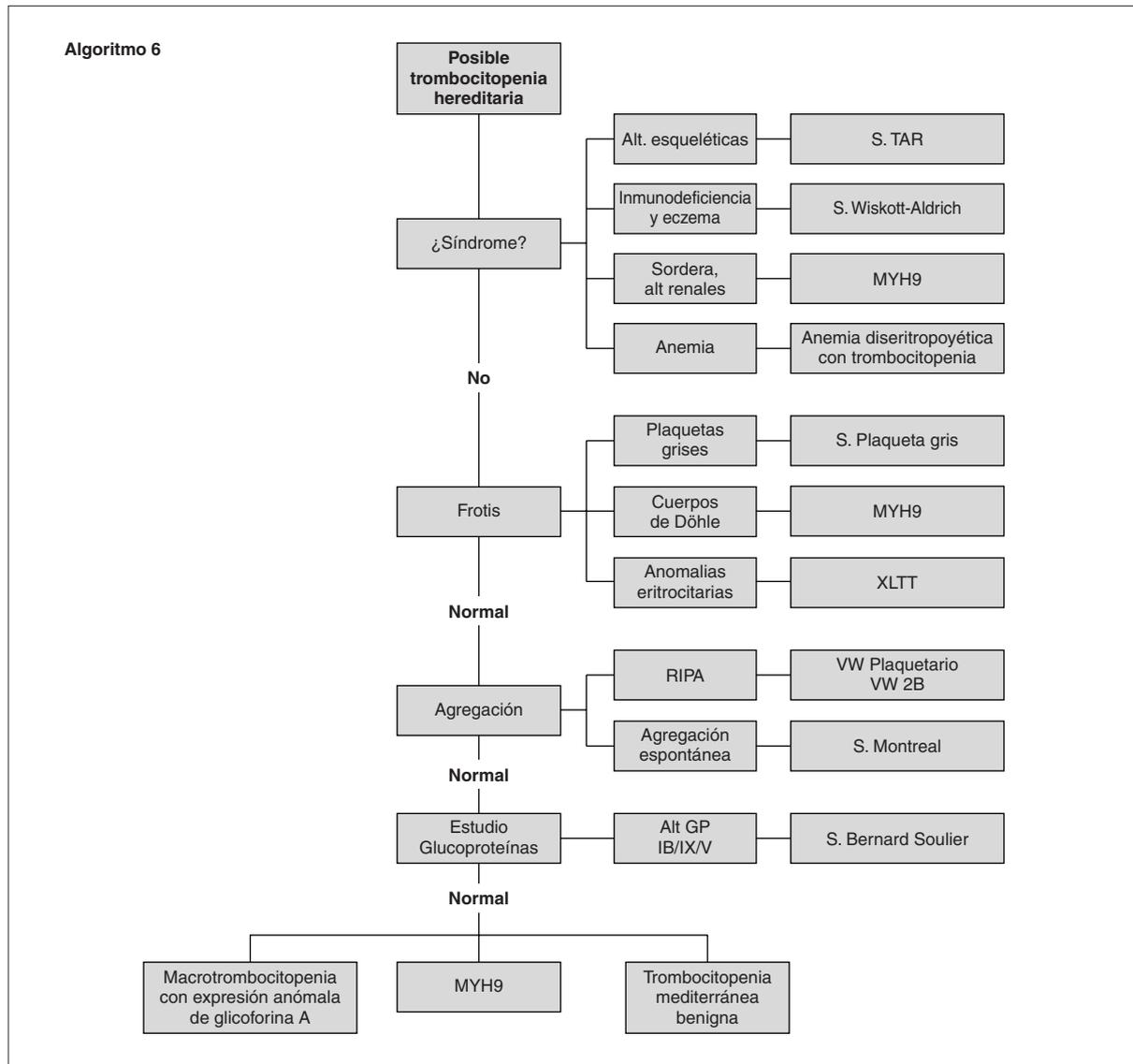


Figura 6. Algoritmo diagnóstico de trombocitopenia hereditaria.

en este grupo de edad, salvo que la exploración física o la presencia de otras citopenias o alteraciones en el frotis de sangre periférica lo aconsejen^{12,13}. Este deberá realizarse asimismo en los casos de falta de respuesta al tratamiento o cuando el cuadro persista más allá de 6 meses.

Las trombocitopenias hereditarias pueden manifestarse como un síndrome (sordera, afectación renal, alteraciones esqueléticas, cataratas y/o anemia) o por alteraciones en el frotis de sangre periférica. En aquellos casos de antecedentes familiares o con sospecha razonada de trombocitopenia hereditaria debe valorarse la realización de pruebas adicionales que descarten de manera concluyente estas enfermedades, siendo incluso necesario su estudio en centros de referencia¹⁴ (fig. 6).

Embarazo

Los valores normales de plaquetas en las gestantes sanas son inferiores a los normales, los valores medios disminuyen aproximadamente un 10 % y esta disminución generalmente ocurre en el tercer trimestre¹⁵. La trombocitopenia gestacional se presenta en un 5 % de embarazadas normales, es moderada, mayor de $70 \times 10^9/l$, con dos tercios de los casos entre $130-150 \times 10^9/l$. Se define por los siguientes cinco criterios: trombocitopenia discreta y asintomática, sin antecedentes (excepto durante un posible embarazo previo), aparición en la última fase de la gestación, no asociación con trombocitopenia fetal y resolución espontánea tras el alumbramiento. La siguiente causa en frecuencia es la asociada a trastorno hipertensivo que incluye la preeclampsia. La

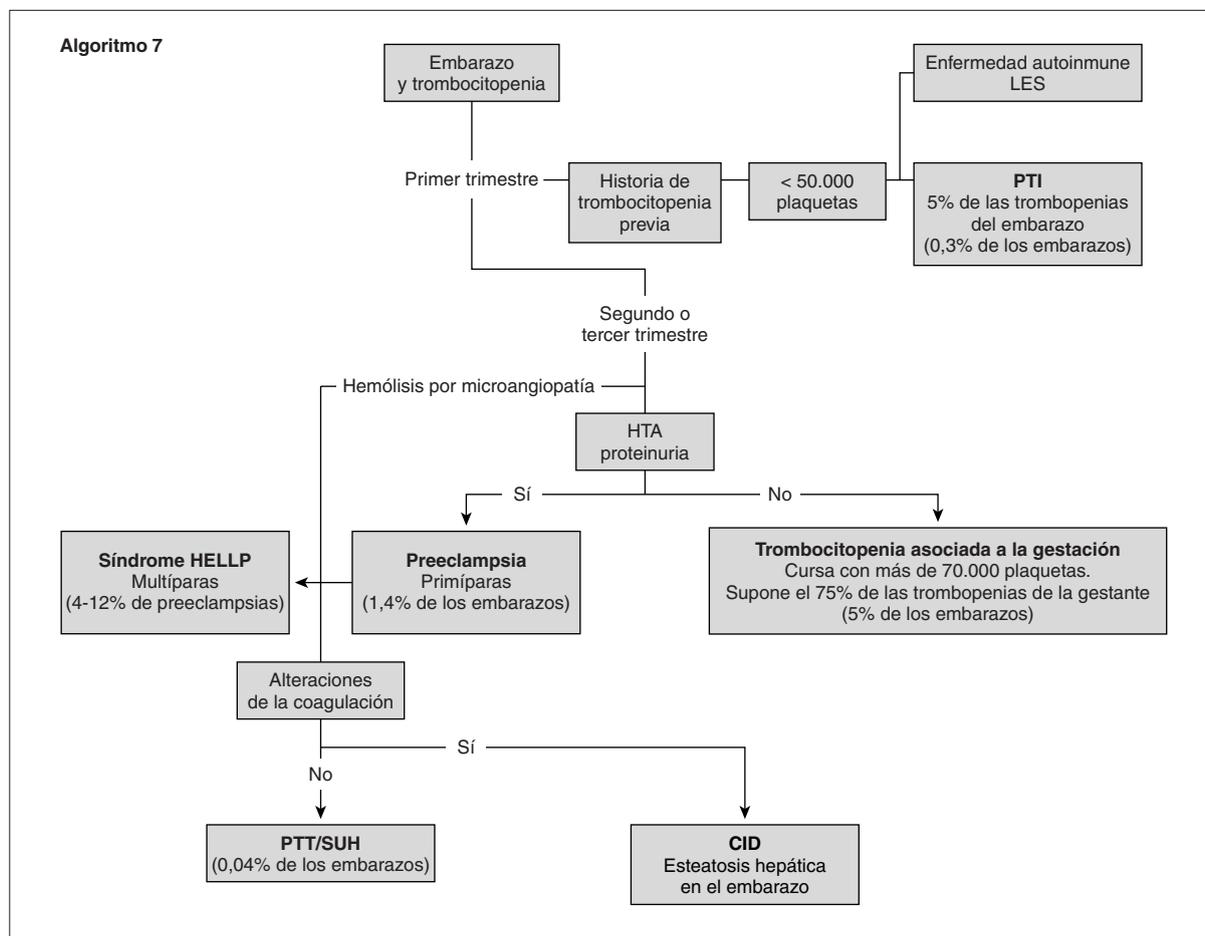


Figura 7. Algoritmo diagnóstico de trombocitopenia en el embarazo.

combinación de preeclampsia, hemólisis, elevación de enzimas hepáticos y trombocitopenia constituye el síndrome HELLP que se presenta entre un 4-12% de preeclampsias. La tercera causa es la PTI, en ésta la trombocitopenia afecta a una pequeña proporción de los recién nacidos¹¹ (fig. 7).

Conclusión

El proceso de estudio de una trombocitopenia viene marcado por su confirmación inicial y valoración de la urgencia de la situación. Las circunstancias del paciente y un estudio clínico básico (anamnesis, exploración física, hemograma y extensión de sangre periférica) deben servir en la mayor parte de los casos para establecer el diagnóstico.

Bibliografía

- Djulbegovic B. Reasoning and decision making in Hematology. New York: Churchill Livingstone, 1992.
- Pedersen-Bjergaard U, Andersen M, Hansen PB. Thrombocytopenia induced by noncytotoxic drugs in Denmark. 1968-91. J Intern Med 1996;239:509-15.
- Grupo de trabajo sobre la PTI, de la Sociedad Española de Hematología Pediátrica. Protocolo de estudio y tratamiento de la púrpura trombopénica inmune. An Esp Pediatr 1996;44:623-31.

- George JN, Woolf SH, Raskob GE, Wasser JS, Aledort LM, Ballem PJ, et al. Idiopathic thrombocytopenic purpura: A practice guideline developed by explicit methods for the American Society of Hematology. Blood 1996;88:3-40.
- http://www.saludaliamedica.com/med/protocolos/protocolos/SETH_pti/02diagnostico
- Warner M, Kelton JG. Approach to the patient with thrombocytopenia. En: Ginsberg J, Kearon C, Hirsh J, editors. Critical decisions in Thrombosis and Hemostasis. Hamilton, Ontario: BC Decker, 1998; p. 338-48.
- Pintavorn P. Is it refractory idiopathic thrombocytopenic purpura? Lancet 1997;349:1770-1.
- Pujol-Moix N. Trombocitopenias. Madrid: Harcourt, 2002.
- Halperin DS, Doyle JJ. Is the bone marrow justified in idiopathic thrombocytopenic purpura? (Abstract.) AJDC 1988;142:508-11.
- Kelton JG, Warkentin TE. Diagnosis of heparin-induced thrombocytopenia: Still a journey, not yet a destination. Am J Clin Pathol 1995;104:611-3.
- Burrows RF, Kelton JG. Fetal thrombocytopenia and its relation to maternal thrombocytopenia. N Engl J Med 1993;329:1463-6.
- Calpin C, Dick P, Poon A, Feldman W. Is bone marrow aspiration needed in acute childhood idiopathic thrombocytopenic purpura to rule out leukaemia. Arch Pediatr Adolesc Med 1998;152:345-7.
- De Mattia D, Del Príncipe D, Del Vecchio GC, Jankovic M, Arrighini A, Giordano P, et al. Acute childhood idiopathic thrombocytopenic purpura: AIEOP consensus guidelines for diagnosis and treatment. Associazione Italiana di Ematologia e Oncologia Pediatrica. Haematologica 2000;85:420-4.
- Balduini CL, Cattaneo M, Fabria F, Greselle P, Iolascon A, Pulcinelli RFM, et al. Inherited thrombocytopenias: A propose diagnostic algorithm from the Italian Gruppo di Studio delle Piastrine. Haematologica 2003;88:582-92.
- Sainio S, Kekomäki R, Riikonen S, Teramo K. Maternal thrombocytopenia at term: A population-based study. Acta Obstet Gynecol Scand 2000;79:744-9.

ALGORITMOS DIAGNÓSTICOS ANTE UNA NEUTROPENIA

M.A. GONZÁLEZ LÓPEZ

Servicio de Hematología. Complejo Hospitalario Xeral-Calde de Lugo.

Introducción

La neutropenia es definida, en términos generales como una reducción significativa del número absoluto de neutrófilos circulante en sangre periférica. El concepto de agranulocitosis implica una forma severa de neutropenia o la ausencia total de neutrófilos circulantes. El recuento absoluto de neutrófilos circulantes -CAN-, se calcula multiplicando el número total de células blancas circulantes por el porcentaje de neutrófilos segmentados más el de bandas observados en el recuento diferencial:

$$\begin{aligned} &\text{Recuento absoluto de neutrófilos -CAN-} \\ & \quad (\times 10^9/l) = \\ & \quad \text{Leucocitos totales } (\times 10^9/l) \times \\ & \quad \times (\% \text{ de bandas} + \% \text{ neutrófilos maduros}) \times 0,01 \end{aligned}$$

Los valores normales para una población determinada son definidos por la media \pm 2 desviaciones estándar de la media. Debido a que el recuento de neutrófilos en humanos varía por edad, sexo, raza y otros factores, los límites bajos del CAN serán diferentes para cada una de esas poblaciones. En general se considera como límite inferior un CAN $\leq 1,5 \times 10^9/l$ para la mayoría de niños y adultos, usándose ese límite para definir la neutropenia en la mayoría de las poblaciones. En general la raza negra muestra CAN ligeramente más bajos que los blancos¹.

El recuento de neutrófilos en sangre periférica refleja el equilibrio entre varios compartimentos o *pool*. En la médula ósea, hay un *pool* mitótico, un *pool* de maduración y un *pool* de depósito. Fuera de la médula ósea, hay un *pool* circulante, un *pool* marginal adherido al endotelio vascular, y un *pool* tisular. El CAN sólo refleja el número de neutrófilos en el *pool* circulante, durante un período de 3 a 6 h, que es el tiempo de tránsito del neutrófilo desde la médula ósea a los tejidos².

Desde el punto de vista práctico la neutropenia suele estratificarse de leve, moderada o severa basándose en el nivel del CAN. Así la neutropenia leve, correspondería a CAN de $1,0$ a $1,5 \times 10^9/l$, la moderada de $0,5$ a $1,0 \times 10^9/l$, y la grave con CAN $\leq 0,5 \times 10^9/l$. Esta estratificación puede ser de utilidad en predecir el riesgo o susceptibilidad de adquirir infección en el

enfermo neutropénico. En un estudio clásico, Bodey et al.³ demuestran que el riesgo de contraer infección en pacientes con neutropenia secundaria a leucemia aguda correlacionaba directamente con el grado y duración de la neutropenia. Este trabajo demuestra que con CAN $\leq 0,1 \times 10^9/l$, la tasa de infecciones alcanzaba al 100 % de los pacientes en 4 semanas, mientras con CAN $> 1,0 \times 10^9/l$ eran necesarios tiempos de exposición tres veces más largos para alcanzar las mismas tasas de infección. Por otro lado, en episodios breves de neutropenia el riesgo de infección grave se limita generalmente a los pacientes con neutropenias severas. No obstante, posiblemente la mejor estratificación o clasificación de las neutropenias es la basada en la misma historia de la neutropenia; pacientes con neutropenia cuantitativamente severa pueden tener pocas infecciones, mientras que otros con neutropenias menos graves presentan infecciones recurrentes severas.

Origen, maduración y cinética de los neutrófilos

El neutrófilo se origina a partir de la célula madre hematopoyética pluripotencial de la médula ósea. Esta célula tiene la capacidad de autorrenovación y de diferenciarse hacia progenitores comisionados de todas las células sanguíneas. La diferenciación de las células requiere de la expresión de receptores en la superficie de las mismas para los distintos factores de crecimiento específicos para cada línea celular y la concentración de múltiples factores de crecimiento hematopoyético y distintas citocinas en el microambiente hematopoyético medular así como por proteínas de la matriz extracelular expresadas en las células de la estroma^{4,6}. Por otro lado algunos componentes del complemento, la adrenalina y ciertas selectinas desempeñan un papel en la cinética del neutrófilo y su motilidad desde los *pool* medulares hasta el marginal^{7,8}. Alguna evidencia experimental sugiere también la existencia de ciertos mecanismos de contrarregulación en la producción y cinética del neutrófilo⁹.

Dos factores de crecimiento, el factor estimulante de colonias granulocíticas (G-CSF) y el de colonias granulocito-macrófago (GM-CSF), son fundamentales en la regulación de la producción y desarrollo del neutrófilo. Ambos, G-CSF y GM-CSF estimulan

la división celular, aceleran el tiempo de tránsito medular e influyen en la expresión de la transcripción de factores que afectan a la síntesis de muchos de los componentes citoplasmáticos de los neutrófilos^{6,10}, por lo que tanto los niveles de expresión relativa y de interacción entre los factores de crecimiento y los factores de transcripción influirán en las propiedades finales de la estructura del neutrófilo, en su producción y en su cinética. Tanto el G-CSF como el GM-CSF son utilizados como tratamiento en diversas formas de neutropenia.

Del total de neutrófilos del organismo humano, aproximadamente un 20 % están en el *pool* de precursores mieloides, un 75 % en el *pool* de depósito medular, un 3 % en el *pool* marginal y solamente un 2 % en el *pool* circulante de sangre periférica². Las células hematopoyéticas medulares destinadas a convertirse en neutrófilos maduros se mueven a través de tres compartimentos o *pool* antes de entrar en la sangre periférica y en los *pool* marginal y tisular²: el compartimento mitótico, el posmitótico y el de depósito. Por estudios de neutrófilos marcados con radioisótopos se conoce que el compartimento vascular está integrado por el *pool* circulante y el *pool* marginal. Los neutrófilos abandonan la sangre desde el *pool* marginal por migración entre las células del endotelio vascular para entrar en el espacio tisular, donde su misión es fagocitar y matar patógenos microbianos. En la tabla 1 se esquematiza la cinética del neutrófilo.

Tanto en el estudio de una neutrofilia como de una neutropenia debe tenerse en cuenta la cinética del neutrófilo y sus movimientos de un compartimento a otro, así como los posibles cambios en la producción y desarrollo de los mismos. Ello conlleva que una neutrofilia puede ser debida a un incremento en la producción, como sucedería en una infección o en un síndrome mieloproliferativo, o como resultado de la inhibición de la migración del neutrófilo desde la sangre periférica a los tejidos como sucede en ciertos trastornos de la quimiotaxis o en los tratamientos con esteroides¹¹. Por el contrario la neutropenia, puede ser debida a una disminución en la producción, a un incremento en la marginación o en el transvase del *pool* circulante al tisular (p. ej., activaciones del complemento)¹², o a la destrucción (p. ej., la neutropenia autoinmune)¹³.

Desafortunadamente, desde el punto de vista clínico, la evaluación de estos pacientes se limita al examen de la sangre periférica y de la médula ósea. Si bien hoy se dispone de técnicas isotópicas sofisticadas, estas son de poca utilidad y baja disponibilidad. Igualmente otros test clínicos como las estimulaciones con adrenalina o hidrocortisona, que producen un transvase del *pool* de depósito medular o del *pool* marginal hacia el circulante, son poco discriminativos y por lo tanto de utilidad limitada en el diagnóstico diferencial.

Susceptibilidad a la infección en la neutropenia

La infección recurrente es la marca de la neutropenia significativa, aunque no todos los casos de neutropenia conllevan obligatoriamente al desarrollo de infección. Los sitios comunes de infección incluyen la cavidad oral y las membranas mucosas con úlceras en la boca, inflamación faríngea y periodontitis. La piel es el segundo sitio centinela de la infección con erupción cutánea, abscesos, ulceraciones y dificultad de cicatrización. El área perineal es también una zona susceptible de infecciones de repetición, si bien los signos clásicos de infección (especialmente el calor y el tumor) son menos evidentes en los pacientes neutropénicos que en los no neutropénicos. En la neutropenia intensa persistente puede desencadenarse infección pulmonar, del tracto gastrointestinal y diseminación sanguínea pudiendo llegar a ser fatales. La neutropenia aislada no incrementa la susceptibilidad a infecciones virales o parasitarias.

Los patógenos más comúnmente implicados en las infecciones de los pacientes con neutropenia corresponden a flora endógena, fundamentalmente es *S. aureus* y los organismos gramnegativos del tracto gastrointestinal y genitourinario. Otros patógenos bacterianos, organismos nosocomiales y hongos son también patógenos frecuentes en neutropenias intensas prolongadas, especialmente en pacientes hospitalizados, con tratamientos quimioterápicos, con exposición a múltiples antibióticos y con el empleo de catéteres.

La susceptibilidad a la infección varía según la etiología de la neutropenia. Así en los pacientes con neutropenia secundaria a fallo en la producción hay una estrecha relación con el CAN. En contraste, en aquellos pacientes que la neutropenia es secundaria a destrucción periférica o marginación de los neutrófilos, no se observa una correlación tan estrecha entre la susceptibilidad a la infección y el CAN.

Los pacientes con neutropenia secundaria a quimioterapia, fallo o agotamiento medular, son los de mayor riesgo para contraer infecciones bacterianas^{3,14,15}. Por el contrario, niños afectados de neutropenia crónica benigna de la infancia con $CAN \leq 0,2 \times 10^9/l$ durante meses o años pueden llegar a no contraer infecciones graves. Igualmente

Tabla 1. Cinética de los neutrófilos

Tiempo medio en mitosis (de mieloblasto a mielocito)	7-9 días
Tiempo medio en posmitosis y depósito (de metamielocito a neutrófilo)	3-7 días
Tiempo de vida media en la circulación	6 h
Media del <i>pool</i> total de neutrófilos*	$4,6 \times 10^{10}$ cél.
Media del <i>pool</i> circulante*	$2,2 \times 10^{10}$ cél.
Media del <i>pool</i> marginal*	$2,3 \times 10^{10}$ cél.
Tasa media del <i>turnover</i> diario*	$1,3 \times 10^{10}$ cél.

*Datos basados en un sujeto de 70 kg de peso.

Tabla 2. Clasificación de las neutropenias

<i>Seudoneutropenias</i>
Neutropenias adquiridas
Infecciones
Bacterianas
Virales
Protozoos
Rickettsias
Fúngicas
Fármacos y agentes químicos
Nutricionales
Caquexia y estados debilitantes
Déficit de vitamina B ₁₂ y/o folatos
Deficiencia de cobre
Neutropenias inmunes
Neutropenia neonatal isoimmune
Neutropenia crónica autoinmune
Linfocitosis T- γ
Síndrome de Felty
Miscelánea
Neutropenia asociada a activación del complemento
Diálisis, <i>bypass</i>
Membranas de oxigenación extracorpórea
Shock anafilactoide
Secuestro esplénico: hiperesplenismo
<i>Neutropenias crónicas y/o congénitas</i>
Neutropenia congénita grave (síndrome de Kostmann)
Neutropenia cíclica
Neutropenia crónica benigna
Familiar
No familiar (neutropenia crónica de la infancia)
Neutropenia asociada a defectos inmunes congénitos
Neutropenia con anomalías de las inmunoglobulinas
Neutropenias con defectos de la inmunidad celular
Disgenesia reticular
Neutropenias asociadas con anomalías fenotípicas
Síndrome de Schwachmann
Hipoplasia cartílago-cabello
Disqueratosis congénita
Síndrome de Barth
Síndrome de Chédiak-Higashi
Mielocatexis
Síndrome del leucocito perezoso
Enfermedades metabólicas

en adultos con neutropenia inmune pueden mostrar CAN muy bajos y no cursar con procesos infecciosos^{16,17}.

Muchos pacientes con neutropenia muestran un recuento de monocitos normal o discretamente elevado. Estas células son fagocitos funcionantes y pueden sustituir de alguna forma la disminución de neutrófilos y posiblemente esto pueda explicar la ausencia de correlación entre el recuento de neutrófilos y la susceptibilidad a la infección en algunos tipos de neutropenia. Se ha podido demostrar que la liberación de los neutrófilos tisulares en la neutropenia crónica mediada por inmunidad es mayor que en la neutropenia inducida por quimioterapia aun con el

mismo grado de neutropenia, sugiriendo que el CAN en sangre periférica, no refleja totalmente la realidad de la neutropenia¹⁸. Por lo tanto parece que el estado de la reserva del *pool* medular de granulocitos puede ser el determinante más importante para predecir la susceptibilidad a la infección bacteriana en los pacientes neutropénicos.

Los tipos de infección observados en pacientes neutropénicos, no dependen solamente del grado o la cronicidad de la neutropenia, sino también de la naturaleza de otras enfermedades concomitantes y de la situación clínica del paciente. En pacientes con neutropenia intensa secundaria a descenso en la producción, pero que mantienen un buen estado clínico, pueden pasar semanas sin infección, aunque ésta sea inevitable. En pacientes debilitados y/o recibiendo quimioterapia mielodepresora la susceptibilidad a la infección es más elevada.

Clasificación y diagnóstico diferencial de la neutropenia

Esencialmente la neutropenia puede ser debida a una disminución en la producción de neutrófilos, un aumento en la salida de los mismos desde el *pool* circulante hacia el *pool* marginal o al tisular, un aumento en la destrucción periférica o bien a la combinación de estas causas¹⁹. Estos mecanismos de producción de la neutropenia han sido determinados mediante técnicas de leucocinética y cultivos celulares de médula ósea. Estos ensayos si bien de utilidad en la experimentación, son de poca aplicabilidad en el diagnóstico clínico de la neutropenia.

Desde el punto de vista práctico el algoritmo diagnóstico de una neutropenia debe basarse en el razonamiento fisiológico de producción de la misma, es decir, en la localización del defecto en la producción, distribución, destrucción o *turnover* del granulocito.

La neutropenia por tanto puede tener múltiples causas, por lo tanto desde el punto de vista práctico en clínica humana se puede proponer una clasificación simple, como la que muestra la tabla 2. El aspirado y/o la biopsia de médula ósea es el proceder diagnóstico con mayor rentabilidad en el diagnóstico de una neutropenia. Esta clasificación, en general guarda una buena correlación con la celularidad medular y la susceptibilidad a infecciones.

La clasificación de alguna de las neutropenias listadas en la tabla 2 depende del curso clínico, y debido a que los datos de laboratorio de estas neutropenias pueden superponerse, el diagnóstico diferencial es en muchas ocasiones difícil. En algunos casos es necesario un seguimiento clínico antes de establecer el diagnóstico. Por otro lado en algunos casos una correcta tipificación de la neutropenia no tenga relevancia clínica.

Evaluación del paciente con neutropenia

La evaluación clínica de la neutropenia utiliza como herramientas, la historia clínica, el examen físico y una

serie de pruebas selectivas de laboratorio para determinar su etiología, severidad y cronicidad. El aspirado y/o la biopsia de médula ósea es sin duda la prueba de mayor rentabilidad diagnóstica. Algunos autores han preconizado la utilización de test de estimulación con hidrocortisona, que evalúa el *pool* de reserva medular²¹, o con adrenalina, que evalúa la talla del *pool* marginal, para evitar otras pruebas, pero la sensibilidad y especificidad de estos test es baja.

La evaluación debe comenzar por la confirmación de la neutropenia y descartar pseudoneutropenias²². Habitualmente deben hacerse recuentos repetidos para eliminar la posibilidad de bajos recuentos transitorios, por ejemplo, los asociados con enfermedad viral aguda, particularmente en niños jóvenes.

La anamnesis debe enfocarse sobre los detalles de la evaluación de las infecciones, incluyendo tipo, severidad, frecuencia y duración de las infecciones recurrentes y de la neutropenia, edad de debut de la sintomatología. Estos datos serán orientativos de proceso congénito o adquirido. La exposición a drogas y el uso de las mismas debe evaluarse cuidadosamente dado que la exposición a drogas es una causa muy común de neutropenia adquirida transitoria. Los cuadros clínicos infecciosos recientes pueden orientar a cerca de la severidad de la neutropenia y por otro lado la propia infección puede ser causa de neutropenia. Debe realizarse una historia familiar enfocada a la incidencia familiar de enfermedades infecciosas recurrentes y a los episodios de muerte súbita inexplicables en la infancia. En la neutropenia neonatal, la historia materna es de gran importancia. Dado que la realización de recuentos hemáticos es una práctica rutinaria en muchas patologías y en exámenes en salud, se debe, si es posible tratar de acceder a esa información anterior. El acceso a esta información nos puede proveer una rápida confirmación de si la neutropenia corresponde a un episodio aislado reciente o si tiene una evolución crónica.

El examen físico debe enfocarse a la investigación de signos y secuelas de infecciones recurrentes o de instauración reciente. La piel y la mucosa oral son lugares especialmente comunes de infección crónica o recurrente en pacientes con neutropenia. En los niños debe valorarse el percentil de crecimiento, y en la neutropenia crónica hacer un seguimiento de dicho percentil. Deben descartarse anomalías fenotípicas, especialmente defectos óseos. Otras áreas que requieren especial atención son la presencia de palidez o púrpura equimótica o petequeal, que podrían sugerir un déficit asociado en la producción de hematíes o plaquetas orientando hacia una enfermedad hematológica más extensa. La presencia de linfadenopatías, hepatosplenomegalia u otras anomalías deben ser también cuidadosamente exploradas.

El examen de laboratorio debe incluir inicialmente un recuento sanguíneo con recuento diferencial manual y evaluación de la citología de sangre periférica.

La intensidad y duración de la neutropenia determinarán en gran medida la extensión de las pruebas de laboratorio a realizar. Si la neutropenia es detectada concomitantemente o poco tiempo después de una infección viral, debe realizarse un nuevo recuento sanguíneo completo transcurridas 2 a 4 semanas para documentar si hay o no recuperación del CAN. En casos de neutropenia aislada debe realizarse un recuento celular sanguíneo un mínimo de 2 veces por semana durante 6 semanas para establecer si existe un ciclo de 21 ± 4 días, que diferenciarían las neutropenias cíclicas de la neutropenia congénita severa. En los casos típicos de neutropenia cíclica el CAN es generalmente $\leq 0,2 \times 10^9/l$ en el nadir del ciclo. La valoración de la citología de sangre periférica puede ser muy orientativo y de utilidad diagnóstica y etiológica en algunas formas de neutropenia: presencia de células inmaduras y atípicas, células rojas nucleadas, hipersegmentación de los neutrófilos, gránulos excesivamente grandes, núcleos picnóticos, etc.

El aspirado y/o la biopsia de médula ósea es la técnica diagnóstica de mayor utilidad en el estudio de las neutropenias que generalmente nos permitirá diferenciar las secundarias a mecanismos periféricos de las debidas a déficit en la producción de neutrófilos, sea cual sea la causa de la misma (bloqueos madurativos, lesiones infiltrativas, etc.). Así mismo el aspirado permitirá la realización de estudios citogenéticos en caso de ser necesarios.

Basándose en la historia clínica, la citología en sangre periférica y en médula ósea, los pacientes pueden ser identificados como neutropenia primaria o secundaria a defectos en la médula ósea (defectos en la producción de neutrófilos) o bien de mecanismo periférico (trastornos en la redistribución y/o problemas en la supervivencia del neutrófilo). Una vez establecido este nivel, nos permitirá delinear las siguientes pruebas diagnósticas. En la tabla 3 se listan las pruebas de utilidad clínica en el estudio de la neutropenia.

Conclusión

Los neutrófilos desempeñan un papel crítico en la respuesta inflamatoria aguda y en la defensa del huésped frente a la infección bacteriana. La neutropenia, una disminución en el número de estas células, predispone a la infección, principalmente por organismos bacterianos residentes en el propio cuerpo del paciente. La neutropenia se define por un recuento absoluto de neutrófilos -CAN- inferior a $1,5 \times 10^9/l$. La susceptibilidad a la infección bacteriana en la neutropenia correlaciona con el grado de la misma, siendo el riesgo de infección mayor cuanto más severa sea la neutropenia. La neutropenia puede ser debida tanto a defectos intrínsecos de la proliferación y maduración de las células progenitoras mieloides y de la célula madre hematopoyética, como secundarias, causadas por factores extrínsecos a las células mieloides medulares. La eva-

Tabla 3. Pruebas de utilidad en la evaluación de la neutropenia

Prueba	Indicación y utilidad
Recuento diferencial manual y valoración de la citología de sangre periférica	Confirmación de la neutropenia Descartar seudoneutropenias o y neutropenias espúreas Valorar alteraciones citológicas en sangre periférica
Test de estimulación con hidrocortisona	Trasvase del <i>pool</i> de depósito medular al circulante (utilidad limitada)
Test de estimulación con adrenalina	Trasvase del <i>pool</i> marginal al circulante (utilidad limitada)
Recuentos celulares semanales (2-3 veces/semana × 6 semanas)	Seguimiento y diagnóstico de la neutropenia Monitorización de la resolución de la neutropenia
Aspirado y/o biopsia de médula ósea	Investigación de defectos intrínsecos de la médula ósea (mielodisplasia, leucemia, infiltraciones, etc.) Mielocatexis Neutropenia crónica grave: bloqueo madurativo a nivel del promielocito Neutropenia crónica benigna: bloqueo adurativo a nivel del mielocito Megaloblastosis (déficit de B ₁₂ o folatos)
Estudios de colagenopatías y autoinmunidad	ANA, anti-ADN, c ₃ , c ₄ , ENA, etc.
Estudio anticuerpos antineutrófilo	Neutropenia autoinmune o isoimmune Evaluación de neutropenias en recién nacidos
Evaluación de la inmunidad	Detección de defectos de la inmunidad celular o humoral Detección de portadores de VIH
Estudios metabólicos	Determinación de Cu, vitamina B ₁₂ , folato Diagnóstico de errores metabólicos del neonato
Estudios radiológicos de huesos largos	Evaluación de anomalías fenotípicas asociadas a neutropenia
Estudios citogenéticos	Síndrome de Barth, etc.
Fragilidad cromosómica	Anemia de Fanconi Disqueratosis congénita
Estudio de la función pancreática exocrina	Síndrome de Schwachmann
Cultivos celulares de médula ósea	Evaluación de la producción de CFU

luación de estos pacientes a la hora de establecer el diagnóstico de la neutropenia, conlleva la confirmación de la neutropenia y el examen citológico de la sangre periférica. Son de extrema importancia la historia clínica pormenorizada, con atención al comienzo de la neutropenia y a la historia infecciosa del paciente, el examen físico, y la historia familiar. Dependiendo de la historia clínica serán necesarias una serie de pruebas adicionales. El aspirado y/o la biopsia de médula ósea son muy importantes en la evaluación diagnóstica.

Bibliografía

1. Reed WW, Diehl LF. Leukopenia, neutropenia and reduced hemoglobin levels in healthy American Blacks. Arch Intern Med 1991;151:501-5.
2. Warner HR, Athens JW. An analysis of granulocyte kinetics in blood and bone marrow. Ann NY Acad Sci 1964;113:523-36.
3. Bodey GP, Buckley M, Hazte YS, Freireich EJ. Quantitative relationships between circulating leukocytes and infections in patients with leukemia. Ann Intern Med 1966;64:328-40.
4. Bianco P, Robey PG. Marrow stromal cells. J Clin Invest 2000;105:1663-8.
5. Chan JH, Watt SM. Adhesion receptors on hematopoietic progenitor cells. Br J Haematol 2001;112:541-57.
6. Sieff CA. Hematopoietic cell proliferation and differentiation. Curr Opin Hematol 1994;1:310-20.
7. Curnett JT, Coates TD. Disorders of phagocyte function and number. En: Hoffman R, et al, editors. Hematology: Basic Principles and Practice. 3rd ed. Philadelphia: Churchill Livingstone, 2000.
8. Sieff CA, Williams DA. En: Handin RL, editor Blood: Principles and Practice of Hematology. Philadelphia: Lippincott, 1995.
9. Broxmeyer H, Gentile P, Cooper S, et al. Fintional activities of acidic isoferitins and lactoferitin in vitro and in vivo. Blood Cells 1984;10:397.
10. Hannen M, Banning U, Boning H, et al. Cytokine-mediated regulation of granulocyte colony-stimulating factor production. Scand J Immunol 1999;50:461-8.
11. Dale D, Fauci A, Guerry D, Woff S. Comparison of agents producing a neutrophilic leukocytosis. J Clin Invest 1975;56:808-15.
12. Jacob J. Granulocyte-complement interaction. Arch Intern Med 1980;138:461.
13. Logue G, Shimm D. Autoimmune granulocytopenia. Annu Rev Med 1980;31:191.
14. Manroe B, Rosenfeld C, Weinberg F, Browne R. The differential leukocyte count in the assessment and outcome of early-onset group B streptococcal disease. J Pediatr 1977;91:632.
15. Howard M, Strauss R, Johnston R. Infections in patients with neutropenia. Am J Dis Child 1977;131:788.
16. Lalezari P, Khorshidi M, Petrosova M. Autoimmune neutropenia in infancy. J Pediatr 1986;109:764.
17. Kyle R. Natural history of chronic idiopathic neutropenia. N Engl J Med 1980;302:908.
18. Wright D, Meirovics A, Foxley J. Assessing the delivery of neutrophils to tissues in neutropenia. Blood 1986;67:1023.
19. Boxer L, Dale DC. Neutropenia: Causes and Consequences. Semin Hematol 2002;39:75-81.
20. Watts RG. Neutropenia. En: Richard Lee, et al, editors. Wintrobe's Clinical Hematology. 10th ed. Baltimore: Williams and Wilkins, 1999.
21. Senn H, Hollan JF, Banerjee T. Kinetic and comparative studies on localized leukocyte mobilization in normal man. J Lab Clin Med 1969;74:742-56.
22. Savge R. Pseudoleukocytosis due to EDTA-induced platelet clumping. Am J Clin Pathol 1984;81:317.

TECNOLOGÍA DE *MICROARRAYS* DE ADN EN HEMATOPATOLOGÍA

P. JARES¹ Y E. CAMPO²

¹Unidad de Genómica. Instituto de Investigación Biomédica August Pi i Sunyer. ²Unidad de Hematopatología. Servicio de Anatomía Patológica. Hospital Clínico. Universidad de Barcelona.

Introducción

Los avances en las diferentes tecnologías de producción de *microarrays* de ADN de alta densidad permiten el análisis simultáneo de la expresión gran número de genes de una muestra determinada. Uno de los ámbitos de aplicación más desarrollados de esta tecnología es el cáncer y en particular las neoplasias hematológicas. El conjunto de genes que se expresan en las células es consecuencia de diversos factores como la estirpe celular de origen, el estado de diferenciación y su actividad funcional. La identificación de perfiles de expresión global de la célula o, más generalmente, la expresión coordinada de determinados grupos de genes relacionados con estados de diferenciación o funciones determinadas como proliferación o respuesta a estímulos concretos (*signature profile*)¹ proporciona una información de gran valor con diversas aplicaciones en hematopatología. Las líneas en las que esta tecnología está produciendo un importante avance son diversas e incluyen fundamentalmente la definición de perfiles de expresión específicos asociados con categorías diagnósticas ya conocidas, el descubrimiento de nuevas entidades o tipos tumorales, el establecimiento de nuevos parámetros pronósticos, el reconocimiento de nuevos mecanismos patogénicos y la posibilidad de identificar nuevas dianas terapéuticas en relación a las alteraciones moleculares básicas de la neoplasia (tabla 1).

Tecnología de *microarrays* de ADN

Los *microarrays* han mostrado su utilidad en una gran variedad de aplicaciones como el genotipado de polimorfismos de nucleótidos sencillos (SNP), el análisis de mutaciones, la identificación de secuencias genómicas con las que interaccionan ciertas proteínas (factores de transcripción) o el estudio de alteraciones genómicas estructurales mediante hibridación genómica comparada en formato de *microarrays* (ganancias y pérdidas de regiones cromosómicas). Sin embargo, la aplicación más extendida de los *microarrays* consiste en el análisis de los patrones de expresión de miles de genes en un solo experimento de hibridación. Esta aproximación ha permitido a los científicos pasar de investigar fenómenos individuales a poder analizar siste-

mas complejos y vías enteras de regulación génica^{2,3}.

El principio fundamental de los *microarrays* de ADN se basa en la habilidad de los fragmentos de ácidos nucleicos de cadena sencilla de hibridar con una alta especificidad a una segunda cadena que contenga una secuencia complementaria, generándose de esta forma moléculas de doble cadena⁴. Los *microarrays* están constituidos por una matriz sólida sobre la que se ordenan miles de fragmentos de ácidos nucleicos. Actualmente, existen dos grandes plataformas tecnológicas de *microarrays* que son utilizadas de forma general y que difieren en la naturaleza de los ácidos nucleicos empleados para su fabricación: *microarrays* de cADN y *microarrays* de oligonucleótidos. Los primeros, también denomina-

Tabla 1. Aplicaciones de la tecnología de *microarrays* de ADN en hematopatología

Confirmación de categorías diagnósticas

Neoplasias linfoides
Leucemias agudas linfoblásticas
Leucemias agudas mieloblásticas

Reconocimiento de nuevas entidades o subtipos tumorales

Diferentes tipos de linfomas de células grandes
Nuevos tipos de leucemias agudas linfoblásticas B y T

Establecimiento de nuevos parámetros pronósticos

Modelo predictivo en linfomas de células grandes de fenotipo B
Perfil proliferativo en linfoma de células del manto
Desarrollo de leucemia aguda mieloide postratamiento en LLA-B
Respuesta al tratamiento con Rituximab

Descubrimiento de nuevos mecanismos patogénicos

Linfoma de células del manto ciclina D1 negativo
Vía de NFκB en linfomas de células grandes activados (ABC)
HoX11 en LLA-B
Expresión preferencial de genes en cromosomas X y 21 en LLA-T hiperdiploides

Identificación de nuevas dianas terapéuticas

Bloqueo de la vía de NFκB en linfomas de células grandes-B activados

dos *spotted arrays*, son producidos por la impresión sobre soportes sólidos de millares de fragmentos de ácidos nucleicos en posiciones definidas^{5,6}. Por otro lado, los *microarrays* de oligonucleótidos se basan principalmente en la síntesis *in situ* de oligonucleótidos en un soporte sólido. En este grupo de *microarrays* destaca la tecnología GeneChip de Affymetrix (Santa Clara, CA, USA)^{6,7}.

Arrays de cADN o *spotted arrays*

El proceso de fabricación de estos arrays consiste en la impresión a altas densidades de ácidos nucleicos mediante la utilización de un robot triaxial^{5,6} (fig. 1). Las sondas impresas pueden corresponder a productos de PCR derivados de clones de genotecas de cADN, o recientemente, se ha introducido una nueva variante que consiste en la impresión de oligonucleótidos presintetizados que tienen un tamaño de entre 50-80 bases. Los robots (*spotter* o *arrayer*) utilizados en la manufacturación de estos *microarrays* permiten el transporte de pequeñísimos volúmenes (picolitros) desde una micropilaca que contiene ácidos nucleicos en solución a un soporte sólido, como puede ser un portaobjetos de

cristal, una membrana de nailon o de nitrocelulosa^{3,4}. Actualmente estas tecnologías permiten depositar más de 30.000 cADN en la superficie de un portaobjetos convencional. Una ventaja de este sistema es que el usuario puede diseñar cualquier molécula de ácido nucleico que quiera imprimir en el *microarray*. Esto confiere una gran flexibilidad permitiendo la fabricación de pequeños arrays (baja densidad) para usos muy específicos. Esta tecnología también posibilita el estudio de genes procedentes de genotecas de cADN que no han sido secuenciadas, lo que puede facilitar el descubrimiento de nuevos genes. Una desventaja de estos sistemas es que la uniformidad en la impresión de los ácidos nucleicos depende de muchos factores, por ejemplo, la concentración inicial del material de partida, la cantidad de material depositado en la superficie, condiciones ambientales entre otras. Como consecuencia de esta variabilidad, la única medida fiable que podemos utilizar es la relación de los niveles de expresión cuando dos muestras son hibridadas sobre el mismo array. Así, la estrategia experimental utilizada en arrays de cADN implica la comparación relativa de dos muestras. A partir de ARN total o mensajero

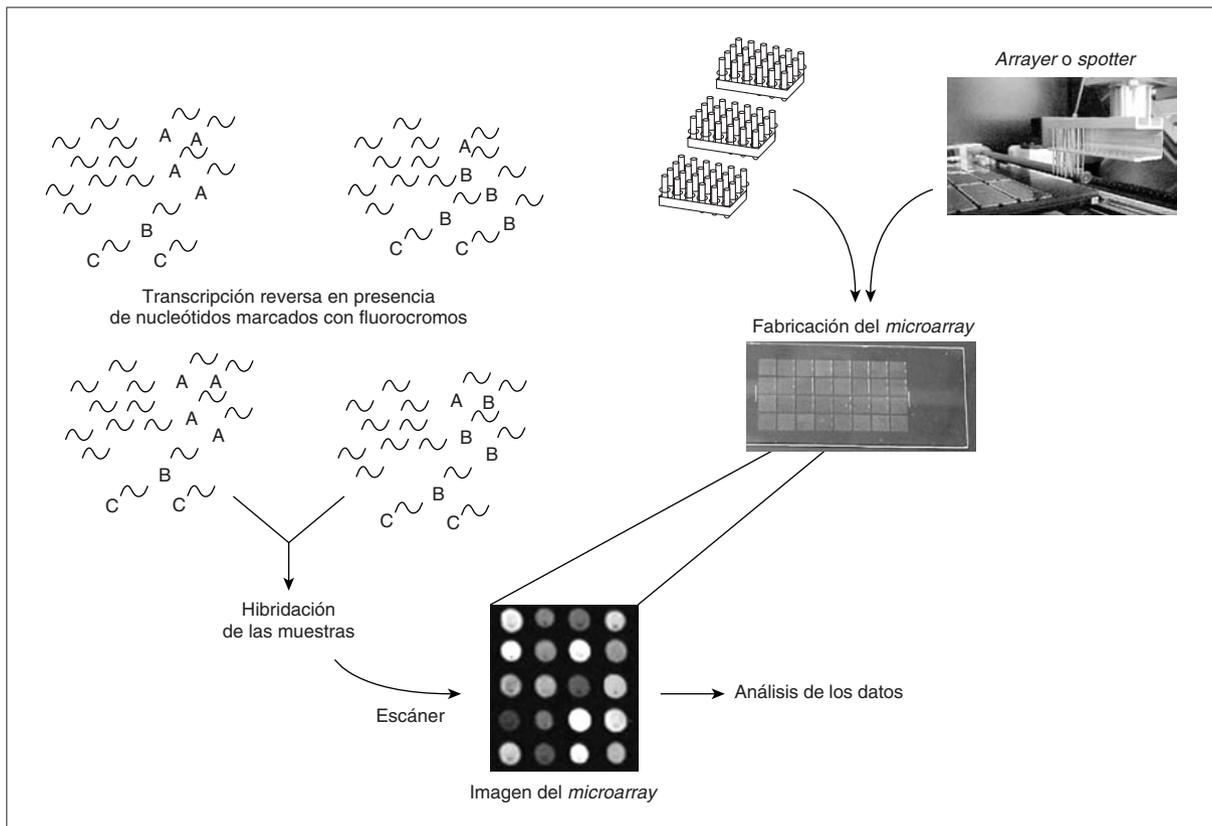


Figura 1. Análisis de la expresión génica mediante *spotted arrays* (imágenes cedidas por D. Petersen, ATC/NCI). A partir de una genoteca de cADN, distribuida en placas de 96 pocillos, se amplifican por PCR los diferentes cADN y se imprimen sobre un portaobjetos. ARN procedente de las muestras se utiliza en una reacción de transcripción inversa para generar un cADN marcado con fluorocromos. Estos cADN marcados serán cohibridados sobre el array. Mediante un escáner se realizará la lectura del *microarray* y se procederá al análisis de los resultados.

derivado de las muestras que se desean comparar se genera un cADN que será marcado con fluorocromos (generalmente Cy3 y Cy5). Las dos muestras marcadas se cohibridan sobre el microarray, y posteriormente se realizan lavados para eliminar las uniones no específicas. A continuación el microarray es analizado mediante un escáner a dos longitudes de ondas diferentes dependiendo de los fluorocromos utilizados. La hibridación sobre los diversos ácidos nucleicos del array producirá una señal que será proporcional a la cantidad de ARN mensajero de un determinado gen en dichas muestras. Se obtiene una imagen monocromática para cada uno de los fluorocromos que es convertida en una imagen falsa de color (Cy5 color rojo, Cy3 color verde) para facilitar la interpretación. Estas imágenes son superpuestas de tal manera que se genera una razón (Cy5/Cy3) que indicara un aumento de la expresión génica (> 1, color rojo), una disminución en los niveles de expresión (< 1, color verde) o la ausencia de diferencias (= 1, color amarillo), entre la muestra problema y el control.

Microarrays de oligonucleótidos

Esta tecnología se basa en la síntesis *in situ* de oligonucleótidos sobre una superficie de silicio mediante técnicas fotolitográficas^{7,8} (fig. 2). Actualmente, el protocolo utilizado por Affymetrix para la síntesis de oligonucleótidos limita a 25 bases la longitud de los mismos, y la última generación de chips manufacturados permite analizar más de 20.000 genes en un solo chip. Para estudiar la expresión

génica de un gen se sintetizan entre 11 y 20 oligonucleótidos diferentes. En su diseño se utiliza la información presente en las bases públicas de datos para generar oligonucleótidos que no se solapan entre sí, que sean altamente específicos de cada uno de los genes y que estén situados, preferentemente, en la región 3' de los transcritos. Estos oligonucleótidos, cuya secuencia es idéntica a la presente en el ARN mensajero, son denominados Perfect Match (PM). Junto a éstos se sintetizan otra serie de oligonucleótidos idénticos a los anteriores, pero que contienen un cambio en la posición central. Estos oligonucleótidos son denominados mismatch (MM), y son utilizados como control de la señal inespecífica. La tecnología de Affymetrix, permite analizar cuantitativamente y cualitativamente los niveles de expresión génica, para lo cual una sola muestra es híbrida en cada chip. A partir de ARN total se genera un cADN de cadena doble utilizando un oligo-(dT) que contiene la región de unión de la ARN polimerasa T7. Posteriormente, mediante una transcripción *in vitro* en presencia de nucleótidos marcados con biotina, se genera un cARN biotinilado. Este cARN será fragmentado e hibridado con el chip. El chip es revelado mediante la incubación con estreptavidina marcada con un fluorocromo (R-phycoerytrin). Posteriormente se realiza una incubación con anticuerpos marcados con biotina anti-estreptavidina y una segunda incubación con estreptavidina marcada con fluorescencia. Este sistema permite conseguir una amplificación de la señal que será detectada mediante un escáner confocal.

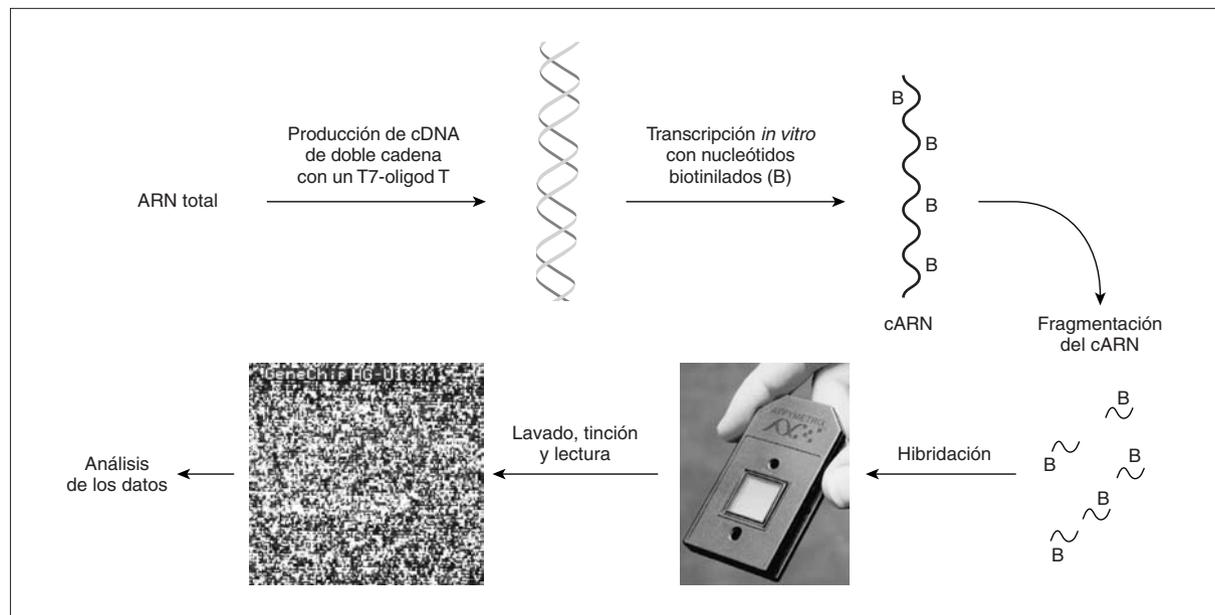


Figura 2. Visión esquemática de un experimento utilizando la plataforma de Affymetrix. ARN procedente de la muestra es convertido a cADN de cadena doble que contendrá una secuencia de inicio de la transcripción reconocida por la T7RNA polimerasa. Durante la transcripción *in vitro* se incorporan nucleótidos biotinilados y se genera un cARN que será hibridado sobre un *genechip*. El *microarray* es leído mediante un escáner confocal y los resultados son analizados.

Perfiles de expresión asociados a tipos tumorales específicos

Diversos estudios mediante *microarrays* han demostrado claramente la especificidad de los diferentes perfiles de expresión de las neoplasias linfoides y mieloides reconocidas mediante los métodos diagnósticos convencionales de morfología, fenotipo, genética y biología molecular. De esta manera, se ha definido el perfil de expresión distintivo de la leucemia linfática crónica (LLC), linfoma de células del manto (MCC), linfomas foliculares y linfomas de células grandes⁹⁻¹². Estudios iniciales habían reconocido el diferente perfil de expresión de leucemias agudas linfoblásticas y mieloblásticas¹³. Más recientemente, se han identificado los perfiles de expresión que permiten distinguir las leucemias mieloblásticas agudas (LMA) con las translocaciones específicas t(8;21)(q22;q22), inv(16)(p13;q22) y la t(15;17)(q22;q12) que implican respectivamente a los genes quiméricos *AML1-ETO*, *CBFB-MYH11* y *PML-RAR*¹⁴.

Además de reconocer estas grandes entidades, los estudios de *microarrays* están definiendo los perfiles específicos de subtipos de tumores concretos que tienen importancia en su biología y la clínica de los pacientes. Así, en la LLC se ha identificado el perfil que distingue los tumores con hipermutaciones en el gen de las inmunoglobulinas de aquellos casos con ausencia de mutaciones. Estos perfiles de expresión, al igual que el estado mutacional del gen de las inmunoglobulinas se asocian a la conducta biológica del tumor y el pronóstico de los pacientes^{10,15}. Los perfiles de expresión en las leucemias linfoblásticas agudas (LLA) de línea B permiten distinguir los diferentes subtipos con alteraciones genéticas específicas como hiperdiploidía y las translocaciones t(9;22), t(1;19), t(12;21), t(11q23) que implican a los genes *BCR-ABL*, *E2A-PBX1*, *TEL-AML1* y *MLL*, respectivamente¹⁶. En las LLA de fenotipo T, los perfiles de expresión reconocen diferentes tipos de leucemias en relación a la expresión de oncogenes específicos como *LYL1*, *HOX11* y *TAL1* que a su vez se asocian con los estadios de diferenciación T pro-T, timocito cortical inicial y timocito cortical tardío, respectivamente¹⁷.

El número de genes diferencialmente expresados en los distintos tipos de tumores y sus variantes son generalmente muy elevados confirmando su distinto origen celular y biología. Sin embargo, el número mínimo de genes que pueden ser necesarios para establecer un diagnóstico diferencial entre diferentes entidades son escasos. Así, el número de genes que distinguen MCL de otros linfomas es de varios miles. Sin embargo, para construir un modelo que permita diferenciar MCL de otros linfomas bastan con alrededor de 40 genes¹². En la LLC, el número de genes que se encuentra diferencialmente expresado entre casos con o sin mutaciones del gen de las inmunoglobulinas es alrededor de 175. Sin embargo, basta uno, ZAP-70, para predecir con una gran

exactitud el subtipo de LLC^{10,15}. Estas características sugieren que la aplicación clínica de estos conocimientos podrá realizarse a través de una plataforma diagnóstica reducida (*minichip*) o utilizando técnicas convencionales de citometría de flujo o RT-PCR cuantitativa como en el caso de ZAP-70 en LLC en el que estas técnicas permiten predecir la conducta biológica del tumor con la misma precisión que el estado mutacional del gen de las inmunoglobulinas y de una forma técnica más sencilla^{18,19}.

Reconocimiento de nuevas entidades o subtipos tumorales

El análisis sistemático de determinados tipos de neoplasias mediante *microarrays* está permitiendo identificar nuevas entidades no reconocidas mediante los métodos convencionales diagnósticos. Así, en los linfomas de células grandes de fenotipo B (LCG), se han reconocido al menos dos tipos moleculares diferentes, uno con un perfil de expresión similar al de las células linfoides del centro germinal del folículo, denominado tipo centro germinal B (CGB), al que corresponden el 50% de todos los LCG, y un segundo grupo compuesto por un 30% de estos tumores cuyo perfil de expresión es similar al de las células B activadas (ABC) con una relativa abundancia de genes implicados en la síntesis y secreción de proteínas. Finalmente, un 20% de LCG tienen un perfil de expresión que no puede clasificarse como ninguno de los dos anteriores. Estos subtipos tumorales se relacionan en parte con una morfología centroblástica e inmunoblástica, respectivamente, y con alteraciones genéticas particulares como la presencia de la translocación t(14;18) y amplificación del gen *REL* en el grupo CGB. Esta diferencia molecular se relaciona también con la supervivencia de los enfermos que es significativamente mejor en los de tipo CGB¹¹.

De forma similar, el análisis de LLA-B ha permitido identificar un nuevo tipo de LLA con cariotipos diploides, pseudodiploides o hiperdiploides que carecen de las translocaciones conocidas. Las diferencias de expresión con otras LLA-B son muy importantes lo que sugiere que se trate realmente de un tipo diferente con un mecanismo patogenético distinto¹⁶.

Establecimiento de nuevos parámetros pronósticos

Los estudios de *microarrays* en neoplasias hematológicas están generando nuevos modelos de valor pronóstico que en algunos casos mejoran los parámetros actuales basados fundamentalmente en criterios clínicos. Algunos de los nuevos tipos de neoplasias reconocidos tienen por sí mismos valor pronóstico. Así el grupo de LCG de tipo CGB tiene un mejor pronóstico que el tipo ABC¹¹ y la LLA-T con expresión de *HOX11* se comporta significativamente de forma más favorable que los casos con otro tipo de perfiles oncogénicos de activación¹⁷.

Además de estos parámetros, determinados patrones de expresión permiten establecer modelos predictivos de supervivencia o respuesta a tratamiento. Estos grupos de genes son diferentes para cada tipo de tumor indicando que los factores pronósticos son propios de cada enfermedad. Así, en los LCG se ha podido diseñar un modelo pronóstico basado en los perfiles de expresión de 4 características biológicas celulares distintas que incluyen los genes relacionados con el centro germinal del folículo, la respuesta global del ganglio linfático, la respuesta proliferativa y la expresión de genes del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC) de clase II. La alta expresión de las dos primeras características se asocia a un buen pronóstico mientras que una alta proliferación y una pérdida de expresión de genes relacionados con el HMC se asocian a mal pronóstico. Estos perfiles se pueden combinar en un modelo multivariante que permite clasificar los pacientes en grupos de muy buen pronóstico, riesgo intermedio y mal pronóstico con una supervivencia a los 5 años de más del 70, 34 y 15%, respectivamente. Este modelo es independiente de otros modelos clínicos como el Índice Pronóstico Internacional (IPI)¹¹.

En MCL, el análisis del perfil de expresión de una larga serie de alrededor de 100 casos ha revelado una significativa asociación entre el patrón de expresión proliferativo y la supervivencia de los pacientes¹². De esta manera los pacientes incluidos en el grupo altamente proliferativo tienen sólo una supervivencia media de 0,8 años mientras que los pacientes con baja proliferación tienen una supervivencia media de 6,7 años. Estos hallazgos confirman estudios clinicopatológicos previos en los que la proliferación se había revelado como un factor pronóstico independiente²⁰. Sin embargo, el estudio de *microarrays* proporciona un valor cuantitativo y altamente discriminativo. Este modelo pronóstico se construye con el valor medio de sólo 20 genes y, aunque existen otros genes con valor pronóstico no relacionados con proliferación, ninguno mejora el valor predictivo del modelo. Será necesario confirmar en estudios futuros el valor de estos parámetros en relación a otras formas más sencillas de evaluar la proliferación tumoral.

Además de generar modelos pronósticos de supervivencia los estudios de *microarrays* están permitiendo valorar la respuesta a determinados tratamientos como rituximab en linfomas foliculares o STI571 en leucemia mieloide crónica basados en el análisis del perfil de expresión del tumor primario al diagnóstico^{21,22}. Curiosamente, el análisis de *microarrays* en LLA-B, ha detectado un perfil de expresión que predice la recaída en forma de leucemia aguda mieloblástica secundaria al tratamiento, particularmente en los pacientes con la translocación $t(12;21)$ *TEL-AML1*¹⁶.

Descubrimiento de nuevos mecanismos patogénicos y posibles dianas terapéuticas

Una de las perspectivas todavía poco desarrolladas de los estudios de *microarrays* es el descubrimiento de nuevas vías patogénicas y la identificación de nuevas dianas terapéuticas. En este sentido es interesante que los LCG de tipo célula B-activada (ABC) presentan una sobreexpresión de genes relacionados con la vía de NF- κ B y líneas celulares derivadas de estos linfomas respondan al tratamiento con inhibidores del proteasoma que bloquean la degradación de inhibidor de este factor de transcripción. Estas observaciones han permitido el inicio de ensayos clínicos en estos linfomas con inhibidores del proteasoma.

El MCC está claramente definido por su morfología fenotipo, y la constante presencia de la translocación $t(11;14)$ que produce la sobreexpresión de ciclina D1. El análisis de una larga serie de MCL mediante *microarrays* ha permitido identificar un pequeño subgrupo de estos linfomas con las mismas características morfológicas y el mismo perfil de expresión génica pero negativas para la ciclina D1. Estos tumores parecen sobreexpresar ciclina D2 y D3 indicando que podrían ser mecanismos patogénicos alternativos a ciclina D1. Aunque el número de casos es pequeño la curva de supervivencia de estos tumores es similar a los MCL ciclina D1 positivos¹².

Los estudios citogenéticos en LLA-T han demostrado algunas translocaciones que activan ciertos oncogenes como *LYL1*, *HOX11*, y *TAL1*. Sin embargo, la frecuencia de estas translocaciones es baja. Curiosamente, un número importante de LLA-T sobreexpresan los mismos oncogenes sin evidencia de anomalías cromosómicas indicando que pueden existir otros mecanismos que activen estos oncogenes. Los estudios de *microarrays* han demostrado que el perfil de expresión global de las leucemias está asociado a la activación de oncogenes determinados independientemente de la detección de la anomalía cromosómica. Estos estudios también han podido demostrar la existencia de una LLA-T con un perfil similar a las LLA-T con activación de *HOX11* pero sin evidencia de sobreexpresión de este oncogén. En estas leucemias se ha detectado la activación de un homólogo gen *HOX11L2* que pudiera generar esta leucemia a través de vías similares. Sin embargo, el pronóstico de las LLA-T con activación de *HOX11L2* fue peor que las LLA-T con sobreexpresión de *HOX11*¹⁷.

En conclusión, los estudios de *microarrays* están proporcionando nuevas perspectivas en la clasificación de las neoplasias hematológicas con el descubrimiento de nuevas entidades, el diseño de nuevos modelos pronósticos y la posibilidad de identificar nuevas dianas terapéuticas. Es todavía temprano para prever cuál será el desarrollo y aplicación prác-

tica de estas tecnologías en la actividad asistencial pero es seguro que el conocimiento generado permitirá un mejor tratamiento de estos pacientes.

Bibliografía

1. Schaffer AL, Rosenwald A, Hurt EM, Giltman JM, Lam LT, Pickeral OK, Staudt LM. Signatures of the immune response. *Immunity* 2001;15:375-85.
2. Holloway AJ, Van Laar RK, Tothill RW, Bowtell DD. Options available—from start to finish—for obtaining data from DNA microarrays II. *Nat Genet* 2002;32(Suppl):481-9.
3. Barrett JC, Kawasaki ES. Microarrays: The use of oligonucleotides and cDNA for the analysis of gene expression. *Drug Discov Today* 2003;8:134-41.
4. Southern E, Mir K, Shchepinov M. Molecular interactions on microarrays. *Nat Genet* 1999;21(1 Suppl):5-9.
5. Cheung VG, Morley M, Aguilar F, Massimi A, Kucherlapati R, Childs G. Making and reading microarrays *Nat Genet* 1999;21(1 Suppl):15-9.
6. Eisen MB, Brown PO. DNA arrays for analysis of gene expression *Methods Enzymol* 1999;303:179-205.
7. Lockhart DJ, Dong H, Byrne MC, Follettie MT, Gallo MV, Chee MS, et al. Expression monitoring by hybridization to high-density oligonucleotide arrays *Nat Biotechnol* 1996;14:1675-80.
8. Lipshutz RJ, Fodor SP, Gingeras TR, Lockhart DJ. High density synthetic oligonucleotide arrays. *Nat Genet* 1999;21(1 Suppl):20-4.
9. Alizadeh AA, Eisen MB, Davis RE, Ma C, Lossos IS, Rosenwald A, et al. Distinct types of diffuse large B-cell lymphoma identified by gene expression profiling. *Nature*. 2000;403:503-11.
10. Rosenwald A, Alizadeh AA, Widhopf G, Simon R, Davis RE, Yu X, et al. Relation of gene expression phenotype to immunoglobulin mutation genotype in B cell chronic lymphocytic leukemia. *J Exp Med* 2001;194:1639-47.
11. Rosenwald A, Wright G, Chan WC, Connors JM, Campo E, Fisher RI, et al. The use of molecular profiling to predict survival after chemotherapy for diffuse large-B-cell lymphoma. *N Engl J Med* 2002;346:1937-47.
12. Rosenwald A, Wright G, Wiestner A, Chan WC, Connors JM, Campo E, et al. The proliferation gene expression signature is a quantitative integrator of oncogenic events that predicts survival in mantle cell lymphoma. *Cancer Cell* 2003;3:185-97.
13. Golub TR, Slonim DK, Tamayo P, Huard C, Gaasenbeek M, Mesirov JP, et al. Molecular classification of cancer: Class discovery and class prediction by gene expression monitoring. *Science* 1999;286:531-7.
14. Schoch C, Kohlmann A, Schnittger S, Brors B, Dugas M, Mergenthaler S, et al. Acute myeloid leukemias with reciprocal rearrangements can be distinguished by specific gene expression profiles. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002;99:10008-13.
15. Klein U, Tu Y, Stolovitzky GA, Mattioli M, Cattoretti G, Husson H, et al. Gene expression profiling of B cell chronic lymphocytic leukemia reveals a homogeneous phenotype related to memory B cells. *J Exp Med* 2001;194:1625-38.
16. Yeoh EJ, Ross ME, Shurtleff SA, Williams WK, Patel D, Mahfouz R, et al. Classification, subtype discovery, and prediction of outcome in pediatric acute lymphoblastic leukemia by gene expression profiling. *Cancer Cell* 2002;1:133-43.
17. Ferrando AA, Neuberger DS, Staunton J, Loh ML, Huard C, Raimondi SC, et al. Gene expression signatures define novel oncogenic pathways in T cell acute lymphoblastic leukemia. *Cancer Cell* 2002;1:75-87.
18. Crespo M, Bosch F, Villamor N, Bellosillo B, Colomer D, Rozman M, et al. ZAP-70 expression as a surrogate for immunoglobulin-variable-region mutations in chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med* 2003;348:1764-75.
19. Wiestner A, Rosenwald A, Barry TS, Wright G, Davis RE, Henrickson SE, et al. ZAP-70 expression identifies a chronic lymphocytic leukemia subtype with unmutated immunoglobulin genes, inferior clinical outcome, and distinct gene expression profile. *Blood* 2003 (en prensa).
20. Campo E, Raffeld M, Jaffe ES. Mantle-cell lymphoma. *Semin Hematol* 1999;36:115-27.
21. Bohlen SP, Troyanskaya OG, Alter O, Warnke R, Botstein D, Brown PO, et al. Variation in gene expression patterns in follicular lymphoma and the response to Rituximab. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003;100:1926-30.
22. Kaneta Y, Kagami Y, Katagiri T, Tsunoda T, Jin-Nai I, Taguchi H, et al. Prediction of Sensitivity to ST1571 among Chronic Myeloid Leukemia Patients by Genome-wide cDNA Microarray Analysis. *Jpn J Cancer Res* 2002;93:849-56.

GUÍA PARA EL USO DE AGENTES ERITROPOYÉTICOS EN TRATAMIENTO DE SOPORTE DE HEMOPATÍAS MALIGNAS

R. GARCÍA SANZ

Servicio de Hematología. Hospital Universitario de Salamanca.

Introducción

La utilización de eritropoyetina (EPO) y sus análogos en el tratamiento de soporte de la anemia asociada al cáncer ha pasado en poco tiempo del mero interés al uso generalizado. Ello se debe a la gran eficacia de estos compuestos para elevar el nivel de hemoglobina (Hb) y a su potencial para reducir el número de transfusiones en pacientes con anemia y cáncer. De este modo, sin llegar a las conductas semiintensivas que los hematólogos adoptamos ante la neutropenia o la trombopenia, la relativa indiferencia se ha transformado en una actitud mucho más activa ante la anemia en los pacientes con hemopatías malignas. Esta filosofía forma parte de las nuevas estrategias de control que están permitiendo los éxitos terapéuticos, que han condicionado un cambio de actitud respecto a los problemas con bajo riesgo de compromiso vital. Así, cada vez nos preocupa más el punto de vista del paciente, y por ello su calidad de vida, que se ve muy afectada con unos niveles bajos de Hb¹. Además, la preocupación por los efectos secundarios de la transfusión y la necesidad de optimizar los recursos del banco de sangre, ha motivado que el uso de EPO sea visto como una solución, cuando menos parcial a estos planteamientos. Sin embargo, tanto el uso de EPO como de sus análogos no está exento de problemas. Por una lado, son fármacos que aunque pocos, pueden tener efectos secundarios, y su utilización en pacientes sin posterior respuesta puede generar falsas expectativas que precisamente perjudicarán la calidad de vida del paciente. Sin embargo, el mayor problema del uso de EPO es su elevado coste, que puede ser incluso superior en varias veces al estimado en nuestro país para las transfusiones. Por ello, como en toda indicación terapéutica, es necesario hacer siempre un balance entre costes y beneficios.

En el presente trabajo se revisan las bases racionales y las ventajas y desventajas del uso de EPO en hemopatías malignas. En concreto, se hace hincapié en las cuatro entidades en las que la Eritropoyetina Humana Recombinante (rHu-EPO) puede estar indicada: el mieloma múltiple (MM), el linfoma no Hodgkin (LNH), la leucemia linfocítica crónica (LLC) y los síndromes mielodisplásicos (SMD). Dicha indicación se basa en la presencia de cifras bajas

de Hb en estos pacientes. Así, el valor medio en la mayoría de las series de MM está en torno a 10 g/dl, y hasta 1/4 parte de los casos tiene anemia intensa (< 8 g/dl)². Respecto al LNH y la LLC, el 20% de los casos se presenta con menos de 10 g/dl, y en muchos casos desciende con el tratamiento. En cuanto a los SMD, la anemia es la citopenia más común, siendo durante gran parte de su evolución clínica la principal manifestación, añadiéndose además las alteraciones derivadas que conlleva la sobrecarga férrica derivada de las transfusiones. Por ello, la anemia representa un gran problema en estas tres entidades y mejorar los niveles de hemoglobina en estos pacientes para reducir las necesidades hemoterápicas o elevar la calidad de vida debe considerarse uno de los principales objetivos del tratamiento general.

Fisiopatología de la anemia en hemopatías malignas

Mieloma múltiple

Hay varios factores que promueven la aparición de anemia en el MM. Tanto las células tumorales como las células de la estroma pueden liberar citocinas tales como interleucina-1 (IL-1) y factor de necrosis tumoral α (TNF- α). Estas citocinas son capaces de inhibir la producción de eritropoyetina (EPO) por parte del riñón^{3,4}, y también se ha descrito que son capaces de inhibir directamente la eritropoyesis⁵. Además, aproximadamente el 20% de los pacientes con MM se presentan con fallo renal, que obviamente contribuye a reducir los niveles de EPO⁶. Por otro lado, en el MM las células plasmáticas pueden reemplazar la hematopoyesis normal⁷, y los pacientes con anemia tienen una baja actividad proliferativa en las células residuales normales medulares². Recientemente se ha visto que las células mielomatosas pueden favorecer la apoptosis de las células eritroides mediante contacto directo entre células a través de una interacción entre Fas y Fas-L⁸. También se ha descrito que la alteración de la red de citocinas del mieloma provoca liberación de interferón γ (IFN- γ), que tiene efecto antiproliferativo sobre la celularidad normal⁹. Por otro lado, se ha visto que estos pacientes pueden tener una deficiencia relativa

de hierro y folato¹⁰. Otro factor importante en la producción de anemia en el mieloma es la toxicidad de la quimioterapia¹¹, cuyo uso además puede favorecer la respuesta a tratamientos estimuladores de la eritropoyesis. Por último, un mecanismo relevante lo constituye la expansión del volumen plasmático, así como el aumento de la viscosidad que provoca la presencia de la paraproteïnemia, que provocan un aumento del flujo sanguíneo en la arteria renal, y con ello un aumento del aporte de oxígeno disponible al glomérulo, lo que promueve una producción inapropiada de EPO¹².

En resumen, los pacientes con MM pueden tener tanto una producción de EPO insuficiente (inapropiada) como una reducción de la respuesta proliferativa de las células normales ante niveles normales o incluso elevados de EPO^{6,13,14}. Estos últimos pacientes muy probablemente no responderán ante el uso de EPO exógena, mientras que el otro grupo sí que lo hará. Inicialmente se pensó que el grupo de pacientes con niveles de EPO elevados era superior (75%)⁶, pero los resultados de los ensayos clínicos han mostrado que el porcentaje de respuestas es mayor de los esperado (véase más adelante), y en la serie de Cazzola et al¹³, se llegó a observar que hasta el 70 % de los pacientes tenían un nivel de EPO inadecuado para el grado de anemia (cociente valores observados/esperados < 0,9), a pesar de que el nivel medio de EPO fue de 32 mU/ml.

Linfoma no hodgkiniano y leucemia linfóide crónica

En el LNH se pensó que la anemia podría ser más frecuente que en el mieloma, ya que a las causas ya mencionadas en el mieloma, se añadía la posibili-

dad de desarrollar anemia por otras causas como hemólisis (linfomas de bajo grado) y aplasia pura de células rojas (LNH de célula T)¹⁵. No obstante, la alteración de la red de citocinas que se produce en el LNH parece ser más leve que el MM, repercutiendo en menor medida sobre la eritropoyesis. Los mejores candidatos para recibir tratamiento con rHu-EPO son aquellos pacientes con niveles bajos de EPO endógena, por lo que conviene recordar que la incidencia de estos casos parece ser ligeramente mayor en estos síndromes linfoproliferativos crónicos que en los MM^{13,14,16}. Además, en el caso de los pacientes con LLC, los niveles de EPO suelen ser apropiados para el grado de anemia, y pese a ello, suelen responder bien a la EPO¹⁷. Por último, hay que señalar que algunos agentes quimioterápicos como el cisplatino influyen negativamente los niveles de EPO¹⁹⁻²¹. De hecho, el cisplatino es un fármaco que cada vez se usa más en el tratamiento del LNH¹⁸.

Síndromes mielodisplásicos

La anemia asociada a los SMD es de origen central, es decir arregenerativa, consecuencia de una maduración eritroide incorrecta, pese a que los progenitores disponen de los nutrientes apropiados y unos niveles adecuados de eritropoyetina²². Por otro lado, es frecuente la presencia adicional de alteraciones en el metabolismo del hierro (sideroacresia), síntesis de cadenas globínicas, alteraciones enzimáticas, elevación de la Hb fetal, inclusiones de HbH, y alteraciones antigénicas de los hematíes, reflejo de la patología clonal subyacente. Además, algunos estudios han demostrado la existencia de una respuesta inadecuada a la EPO en los progenitores eritroides de pacientes con SMD²³. Por otro lado, cada vez hay más evidencias de que la alteración primaria de la eritrona es un exceso de apoptosis²⁴ aparentemente mediada por interacciones de Fas²⁵.

Por último, también se ha demostrado la existencia de casos con secreción inadecuada de EPO para el nivel de anemia. Así, los niveles séricos de EPO tienen una elevación subóptima en hasta el 25 % de los SMD (revisado en la referencia 26). Por ello, hay bases racionales para utilizar EPO en los pacientes con SMD y, aunque la anemia no se debe a deficiencia de la misma en la mayoría de los casos, algunos estudios han demostrado beneficios del uso de EPO tanto en cultivos de precursores eritroides *in vitro* como en pacientes *in vivo*, especialmente si se utilizan dosis elevadas de EPO.

Eritropoyetina

La eritropoyetina es una hormona glucoproteica de 34.4-kD (fig. 1) producida por el riñón que es constituye el regulador humoral de la producción de células rojas. Ejerce su efecto mediante su unión a receptores presentes en la superficie de los progenitores eritroides, cuyo número aumenta a medida que se progresa en la diferenciación roja, siendo al

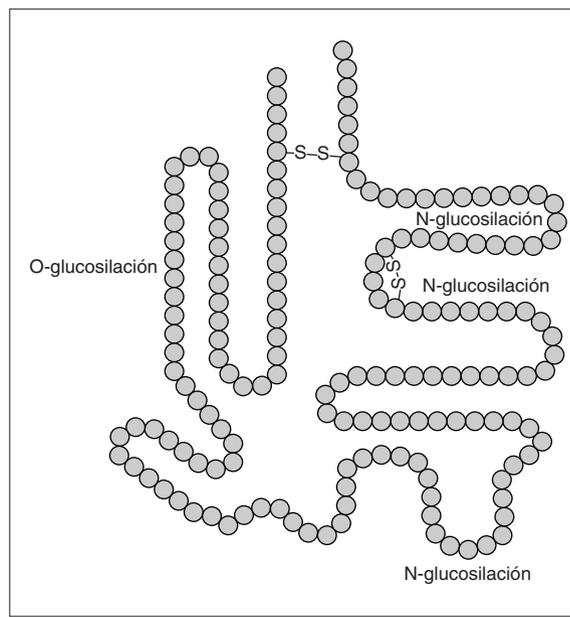


Figura 1. Eritropoyetina humana.

unidades formadoras de colonias eritroides (CFU-E) y los proeritroblastos los que más tienen²⁷. La EPO puede actuar tanto como factor de supervivencia como mitógeno^{28,29}. En el caso de progenitores eritroide con muchos receptores es sobre todo un factor de supervivencia, mientras que para las que tienen pocos receptores es un factor de diferenciación²⁷. Así, la EPO aumenta la función eritroide de la médula estimulando la expansión de células progenitoras²¹ e inhibiendo la apoptosis de unidades formadora de colonias eritroides (BFU-E y CFU-E)²⁷⁻²⁹.

Desde que se clonó el gen de la EPO en 1985, se han hecho muchos avances en el conocimiento de sus mecanismos moleculares³⁰. La expresión específica de tejido depende de las secuencias que se hallan cadena arriba (dirección 5') de la molécula, cuya actividad va variando con el desarrollo (primero para hígado y luego para riñón). Su activación varía según la presencia o no de estímulos diversos que actúan sobre todo en una región aceleradora (*enhancer*) situada en la cadena abajo (en zona 3') que responde a estímulos (tabla 1) mediados por factores de transcripción³⁰.

Tratamiento de la anemia en hemopatías malignas

En la mayoría de los pacientes, la anemia suele mejorar cuando la neoplasia responde a la quimioterapia. Si esto no ocurre, sólo hay dos posibilidades: la transfusión de concentrados de hematíes (CH)³¹ o el tratamiento con EPO²⁷. La primera opción tiene riesgos por todos conocidos (transmisión viral, reacciones indeseables agudas –alérgicas, sobrecarga de volumen, distrés respiratorio– y sobrecarga de hierro)³¹. por ello, el tratamiento con EPO se ha convertido en una alternativa atractiva^{15,27}.

Mieloma múltiple

Ya hay varios estudios, incluyendo ensayos randomizados de EPO frente a placebo, que han demostrado que la eritropoyetina humana recombinante mejora la anemia de los pacientes con MM, tanto desde el punto de vista del incremento del nivel de Hb como de la reducción de las transfusiones de CH

y mejoría de la calidad de vida (tabla 2)^{13,14,32-38}. En los estudios de Ludwig³³ y Barlogie³⁴, respondieron favorablemente a la EPO en torno al 80% de los pacientes, incrementando el nivel de Hb en al menos 2 g/dl. La Clínica Mayo³⁴ obtuvo un resultado ligeramente peor, con un 55% de pacientes respondedores, aunque el criterio de respuesta fue más exigente, ya que se pedía llegar a un hematócrito normal (> 38%). En los tres estudios³²⁻³⁴ la dosis inicial de EPO fue de 150 U/kg/día, 3 veces por semana por vía subcutánea, y en caso de falta de respuesta, la dosis se aumentaba en 50 U/kg/día cada 3 semanas hasta un máximo de 300 U/kg/día. Tras los ensayos lineales, llegaron los estudios randomizados, en principio con Epoetin beta. Cazzola¹³ promovió un ensayo en el que se compararon 4 dosis diferentes de EPO (1.000, 2.000, 5.000 y 10.000 U/día), frente a placebo (tabla 2), partiendo de un nivel de Hb < 11 g/dl sin requerimientos transfusionales previos. La respuesta fue favorable (aumento de Hb en al menos 2 g/dl) en el 62% de

Tabla 1. Factores que estimulan o inhiben el gen de la eritropoyetina

<i>Estimuladores</i>
Hipoxia
Metales de transición: Co ⁺⁺ , Ni ⁺⁺ , Mn ⁺⁺
Quelantes de Fe: desferrioxamina
IL-6
Anemia aplásica
<i>Inhibidores</i>
CO
Óxido nítrico, nitroprusiato sódico
Peróxido de hidrógeno
Citocinas inflamatorias: TNF-α, IL-1
Viscosidad plasmática
Cisplatino
Ésteres de forbol (forskolin)
Inhibidores de la síntesis proteica (cicloheximida)
Tratamiento sustitutivo con B12 y Fe
Ciclosporina A
Teofilinas
Infección por VIH

Tabla 2. Ensayos clínicos con rHu-EPO in mieloma múltiple con anemia

Autor ^{ref} tipo	EPO	n (con)	Dosis	Tipo de respuesta	Respuesta %	Momento respuesta
Ludwig ³³ NR	α	18	150-300 U/kg/48 h	≥ 2 g/dl	76	4.1 s
Barlogie ³² NR	α	41	150 U/kg/48 h	≥ 2 g/dl	78	4 s
Garton ³⁴ R	α	21 (10)	300 U/kg/48 h	> 38% Hto	60 vs 0	6 s
Musto ³⁶ NR, CV	β	37	10.000 U/kg/48 h	No transf	35	12 s
Cazzola ¹³ R	β	84 (68)	1.000-10.000 U/día	≥ 2 g/dl	61 vs 7	8 s
Österborg ¹⁴ R	β	65 (43)	2.000-10.000 U/día	≥ 2 g/dl	55 vs 20	8 s
Littlewood ³⁵ R	α	58 (36)	150-> 300 U/kg/48 h	No transf	55 vs 11	24 s
Damacco ³⁷ R	α	145 (75)	150-> 300 U/kg/48 h	No transf	47 vs 23	4 s
Österborg ³⁸ R, CV	β	116 (58)	150-> 300 U/kg/48 h	≥ 2 g/dL	76 vs 23	6 s

NR: no randomizado; R: randomizado; CV: incluye estudios sobre calidad de vida.

los pacientes que recibían las dosis de 5.000 y 10.000 U/día, superior con diferencias estadísticamente significativas respecto a los restantes grupos. No obstante, en los pacientes que recibían 2.000 U/día la respuesta fue del 50% si la cifra inicial de plaquetas era superior a $> 150 \times 10^9/l^{13}$, indicando una menor necesidad de dosis en los pacientes con mayor reserva medular. Un estudio similar fue llevado a cabo por Österborg¹⁴, aunque en este caso en pacientes con más anemia (< 10 g/dl de Hb), la mayoría con transfusiones previas. En este ensayo se compararon dos grupos de dosis de EPO (10.000 U/día mantenidas o 2.000 U/día con incremento de dosis en caso de falta de respuesta hasta 5.000 o 10.000 U/día) (tabla 2). La probabilidad de respuesta favorable (incremento de la Hb en ≥ 2 g/dl sin requerimientos transfusionales a las 8 semanas de tratamiento) fue del 60% en los dos grupos tratados con EPO, con diferencia estadísticamente significativas¹⁴.

Recientemente, Littlewood³⁵ ha publicado los resultados de un ensayo randomizado en 58 pacientes con MM en los que 36 recibieron Epopoetin alfa (150-300 U/kg/48 h) y el resto placebo. Los criterios de inclusión requerían Hb $\leq 10,5$ g/dl y ausencia de transfusión previa. A las 24 semanas, el 55% de los pacientes con EPO habían respondido, frente a sólo el 11% en el grupo placebo ($p < 0,05$). La serie más grande de casos con MM ($n = 145$) fue publicada en 2001 por Damacco³⁷, con un resultado positivo en el 47% de los pacientes tratados con EPO. Por último, está pendiente la publicación de otro estudio en MM y LNH (incluyendo leucemia linfóide crónica) con una tasa de respuestas del 76% en mielomas tratados con EPO frente a 27% sin EPO, en el que se incluye además un extenso análisis de calidad de vida y dos nuevos conceptos de respuesta: el tiempo desde el inicio del tratamiento hasta la respuesta y la supervivencia libre de transfusión, ambos favorables a la rama de pacientes tratados con EPO³⁸.

En los últimos meses hemos asistido a la aparición de compuestos modificados de EPO, en los que se añaden restos de ácido siálico, que aumentan la vida media de la EPO, con el objetivo de reducir las administraciones a una dosis única semanal. Los primeros ensayos en pacientes con cáncer bajo tratamiento con quimioterapia han resultado satisfactorios³⁹, estando en curso ensayos que pretenden evaluar de forma aleatorizada su eficacia en mieloma y linfoma. En esta línea, Gabrilove et al⁴⁰, han obtenido buenos resultados usando megadosis semanales de EPO convencional (40.000 a 60.000 unidades) en administración única.

Si el paciente responde, se puede reducir la dosis de EPO a un nivel de mantenimiento. Se ha descrito que en caso de progresión y/o complicaciones infecciosas la anemia deja de responder a la EPO¹. No debemos olvidar que hay que aportar suplementos de hierro en casi todos los pacientes durante el tra-

tamiento con EPO, ya que el estímulo que produce la EPO es lo suficientemente elevado como para consumir el hierro disponible provocando un déficit funcional de hierro, incluso en presencia de niveles normales de ferritina²⁷.

Un aspecto interesante es la posibilidad de que la EPO pueda tener un efecto favorable sobre la supervivencia de los pacientes con mieloma. En el estudio de Littlewood, randomizado, aparte de una mejor respuesta, los pacientes con EPO muestran una curva de supervivencia favorable, si bien las diferencias no fueron estadísticamente significativas. Recientemente, se ha observado que el tratamiento con EPO induce respuestas tumorales en modelos murinos de mieloma⁴¹. Estos datos son aún muy preliminares, pero podría permitir la apertura de un campo terapéutico completamente nuevo para la utilización de EPO, como ya ha sucedido en otros fármacos con vocación inicial de soporte⁴².

Linfoma no hodgkiniano y leucemia linfóide crónica

La mayoría de los estudios con EPO en LNH^{13,14,16,17,19,38,43,44} se han llevado a cabo en series heterogéneas, incluyendo tanto casos al diagnóstico y bajo tratamiento de primera línea como casos con enfermedad refractaria o en recaída, con o sin tratamiento de rescate. La mayoría de los estudios indican que el uso de EPO no es eficaz en casos con enfermedad en estadio final o que no están recibiendo tratamiento¹⁹, si bien hay estudios no randomizados en los que hay datos que parecen indicar que la EPO pudiera también ofertar algún beneficio en este tipo de pacientes⁴⁵.

En la tabla 3 se resumen algunos de los ensayos clínicos más relevantes con EPO en LNH^{13,14,16,17,19,38,43,44}. Los estudios preliminares no randomizados mostraron ya el beneficio potencial de la EPO en LNH^{16,43,44}. Los ensayos randomizados llevados a cabo después^{13,14,17,19,38} mostraron que la EPO mejora el nivel de Hb y reduce el número de transfusiones, siempre con diferencias estadísticamente significativas respecto al grupo control. Además, la respuesta fue siempre muy homogénea de unos estudios a otros (~50-60%), pese a la variabilidad de los pacientes, dosis y criterios para definir las respuestas^{13,14,17,19,38}.

Los pacientes que han recibido altas dosis de quimioterapia y trasplante autólogo con progenitores hematopoyéticos podrían constituir otro grupo en el que utilizar tratamiento con EPO. Hubo tres estudios piloto que apoyaron el uso de altas dosis de EPO en esta cohorte de pacientes⁴⁶⁻⁴⁸. Sin embargo, después hubo dos estudios randomizados utilizando EPO y G-CSF tras altas dosis de quimioterapia, en los que se la adición de EPO no mejoraba ni los niveles de Hb ni las necesidades transfusionales^{49,50}. Además, el uso de EPO no parece muy fundamentado en este contexto, ya que se ha demostrado que durante el período postrasplante inmediato los nive-

Tabla 3. Ensayos clínicos con rHu-EPO en LNH/LLC y anemia

Autor ^{ref} , tipo	n	Dosis	Respuesta %	Momento respuesta
Oster ⁴³ NR	5	150-450 U/kg/48 h	80	6-8 sem
Platanias ⁴⁴ NR	8	25-300 U/kg/día	50	4 sem
Cazzola ¹⁶ NR	3	50-150 U/kg/día	100	4 sem
Abels ¹⁹ R	69	100-150 U/kg/día	50	-
Cazzola ¹³ R	62	1.000-10.000 U/día	61	8 sem
Österborg ¹⁴ R	56	2.000-10.000 U/día	53	8 sem
Rose ¹⁷ R	221 ^{LLC}	150-> 300 U/kg/día	50	6-12 sem
Österborg ³⁸ R, CV	102 ^{LNH} 125 ^{LLC}	150-> 300 U/kg/día	62% ^{LNH} 63% ^{LLC}	6 semanas

NR: no randomizado; R: randomizado; CV, incluye estudios sobre calidad de vida.

les de EPO endógena está muy elevados⁵¹. No obstante, el grupo de pacientes sometidos a trasplante alogénico puede tener mayor interés. En estos pacientes no hay mucha experiencia con EPO, pese a que casi todos reciben sistemáticamente ciclosporina A⁵², un fármaco que se sabe que reduce los niveles séricos de EPO endógena^{53,54}. De hecho hay 2 ensayos clínicos randomizados en los que el uso de EPO redujo las necesidades transfusionales^{55,56}, aunque en otros 2 ensayos con más pacientes no obtuvieron diferencias significativas^{57,58}, aunque en todos ellos hubo una recuperación reticulocitaria más rápida y una duración más corta en el tiempo hasta la independencia transfusional. Finalmente, la EPO podría usarse también en el contexto del trasplante en programas de movilización y expansión de progenitores. Así, se sabe que la EPO es capaz de movilizar células CD34+ como agente único, aunque su efecto es menor que el de otros factores como el G-CSF⁵⁹. Sin embargo, parece razonable su utilización como fármaco asociado, ya que tiene efecto sinérgico con el G-CSF. En este sentido, Brugger et al⁶⁰ demostraron que la mejor combinación de factores para favorecer la expansión *ex vivo* de células CD34+ incluía la EPO.

Síndromes mielodisplásicos

Como ya se ha comentado, la existencia de casos con niveles de EPO inapropiadamente bajos para el grado de anemia y de respuestas *in vitro*, animó a diversos grupos a utilizar este fármaco en el tratamiento de la anemia de los CMD. Muchos de estos estudios fueron llevados a cabo en grupos de pacientes pequeños y heterogéneos. La mayoría de ellos fueron revisados en un metaanálisis que Hellström-Lindberg llevó a cabo en 1995⁶¹. Dicho estudio revisaba 205 pacientes incluidos en 17 estudios no randomizados. En ellos, la respuesta se definía como un incremento en los niveles de Hb superior a 1,5 g/dl, en ausencia de soporte transfusional. La respuesta global observada fue del 16%, siendo mejor en los pacientes con diagnóstico de ARS o AREB frente al resto y sobre todo si los pacientes estaban libres de transfusión en el momento

de la inclusión en los estudios. No obstante, estos resultados son difíciles de interpretar ya que todos los estudios analizados carecían de grupo control, y la heterogeneidad de los pacientes incluidos y su forma de estudio (p. ej., con o sin citogenética) hace imposible que no se produzcan sesgos en estas investigaciones.

El estudio del *Italian Cooperative Study Group for rHuEPO in MDS* es un estudio prospectivo, randomizado, doble ciego, hecho en pacientes con SMD⁶². No obstante tiene algunos inconvenientes, como un grado de exclusión de pacientes muy elevado y la carencia de un análisis por intención de tratamiento, hechos ambos que limitan una valoración exacta del alcance de sus resultados. Se incluían pacientes diagnosticados de SMD con un nivel de Hb máximo de 9 g/dl en el momento de inclusión. Se incluyeron 87 pacientes que fueron tratados con EPO en dosis de 1.050 U/kg/semana y suplementos de hierro. Los 43 pacientes que recibieron EPO alcanzaron al final del estudio un nivel medio de Hb mayor que el de los controles (10,1 frente a 8,1 g/dl, p < 0,05). Además, la tasa global de respuestas fue superior en los tratados con EPO (37%) frente a los tratados con placebo (11%, p < 0,05). No obstante esta tasa de respuestas es inferior a la que se observa en los pacientes con anemia asociada a mieloma o linfoma. Muy recientemente, varios han publicado un estudio en el que se indica que el uso prolongado de EPO mejora la tasa de respuestas⁶³, en especial si su uso es prolongado⁶⁴.

Respecto a su uso combinado, Thompson et al⁶⁵, publicaron un estudio randomizado en el que se incluían 66 pacientes que fueron tratados durante 12 semanas con GM-CSF y eritropoyetina (n = 45) o GM-CSF solo (n = 21). En este caso, la dosis fue de 450 U/kg /semana y la respuesta se definió como un incremento en 2 g/dl en los niveles de Hb independiente de transfusión. Con estos criterios de respuesta no es extraño que ésta fuera de tan sólo un 9% en los pacientes tratados con EPO frente a un 5% en los no tratados, precisando transfusión un 76% y un 90%, respectivamente.

También se ha estudiado el uso concomitante de EPO y G-CSF. En un análisis conjunto de un reciente

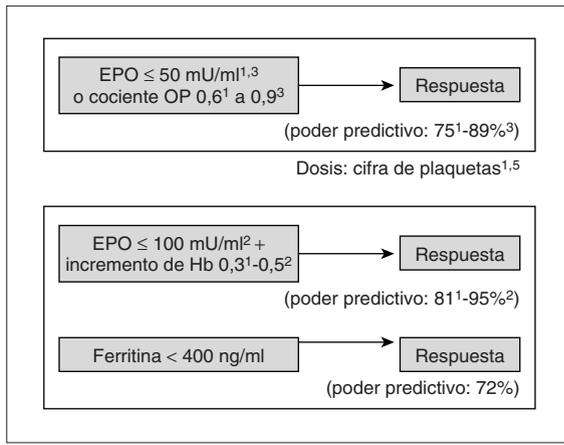


Figura 2. Algoritmo de predicción de respuesta.

te estudio escandinavo⁶⁶ y otro americano⁶⁷ se observa una respuesta global del 36% –alcanzar una Hb $\geq 11,5$ g/dl (21%) o aumentar el nivel basal en $\geq 1,5$ g/dl sin transfusión (14%)–. El estudio alemán⁶⁸, considerando al incremento de Hb en 2g/dl respecto al nivel basal, obtuvo un 43% de respuestas. Asimismo, hay otros estudios usando amifostina concomitantemente, con resultados parecidos.

Criterios de predicción de respuesta al tratamiento con EPO

En el tratamiento de la anemia del MM y LNH con eritropoyetina no todo son beneficios. Hay que tener en cuenta sus desventajas, como los efectos secundarios (hipertensión, trombosis, fenómenos alérgicos, aplasia pura de células rojas^{56,57}, etc.), la promoción de esperanzas incumplidas en los pacientes que no responden, y sobre todo, su precio^{1,27}. Además, no podemos obviar los inquietantes datos que hay sobre la posibilidad de transformación de las neoplasias de base en formas más agresivas⁷¹⁻⁷³, aunque la posibilidad de que la EPO favorezca la progresión neoplásica no ha sido confirmada. Por todo ello, a la hora de tomar decisiones clínicas resultaría de gran ayuda la disponibilidad de criterios para predecir respuesta. La mayoría de los estudios han demostrado que la respuesta a la eritropoyetina es significativamente mejor en aquellos pacientes con niveles bajos de EPO endógena^{13,14,74}, y más concretamente, aquellos con producción inadecuada de EPO para el grado de anemia, es decir aquellos pacientes con un cociente bajo entre valores de EPO observados y valores de EPO esperados (el denominado cociente O/E). No obstante, el valor de corte varía de unos ensayos a otros, estando establecido entre 0,611 y 0,910. Además, como ya comentamos, una buena reserva medular, favorece la respuesta a la EPO; su estado se puede estimar en virtud de la cifra de plaquetas, considerándose favorable si su número está por encima de

100-150 $\times 10^9/l^{10,11}$. Estos criterios son la base de los algoritmos propuestos por Ludwig, Cazzola y Österborg (fig. 2) que tienen por objetivo predecir la respuesta a la EPO en MM y LNH. El de Ludwig⁷⁴ propone que si tras 2 semanas el nivel de EPO es ≥ 100 mU/ml y la concentración de Hb no se incrementado en al menos 0,5 g/dl, es altamente improbable que el paciente responda (poder predictivo del 95%). Como alternativa, un nivel de ferritina < 400 ng/ml tras 2 semanas de tratamiento se asocia con buena respuesta en el 72% de los casos⁴⁴. Cazzola²⁰ también ha propuesto un algoritmo de 2 pasos con la ventaja de que se puede tomar una decisión antes de empezar el tratamiento con EPO. En el primer paso, si un paciente tiene una EPO sérica < 50 mU/ml o un cociente O/E < 0,9, su probabilidad de respuesta es del 75%. El segundo paso utiliza la variación del nivel de Hb (aumento de 0,3 g/dl) tras 2 semanas de tratamiento es un indicador precoz de respuesta (con poder predictivo del 88%). Además, si los pacientes tienen más de 150 $\times 10^9$ plaquetas/l, es muy probable que responda a dosis de EPO menores (2.000 U/día). Los datos de Österborg et al, son similares, 11 aunque el valor de referencia para el cociente O/E antes de empezar el tratamiento es de 0,6 y el nivel de incremento de Hb que se requiere a las dos semanas de tratamiento es de 0,5 g/dl (poder predictivo del 89 y 95%, respectivamente).

Sin embargo, los últimos análisis sobre respuesta en múltiples estudios, incluyendo un gran número de pacientes, parecen indicar que se podrían obtener respuestas incluso en pacientes con niveles relativamente altos de EPO endógena. Así, cada vez se emplean más los criterios dinámicos de respuesta, tras 2 o 4 semanas de tratamiento (fig. 2). Como medida general, se puede considerar es muy difícil que los pacientes con niveles de EPO endógena superiores a 300 mU/ml respondan al tratamiento con EPO exógena. Algo parecido se puede decir de los pacientes con niveles entre 150 y 300 mU/ml que no padezcan una anemia severa (< 8,0 g/dl).

En cuanto a los pacientes con SMD, las respuestas son menores en pacientes con anemia refractaria con sideroblastos en anillo que aquellos con otras formas de SMD de acuerdo a la clasificación FAB (7,5% frente a 21%, $p = 0,015$)⁶¹. No obstante, hay que tener en cuenta que el número de pacientes con AREB-t o LMMC que se han estudiado hasta la fecha es pequeño. Por otro lado, los pacientes independientes de transfusión en el momento de inclusión responden mejor que los pacientes que ya se están bajo soporte transfusional (44% frente a 10%, $p = 0,0001$)⁶¹. También se ha observado que los pacientes con menor concentración sérica de EPO endógena responden mejor (límite establecido en unas 200 U/l), éste no parece ser el principal factor predictor de respuesta⁶¹. De hecho en el análisis de Hellström y Lindergh⁶¹ se observó que las respuestas

Tabla 4. Recomendaciones del comité ASH/ASCO sobre uso de eritropoyetina en pacientes con cáncer^{76,77}

1. Se recomienda el uso de EPO como opción terapéutica en pacientes con anemia asociada al tratamiento quimioterápico y reducción en la concentración de hemoglobina hasta 10 g/dl o menos. También se puede utilizar la transfusión de concentrados de hematíes de acuerdo con la severidad de la anemia o las circunstancias clínicas
2. En pacientes cuya hemoglobina baje, pero hasta un nivel de anemia menos severa (p. ej., Hb < 12 g/dl pero nunca \leq 10 g/dl), la decisión de si usar EPO de forma inmediata o esperar hasta que la Hb baje a niveles cercanos a 10 g/dl debería ser tomada según las circunstancias clínicas. También se utilizará la transfusión de concentrados de hematíes si lo requieren las circunstancias clínicas
3. Las recomendaciones anteriores se basan en evidencias derivadas de ensayos en los que EPO se administra por vía subcutánea, 3 veces/semana. La dosis inicial recomendada es 150 U/kg 3 veces por semana durante al menos 4 semanas, considerando una subida de dosis hasta 300 U/kg 3 veces por semana durante 4-8 semanas más si no hubo respuesta a la primera dosis. Aunque con menos evidencias (basado en la práctica clínica) se puede considerar un régimen alternativo con 40.000 U/semana. El aumento de dosis de este régimen semanal se debe considerar de igual modo que en el caso de los regímenes de 3 dosis semanales
4. La continuación del tratamiento con EPO más de 6-8 semanas en ausencia de respuesta (p. ej., aumento de Hb < 1-2 g/dl), asumiendo que la dosis ha sido aumentada correctamente en los no respondedores, no parece tener efecto beneficioso alguno. En los pacientes que no respondan se debe investigar progresión tumoral o deficiencia de hierro. Como en otros fallos de intentos terapéuticos individuales, se debe interrumpir la medicación
5. Los niveles de Hb deben aumentar hasta una concentración de 12 g/dl (o casi), momento en el que la dosis de EPO debe ser ajustada para mantener dicho nivel o reintroducida si los niveles vuelven a caer a \sim 10 g/dl. No hay suficientes datos que avalen un “normalización” de los niveles a por encima de 12 g/dl
6. La sideremia, capacidad de fijación total de Fe (CFTF), saturación de la transferrina o niveles de ferritina deben ser determinados de forma basal y periódicamente, prescribiendo suplementos de hierro en caso necesario. Esto puede favorecer un menor uso de EPO, aumento de la mejoría sintomática y aclarar la razón de un posible fallo de respuesta adecuada a la EPO. No hay suficientes evidencias para especificar el calendario o la prueba más adecuada de tales determinaciones
7. Hay un único estudio randomizado, bien diseñado, controlado con placebo, que proporciona evidencias de que el uso de EPO en pacientes con anemia asociada a mielodisplasia de bajo riesgo. Sin embargo, no hay estudios publicados con alta calidad que avalen su uso en pacientes con anemia asociada a mieloma, linfoma no hodgkiniano o leucemia linfóide crónica en ausencia de quimioterapia. El tratamiento con EPO en pacientes con mieloma, linfoma no hodgkiniano o leucemia linfóide crónica que tengan anemia secundaria a quimioterapia deberían seguir las recomendaciones ya señaladas
8. Se aconseja que al atender pacientes con mieloma, linfoma no hodgkiniano o leucemia linfóide crónica se inicie el tratamiento con quimioterapia y/o corticoides y se observe la respuesta hematológica obtenida únicamente gracias a la reducción tumoral antes de indicar el uso de EPO. Si no se observara una elevación en los niveles de Hb, se debería entonces usar EPO de acuerdo con los criterios mencionados para la anemia inducida por quimioterapia. La transfusión sanguínea es también una alternativa

más elevadas se observaban en los pacientes con ARS o AREB sin necesidades transfusionales en el momento de su inclusión en el estudio independientemente de los niveles de EPO. No obstante, hay datos muy recientes que indican que los pacientes con EPO reducida son los que de verdad se benefician más de este tratamiento⁶⁴.

Recientemente Hellstrom-Lindberg⁷⁵ ha propuesto un modelo predictivo de respuesta en SMD a la combinación EPO y G-CSF basado en un análisis conjunto del estudio escandinavo y norteamericano, que ha sido confirmado recientemente en un estudio prospectivo. Los pacientes con necesidades transfusionales inferiores a 2 CH/mes y unos niveles de EPO inferiores a 500 U/l tienen un 74% de posibilidades de responder frente a un 23% si se precisan más de 2 CH y un 7% si los niveles de EPO eran superiores a 500 U/l.

Opinión de expertos

Todos los aspectos antes revisados nos conducen a considerar siempre el uso de EPO en cualquier pa-

ciente con una neoplasia hematológica con anemia. Recientemente, un comité mixto de la Asociación Americana de Hematología (ASH) y la Asociación Americana de Oncología Clínica (ASCO) han llevado a cabo una revisión sistemática sobre las indicaciones de la EPO en pacientes con cualquier tipo de neoplasia^{76,77}, que les permitieron emitir ocho recomendaciones concretas (tabla 4) en las que también caben los enfermos con MM, LNH, LLC y SMD. La EHA también ha promovido la creación de un panel internacional de expertos⁷⁸ que tras revisar los datos disponibles en literatura les llevó a emitir una serie de recomendaciones de uso de EPO semejantes a las del panel americano, con leves diferencias. Quizás la más notable se basa en el nivel de hemoglobina necesario para recomendar el inicio de tratamiento con EPO. Ambos estudios recomiendan el uso de EPO por debajo de 10 g/dl de Hb, pero mientras que el americano deja libertad para usar EPO entre 10 y 12 g/dl de acuerdo con “las circunstancias clínicas del paciente”, el estudio Europeo recomienda

su uso en estos pacientes si hay un deterioro del estado general (grado 3 o más) o si la velocidad de descenso de la Hb es mayor a 1,5 g/dl al mes. Por otro lado, estudios recientes avalan el sostenimiento de niveles superiores a 12 g/dl, ya que la mayor ganancia de calidad de vida se produce al subir la Hb de 11 a 12 g/dl⁷⁹. La segunda diferencia es que el segundo estudio estima que la dosis única de 40.000-60.000 U/semana es eficaz. Por último, el estudio americano introduce un elemento de seguridad en pacientes con hemopatías por el que recomienda usar la EPO en estos pacientes sólo después de comprobar que la anemia no mejora con el tratamiento de base. El estudio encabezado por Ludwig⁷⁸ no tiene en consideración este aspecto. A mi juicio la reticencia de los autores americanos es excesiva, ya que si bien es cierto que la anemia puede mejorar si la enfermedad de base responde al tratamiento, también es cierto que ya hay varios estudios randomizados en los que los pacientes se benefician del tratamiento con EPO independientemente de la respuesta que tengan a la quimioterapia, máxime si tenemos en cuenta que ya hay muchos criterios que pueden predecir la respuesta a la EPO con bastante exactitud⁸⁰.

En cualquier caso, la decisión final de indicar EPO o no en un paciente será el resultado de la integración de los datos clínicos observados y los conocimientos que se acaban de exponer aquí, quedando todo sujeto a la interpretación personal que cada médico haga de todos estos aspectos.

Bibliografía

- San Miguel JF. Supportive therapy for complications in multiple myeloma. In Education sessions of the second meeting of the European Haematology Association, 1996. Oxford: Blackwell Science, 1996; p. 12-6.
- San Miguel JF, García-Sanz R, González M, Moro MJ, Hernández JM, Ortega F, et al. A new staging system for multiple myeloma based on the number of S-phase plasma cells. *Blood* 1995;85:448-55.
- Faquin WC, Scheneider TJ, Goldberg MA. Effect of inflammatory cytokines on hypoxia-induced erythropoietin production. *Blood* 1992;79:1987.
- Jelkman W, Pagel H, Wolff M, Fandrey J. Monokines inhibiting erythropoietin production in human hepatoma cultures and isolated perfused rat kidneys. *Life Sci* 1992;50:301.
- Means R.T, Krantz SB. Progress in understanding the pathogenesis of the anemia of chronic disease. *Blood* 1992;80:1639.
- Beguín Y, Yerna M, Loo M, Weber M, Fillet G. Erythropoiesis in multiple myeloma: Defective red cell production due to inappropriate erythropoietin production. *Br J Haematol* 1992;82:648-53.
- Doll DC, Weiss RB. Neoplasia and the erythron. *J Clin Oncol* 1993;3:429.
- Silvestris F, Cafforio P, Tucci M, Dammacco F. Negative regulation of erythroblast maturation by Fas-L + /TRAIL + highly malignant plasma cells: A major pathogenetic mechanism of anemia in multiple myeloma. *Blood* 2002;99:1305-13.
- Goodnough LT, Skikne B, Brugnara C. Erythropoietin, iron, and erythropoiesis. *Blood* 2000;96:823-33.
- San Miguel JF, García-Sanz R. Recombinant human erythropoietin in the anaemia of multiple myeloma and non-Hodgkin's lymphoma. *Med Oncol*. 1998;15(Suppl 1):29-34.
- Skilling JR, Sridhar FG, Wong C, et al. The frequency of red cell transfusion for anemia in patients receiving chemotherapy. *Am J Clin Oncol* 1993;16:22-5.
- Singh A, Eckardt KV, Zimmerman A, Götz KH, Hamann M, Ratcliffe PJ, et al. Increased plasma viscosity as a reason for inappropriate erythropoietin formation. *J Clin Invest* 1993;91:251.
- Cazzola M, Messinger D, Battistel V, Bron D, Cimino R, Enler-Ziegler L, et al. Recombinant human erythropoietin in the anemia associated with multiple myeloma and non-Hodgkin's lymphoma: Dose finding and identification of predictors of response. *Blood* 1995;86:4446-53.
- Österborg A, Boogaerts MA, Cimino R, Essers U, Holowiecki J, Juliusson G, et al. For the European Study Group of Erythropoietin (Epoetin Beta) Treatment in multiple myeloma and non-Hodgkin's lymphoma. Recombinant human erythropoietin in transfusion-dependent patients with multiple myeloma and non-Hodgkin's lymphoma. A randomized multicenter study. *Blood* 1996;87:2675-82.
- Spivak JL. The application of recombinant-erythropoietin in anemic patients with cancer. *Semin Oncol* 1992;19:25-8.
- Cazzola M, Ponchio L, Beguin Y, Rosti V, Bergamaschi G, Liberato N.L, et al. Subcutaneous erythropoietin for treatment of refractory anemia in hematologic disorders. Results of a phase I/II clinical trial. *Blood* 1992;79:29-37.
- Rose E, Rai K, Revicki D, Brown R, Reblando J, and the EPO anemia of CLL study group. Clinical and health status assessments in anemic chronic lymphocytic leukemia (CLL) patients treated with epoetin alfa (EPO). *Blood* 1994;86(Suppl 1):2091a.
- Rodríguez MA, Cabanillas F, Velásquez W, Hagemeyer FB, MacLaughlin P, Swan F, et al. Results of the salvage treatment program for relapsing lymphoma: MINE consolidated with ESHAP. *J Clin Oncol* 1995;13:1734-41.
- Abels R. Erythropoietin for anemia in cancer patients. *Eur J Cancer* 1993;29A(Suppl 2):2-8.
- Wood PA, Hrushesky WJ. Cisplatin associated anemia: An erythropoietin deficiency syndrome. *J Clin Invest* 1995;95:1650.
- Smith DH, Goldwasser E, Vokes EE. Serum immunoerythropoietin levels in patients with cancer receiving cisplatin-based chemotherapy. *Cancer* 1991;68:1101.
- Miller KB. Myelodysplastic syndromes. *Curr Treat Options Oncol* 2000;1:63-9.
- Musto P, Modoni S, Alicino G, et al. Modifications of erythropoiesis in myelodysplastic syndromes treated with recombinant erythropoietin as evaluated by soluble transferrin receptor, high fluorescence reticulocytes and hypochromic erythrocytes. *Haematologica* 1994;79:493-9.
- Terpos E, Mougiou A, Kouraklis A, Chatzivassili A, Michalis E, Gianakoulas N, et al. Prolonged administration of erythropoietin increases erythroid response rate in myelodysplastic syndromes: A phase II trial in 281 patients. *Br J Haematol* 2002;118:174-80.
- Hellstrom-Lindberg E, Schmidt-Mende J, Forsblom AM, Christensson B, Fadeel B, Zhivotovsky B. Apoptosis in refractory anaemia with ringed sideroblasts is initiated at the stem cell level and associated with increased activation of caspases. *Br J Haematol* 2001;112:714-26.
- Claessens YE, Bouscary D, Dupont JM, Picard F, Melle J, Gisselbrecht S, et al. In vitro proliferation and differentiation of erythroid progenitors from patients with myelodysplastic syndromes: Evidence for Fas-dependent apoptosis. *Blood* 2002;99:1594-601.
- Barosi G. Inadequate erythropoietin response to anemia: Definition and clinical relevance. *Ann Hematol* 1994;68:215-23.
- Cazzola M, Mercuriali F, Brugnara C. Use of recombinant human erythropoietin outside the setting of uremia. *Blood* 1997;89:4248-67.
- Spivak JL, Pham T, Isaacs M, Hankins WD. Erythropoietin is both a mitogen and survival factor. *Blood* 1991;77:1228.
- Koury MJ, Bondurant MC. Erythropoietin retards DNA breakdown and prevents programmed cell death in erythroid progenitor cells. *Science* 1990;248:378.
- Lin F-K, Suggs S, Lin C-H, Browne JK, Smalling R, Egrie JC, et al. Cloning and expression of the human erythropoietin gene. *Proc Natl Acad Sci USA* 1985;82:7580-93.
- Mohandas K, Aledort L. Transfusion requirements, risks and costs for patients with malignancy. *Transfusion* 1995;35:427-40.
- Barlogie B, Beck T. Recombinant human erythropoietin and the anemia of multiple myeloma. *Stem Cells* 1993;11:88-94.
- Ludwig H, Fritz E, Kotzmann H, Höcker P, Gisslinger H, Barnas U. Erythropoietin treatment of anemia associated with multiple myeloma. *N Engl J Med* 1990;322:1693-9.
- Garton JP, Gertz MA, Witzig ThE, Greipp PhR, Lust JA, Schroeder G, et al. Epoetin alfa for the treatment of the anemia of multiple myeloma. A prospective, randomized, placebo-controlled double blind trial. *Arch Int Med* 1995;155:2069-74.
- Littlewood TJ, Bajetta E, Nortier JW, Vercammen E, Rapoport B, Epoetin Alfa Study Group. Effects of Epoetin Alfa on hematologic parameters and quality of life in cancer patients receiving nonplatinum chemotherapy: Results of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Oncol* 2001;19:2865-74.
- Musto P, Falcone A, D'Arena G, Scalzulli PR, Matera R, Minervini MM, et al. Clinical results of recombinant erythropoietin in transfusion-dependent patients with refractory multiple myeloma: Role of cytokines and monitoring of erythropoiesis. *Eur J Haematol* 1997;58:314-9.
- Dammacco F, Castoldi G, Rodger S. Efficacy of epoetin alfa in the treatment of anaemia of multiple myeloma. *Br J Haematol* 2001;113:172-9.
- Österborg A, Brandberg Y, Molostova V, Losava G, Abdulkadyrov, Hedenus M, for the Epoetin Beta Hematology Study Group. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of recombinant human erythropoietin (Epoetin Beta) in hematological malignancies. *J Clin Oncol* 2002;20:2486-94.
- Smith RE Jr, Jaiyesimi IA, Meza LA, Tchekmedjian NS, Chan D, Griffith H, et al. Novel erythropoiesis stimulating protein (NESP) for the treatment of anaemia of chronic disease associated with cancer. *Br J Cancer* 2001;84(Suppl 1):24-30.
- Gabrilove JL, Cleeland CS, Livingston RB, Sarokhan B, Winer E, Einhorn LH. Clinical evaluation of Once-Weekly dosing of Epoetin alfa in

- chemotherapy patients: Improvements in hemoglobin and quality of life are similar to three-times-weekly.
41. Mittelman M, Neumann D, Peled A, Kanter P, Haran-Ghera N. Erythropoietin induces tumor regression and antitumor immune responses in murine myeloma models. *PNAS* 2001;98:5181-6.
 42. Berenson JR, Lichtenstein A, Porter L, Dimopoulos MA, Bordoni R, George S, et al. Long-term pamidronate treatment of advanced multiple myeloma patients reduces skeletal events. *J Clin Oncol* 1998;16:593-602.
 43. Oster W, Hermann F, Gamm H, Zeile G, Lindeman A, Müller G, et al. Erythropoietin for the treatment of anemia of malignancy associated with neoplastic bone marrow infiltration. *J Clin Oncol* 1990;8:956-62.
 44. Plataniak LC, Miller CB, Mick R, Hart D, Ozer H, McEvilly JM, et al. Treatment of chemotherapy-induced anemia with recombinant human erythropoietin in cancer patients. *J Clin Oncol* 1991;9:2021-6.
 45. Quirt I, Robertson C, Lau CY, Kovacs M, Burdette-Radoux S, Dolan S, Couture F and the Canadian Eprex Oncology Study Group. Epoetin alfa increases hemoglobin levels and improves quality of life in patients with cancer-related anemia who are not receiving chemotherapy and patients with anemia who are receiving chemotherapy. *J Clin Oncol* 2001;21:4126-34.
 46. Vannucchi AM, Bosi A, Grossi A, Guidi S, Saccardi R, Lombardini L, et al. Stimulation of erythroid engraftment by recombinant human erythropoietin in ABO compatible, HLA-identical, allogeneic bone marrow transplant patients. *Leukemia* 1992;6:215.
 47. Ayash L, Elias A, Demetri G, Deary J, Wheeler C, Tepler I, et al. Recombinant human erythropoietin (EPO) in anemia associated with autologous bone marrow transplantation (ABMT). *Blood* 1990;76:131a.
 48. Mitus AJ, Antin JH, Rutheford CJ, McGarigle C, Goldberg MA. Recombinant human erythropoietin (rHuEPO) in allogeneic bone marrow transplantation (BMT). *Blood* 1992;78:275a.
 49. Pene R, Appelbaum FR, Fisher L, Killeby K, Neumanitis J, Storb P, et al. Use of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor and erythropoietin in combination after autologous bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 1993;11:219.
 50. Chao NJ, Schriber JR, Long GD, Negrin RS, Catolico R, Brown BW, et al. A randomized study of erythropoietin and granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) versus placebo and G-CSF for patients with Hodgkin's and non-Hodgkin's lymphoma undergoing autologous bone marrow transplantation. *Blood* 1994;83:2823-8.
 51. Lazzarus HM, Goodnough LT, Goldwasser E, Long G, Arnold JL, Strhol KP. Serum erythropoietin levels and blood component therapy after autologous bone marrow transplantation: Implications for erythropoietin therapy in this setting. *Bone Marrow Transpl* 1992;10:71-5.
 52. Storb R, Deeg J, Pepe M, Appelbaum FR, Anasetti C, Beatty PG, et al. Methotrexate and Cyclosporine versus cyclosporine alone for prophylaxis of graft-versus-host disease in patients given HLA-identical marrow grafts for leukemia: Long-term follow-up of a controlled trial. *Blood* 1989;73:1729.
 53. Vannucchi AM, Grossi A, Bosi A, Rafanelli E, Guidi S, Saccardi R, et al. Impaired erythropoietin production in mice treated with cyclosporin-A. *Blood* 1991;78:1615.
 54. Schrenzmeier H, Noé G, Raghavacar A, Rich IN, Heimpe H, Kubanek B. Serum erythropoietin and serum transferrin receptor levels in aplastic anemia. *Br J Haematol* 1994;88:286.
 55. Steegmann JL, López J, Otero MJ, Lamana ML, De la Camara R, Berberana M, et al. Erythropoietin treatment in allogeneic BMT accelerated erythroid reconstitution: Results of a prospective controlled randomized trial. *Bone Marrow Transplant* 1992;10:541-6.
 56. Klaesson S, Ringdem O, Ljungman P, Lonnqvist B, Wennberg L. Reduced blood transfusions requirements after allogeneic bone marrow transplantation: Results of a randomised, double-blind study with high-dose erythropoietin. *Bone Marrow transplant* 1994;13:397-402.
 57. Biggs JC, Downe K, Worthington B. A prospective double blind trial to evaluate the effect of human recombinant erythropoietin (rHuEPO) in patients undergoing matched allogeneic bone marrow transplantation (ALLO BMT). (Abstr). *Exp Hematol* 1993;21(Suppl):1172.
 58. Link H, Bogaerts M, fauser A, et al. A controlled trial of recombinant human erythropoietin after bone marrow transplantation. (Abstr). *Blood* 1994;8(Suppl 1):3327.
 59. Pettegel R, Woll PJ, Chang J, Coutinho L, Testa NG, Crowther D. Effects of erythropoietin on mobilisation of haemopoietic progenitor cells. *Bone Marrow Transplant* 1994;14:125-30.
 60. Brugger W, Möcklin W, Heimfeld S, Berenson RJ, Mertelsmann R, Kanz L. Ex vivo expansion of enriched peripheral blood CD34+ progenitor cells by stem cell factor, interleukin-1 β (IL-1 β) IL-6, IL-3, interferon- β and erythropoietin. *Blood* 1993;81:2579-84.
 61. Hellstrom-Lindberg E. Efficacy of erythropoietin in the myelodysplastic syndromes: A meta-analysis of 205 patients from 17 studies. *Br J Haematol* 1995;89:67-71.
 62. Italian Cooperative Study Group for rHuEpo in Myelodysplastic Syndromes. A randomized double-blind placebo-controlled study with subcutaneous recombinant human erythropoietin in patients with low-risk myelodysplastic syndromes. *Br J Haematol* 1998;103:1070-4.
 64. Wallvik J, Stenke L, Bernell P, Nordahl G, Hippe E, Hast R. Serum erythropoietin (EPO) levels correlate with survival and independently predict response to EPO treatment in patients with myelodysplastic syndromes. *Eur J Haematol* 2002;68:180-5.
 65. Thompson JA, Gilliland DG, Prchal JT, Bennett JM, Larholt K, Nelson RA, et al. Effect of recombinant human erythropoietin combined with granulocyte/macrophage colony-stimulating factor in the treatment of patients with myelodysplastic syndrome. *GM/EPO MDS Study Group. Blood* 2000;95:1175-9.
 66. Mantovani L, Lentini G, Hentschel B, Wickramanayake PD, Loeffler M, Diehl V, et al. Treatment of anaemia in myelodysplastic syndromes with prolonged administration of recombinant human granulocyte colony-stimulating factor and erythropoietin. *Br J Haematol* 2000;109:367-75.
 67. Hellstrom-Lindberg E, Ahlgren T, Beguin Y, et al. Treatment of anemia in myelodysplastic syndromes with granulocyte colony-stimulating factor plus erythropoietin: Results from a randomized phase II study and long-term follow-up of 71 patients. *Blood* 1998;92:68-75.
 68. Negrin RS, Stein R, Doherty K, Cornwell J, Vardiman J, Krantz S, et al. Maintenance treatment of the anemia of myelodysplastic syndromes with recombinant human erythropoietin: Evidence for in vivo synergy. *Blood* 1996;87:4076-83.
 69. Casadevall N, Nataf J, Viron B, Kolta A, Kiladjian JJ, Martin-Dupont P, et al. Pure red-cell aplasia and antierythropoietin antibodies in patients treated with recombinant erythropoietin. *N Engl J Med* 2002;346:469-75.
 70. Wooltorton E. Epoetin alfa (Eprex): Reports of pure red blood cell aplasia. *CMAJ* 2002;166:480.
 71. Olujuhongbe A, Handa S, Holmes J. Does erythropoietin accelerate malignant transformation in multiple myeloma? *Postgrad Med J* 1997;73:163-4.
 72. Okuno Y, Takahashi T, Suzuki A, Ichiba S, Nakamura K, Hitomi K, et al. Expression of the erythropoietin receptor on a human myeloma cell line. *Biochem Biophys Res Commun* 1990;170:1128-34.
 73. Bunworasate U, Amouk H, Minderman H, O'Loughlin KL, Sait SN, Barcos M, et al. Erythropoietin-dependent transformation of myelodysplastic syndrome to acute monoblastic leukemia. *Blood* 2001;98:3492-4.
 74. Ludwig H, Fritz E, Leitgeb C, Pecherstorfer M, Samonigg H, Schuster J. Prediction of response to erythropoietin treatment in chronic anemia of cancer. *Blood* 1994;84:1056-63.
 75. Hellstrom-Lindberg E, Negrin R, Stein R, et al. Erythroid response to treatment with G-CSF plus erythropoietin for the anaemia of patients with myelodysplastic syndromes: Proposal for a predictive model. *Br J Haematol* 1997;99:344-51.
 76. Rizzo JD, Lichtin AE, Woolf SH, Seidenfeld J, Bennett CL, Cella D, et al. Use of epoetin in patients with cancer: Evidence-based clinical practice guidelines of the American Society of Clinical Oncology and the American Society of Hematology. *Blood* 2002;100:2303-20.
 77. Rizzo JD, Lichtin AE, Woolf SH, Seidenfeld J, Bennett CL, Cella D, et al. Use of Epoetin in Patients With Cancer: Evidence-Based Clinical Practice Guidelines of the American Society of Clinical Oncology and the American Society of Hematology. *J Clin Oncol* 2002;20:4083-107.
 78. Ludwig H, Rai K, Blade J, Dammacco F, Degos L, Itri L, et al. Management of disease-related anemia in patients with multiple myeloma or chronic lymphocytic leukemia: Epoetin treatment recommendations. *Hematology Journal* 2002;3:121-30.
 79. Ludwig H. Optimizing treatment for anemia. IXth International Workshop on Multiple Myeloma, Salamanca, 2003.
 80. Beguin Y. Prediction of response and other improvements on the limitations of recombinant human erythropoietin therapy in anemic cancer patients. *Haematologica* 2002;87:1209-21.

PAPEL DE LA AUTOTRANSFUSIÓN

M.^ªM. LÓPEZ SOQUES

Banc de Sang. Hospital del Mar. Barcelona.

Actualmente, en los países desarrollados, la transfusión de sangre homóloga sigue teniendo el papel protagonista en el campo de la hemoterapia, mientras que la sangre autóloga tiene un papel menor, ya que representa aproximadamente el 4% de todas las donaciones, con amplias variaciones geográficas. Así, según datos del Consejo de Europa¹, la donación autóloga es común en Italia, Alemania y Francia, menos frecuente en España, y baja en Escandinavia, por ejemplo, donde no se implementa por razones de coste-eficiencia. Comparativamente, en el mismo año, la cifra resulta similar en Estados Unidos, con un promedio de 5%¹.

Estos porcentajes se refieren únicamente a las donaciones autólogas realizadas previamente a un procedimiento quirúrgico electivo, es decir, con predepósito, un procedimiento que se inició ya hace algunas décadas, y tuvo un desarrollo muy ligado a la aparición de la epidemia del sida².

Idealmente, un aumento en la donación autóloga aliviaría la escasez crónica de donaciones homólogas, en un medio como el nuestro en el que este recurso es escaso. El gran consumo atribuible al envejecimiento de la población y a la creciente actividad de los servicios sanitarios debería reforzar el interés en el uso de autotransfusiones, y así lo recomienda una resolución del Consejo de Europa de 1995.

Existen otras técnicas de autotransfusión (tabla 1). Es difícil conocer el número de unidades de sangre autóloga recogidas mediante eritroaféresis, realizada con un separador celular en las horas que preceden a la cirugía, ya que no se registran en las estadísticas oficiales. En el procedimiento de hemodilución normovolémica³, se extraen varias unidades inmediatamente antes de la cirugía, y se compensa al paciente simultáneamente con la infusión de soluciones de electrolitos. Las unidades se conservan ha-

bitualmente, hasta 8 h, en el quirófano. Por regla general se transfunden al acabar la cirugía. No es fácil conocer la difusión, aplicación ni el número de unidades autotransfundidas mediante esta técnica, ni la morbilidad o mortalidad que la acompañan, ya que no se dispone de estudios amplios⁴.

La recuperación intraoperatoria, por captación de la sangre autóloga vertida durante la cirugía, está indicada cuando la hemorragia se prevé importante. Esta es la técnica ahorradora de sangre más utilizada en cirugía cardíaca, posiblemente la más eficaz⁵ y también se utiliza en otras cirugías no sépticas ni neoplásicas asociadas a hemorragia intraoperatoria importante.

Por último, existe una técnica de obtención de sangre autóloga a través de la colocación de drenajes posquirúrgicos en las intervenciones ortopédicas no contaminadas, que recogen la sangre en las horas inmediatamente posteriores a la cirugía. Según la última revisión Cochrane respecto a los drenajes cerrados con succión, no existe suficiente evidencia de estudios randomizados que permitan apoyar o refutar su uso⁶.

Llama la atención la falta de datos y la variable, mayor o menor, implantación de estas técnicas de obtención de sangre autóloga. Puede resultar interesante conocer los factores y motivos para la variable aplicación de las diversas tecnologías de ahorro de sangre en hospitales de dimensiones semejantes. En un estudio reciente, se demostró que existen factores positivos locales, como el que la industria que fabrica un determinado producto de ahorro de sangre esté ubicada cerca del hospital. También se comprobó que la gran mayoría de hospitales de Estados Unidos utilizaba la donación autóloga con mucha mayor frecuencia que las alternativas farmacológicas a la transfusión homóloga⁷.

Debido a la percepción pública que tiene la población sana respecto al riesgo de la transfusión, asociándola a la transmisión de enfermedades infecciosas⁸, es probable que los pacientes prefieran la autotransfusión: de hecho, sólo un 2% de nuestros pacientes (datos no publicados) rechazó la donación autóloga.

El respaldo de los profesionales sanitarios a las técnicas de autotransfusión, que frecuentemente

Tabla 1. Otras técnicas de autotransfusión

Eritroaféresis
Hemodilución normovolémica
Recuperación intraoperatoria
Recuperación de sangre obtenida mediante drenajes posquirúrgicos

son cuestionadas en la bibliografía por su alto coste, se justificaría por la información que se da al paciente antes de que éste dé su consentimiento informado por escrito. Ante la perspectiva de las enfermedades emergentes, parece difícil no informar de que el riesgo no es 0, y no ofrecer alternativas a la transfusión homóloga como la autotransfusión. No obstante, en España la tasa de transmisión de enfermedades virales conocidas es muy baja, y se prevé una disminución del riesgo residual con la implantación obligatoria de técnicas de amplificación de ácidos nucleicos para determinar el ARN del virus de la hepatitis C (desde enero de 2003 en Catalunya). Se ha estimado el riesgo residual en 1 por 74.000 unidades transfundidas para el virus de la hepatitis B, 1 por 513.000 para el virus de la inmunodeficiencia humana y 1 por 149.000 para el virus de la hepatitis C⁹. Quizá por ello, y más desde que se han incluido nuevas pruebas, algunos sectores no impulsan más la autotransfusión.

Entre los requisitos para donar sangre autóloga destacan la voluntad y capacidad de desplazamiento del paciente, un correcto nivel de hemoglobina, la accesibilidad venosa, estabilidad hemodinámica, y la ausencia de un límite de edad.

La donación autóloga no está exenta de riesgos, y no debe aplicarse en las peores condiciones de salud, ya que aumentaría el riesgo para el paciente¹⁰.

No obstante, una gran mayoría de enfermos de cirugía ortopédica, urología, y otras cirugías electivas consiguen superar los criterios de exclusión actuales y llegar a realizar donación autóloga en el preoperatorio. Las principales causas de exclusión son: antecedentes de epilepsia, hipertensión arterial no controlada, diabetes insulino dependiente, insuficiencia cardíaca, cardiopatía isquémica, serología positiva para virus de la hepatitis C (anti-VHC), virus de la hepatitis B (HBsAg), virus de la inmunodeficiencia humana (anti-VIH), y anemia.

La presencia de anemia basal supone un obstáculo también para la aplicación de las restantes técnicas de autotransfusión, e incluso las puede contraindicar o descartar por la pobreza o bajo rendimiento del producto autólogo obtenido.

Por ello, la autorización de la eritropoyetina recombinante en la preparación para la cirugía, en enero de 2000, supuso una aportación importante para los programas de ahorro de sangre homóloga. El principal factor de riesgo para una transfusión es la cifra de hemoglobina basal, y gracias a la administración de este fármaco es posible ejercer algún control sobre esta variable fundamental. Hasta el momento se puede administrar EPO en cirugía ortopédica cuando la cifra de hemoglobina basal se sitúe entre 100 y 130 g/l, y también en programas agresivos de donación autóloga, cuando se han de extraer 4 o más unidades de sangre autóloga a un paciente para una intervención que puede requerir esta cifra de unidades.

Se puede entender el uso de EPO en el contexto de cirugía como una nueva estrategia que también significa, finalmente, uso de sangre autóloga: con este fármaco aumenta el uso de sangre autóloga sintetizada por el propio paciente en las semanas anteriores al acto quirúrgico¹¹.

La donación autóloga, por tanto, no se debe entender hoy en día como una técnica aislada. El interés de ahorrar más transfusiones a los pacientes hace que se deba incluir en programas que empleen, además de los métodos comentados, fármacos y técnicas hemostáticas, en programas de ahorro de sangre, que apliquen a cada paciente la medida más apropiada.

La donación predepósito no evita la transfusión en todos los donantes autólogos: por una parte, es crucial acordar previamente con los servicios quirúrgicos que se modifique al mínimo la programación quirúrgica, ya que no es infrecuente que caduque la sangre para una intervención pospuesta. Por otra parte, una proporción de pacientes donantes requiere sangre homóloga adicional, como muestra un estudio multicéntrico americano, en el que un 9% de los pacientes de donación autóloga también requirieron transfusiones homólogas¹². Esta cifra es semejante a la que se observa en nuestro centro¹³, donde el 9,2% de nuestros pacientes donantes de sangre autóloga precisó transfusiones homólogas adicionales.

También se debe de tener en cuenta que si bien la autotransfusión parece una transfusión más segura, no evita el problema de la contaminación bacteriana de la sangre, la sobrecarga cardíaca, ni los errores de administración. Los riesgos de error humano no desaparecen cuando se trata de autotransfusión, y se han citado índices de error tan elevados como de 1/149 unidades, aunque según una amplia experiencia, parece que las cifras pueden no ser tan alarmantes¹⁴. Por todo ello, la transfusión de sangre autóloga, a pesar de que parece más segura, ha de estar sometida, como la transfusión alogénica, a la red de hemovigilancia.

Ante la evidencia de la limitación de los presupuestos sanitarios, es conveniente plantearse el rendimiento de la donación predepósito en cada centro, y efectuar algún tipo de *benchmark*. Puede ser difícil establecer comparación con algunos países de Europa, que refieren un rendimiento del 100%, es decir, que precisan transfundir, o transfunden, todas las unidades autólogas que obtienen¹. Es más realista asegurarse de que no se sobrepasa el 50% de desecho, por no utilización, tal como refieren otros autores¹². De aquí radica el declive de la donación autóloga en algunos países, como en Estados Unidos¹⁵, en donde ha constituido un estándar en la atención médica y se realizaba en el 60% de los pacientes de cirugía protésica¹², resultando que ahora se favorecen otras técnicas más eficientes, como la hemodilución normovolémica¹⁶. Además de la cos-

te-eficiencia, es probable que en Estados Unidos se haya incrementado la confianza en la seguridad de la sangre, y ello justifique la curva descendente de la donación autóloga.

Cada centro hospitalario debe establecer la indicación de preparar sangre autóloga a partir de estadísticas propias del consumo de sangre en procedimientos quirúrgicos específicos³. Existe la convención de que está justificada la indicación de donación autóloga cuando existe por lo menos un 10% de probabilidad de transfusión^{1,3}. Por ejemplo, en la cirugía ginecológica no radical no se debería indicar la obtención de sangre autóloga por tratarse de una cirugía de bajo riesgo transfusional¹⁷. Por el contrario, para la cirugía de alto riesgo transfusional se podría enfocar un mayor uso de métodos de obtención de sangre para autotransfusión, dependiendo de las disponibilidades de cada centro.

Existe un lugar para la autotransfusión, a pesar de la exigencia que representa para los servicios de hemoterapia y para los pacientes. Es seguro que ofrecerla a los pacientes es beneficioso porque aumenta su confianza en el sistema sanitario, ya que les permite participar en la decisión de su terapia transfusional.

Finalmente, uno de los argumentos más potentes para potenciar la donación autóloga sería la descripción en estudios randomizados de la reducción de complicaciones postoperatorias en pacientes autotransfundidos o no transfundidos. Las mayores ventajas de la autotransfusión serían las de evitar las complicaciones inmunológicas que podrían justificar un aumento de recidivas de neoplasia, y también el aumento de infección posquirúrgica, en pacientes alotransfundidos^{4,18,19,20}.

Muy probablemente, con la autotransfusión el paciente se beneficia de un menor riesgo infeccioso e inmunomodulador, y los centros de donación pueden disponer fácilmente de sangre compatible. Es posible establecer un correcto sistema de atención hemoterápica seleccionando indicaciones específicas de algunas de las estrategias citadas, que, por implicar a diferentes equipos médicos, debería ser

mediada por un grupo pluridisciplinar de trabajo como el Comité de Transfusión.

Bibliografía

1. Politis C, Richardson C. Autologous blood donation and transfusion in Europe. *Vox Sang* 2001;81:119-23.
2. Mercuriali F, Biffi E, Inghilleri A, Pini VG. Autotransfusion programme: The role of preoperative autologous blood donation and intraoperative blood salvage. *Erythropoiesis* 1989;1:7-15.
3. National Heart, Lung and Blood Institute. Transfusion Alert. Use of autologous blood. www.nhlbi.gov/health/prof/blood/transfusion/logo.htm.
4. Vanderlinde E, Heal J, Blumberg N. Autologous transfusion. *BMJ* 2002;324:772-75.
5. McGill N, O'Shaughnessy D, Pickerin R, Herbertson M, Gill R. Mechanical methods of reducing blood transfusion in cardiac surgery: Randomised controlled trial. *BMJ* 2002;324:1299-303.
6. Parker MJ, Roberts C. Closed suction surgical wound drainage after orthopaedic surgery (Cochrane review). *The Cochrane Library*, Issue 2 2003. Oxford: Update Software.
7. Hutchinson AB, Fergusson D, Graham ID, Laupacis A, Herrin J, Hillyer CD. Utilization of technologies to reduce allogeneic blood transfusion in the United States. *Transf Med* 2001;11:79-85.
8. Finucane ML, Slovic P, Mertz CK. Public perception of the risk of blood transfusion. *Transfusion* 2000;40:1017-22.
9. Alvarez M, Oyonarte S, Rodríguez PM, Hernández JM. Estimated risk of transfusion transmitted viral infections in Spain. *Transfusion* 2002;42:994-8.
10. Pereira A. Cost-effectiveness of autologous blood donation. *N Engl J Med* 1995;333:462-3.
11. Goldberg MA, McCutchen JW, Jove M, Di Cesare P, Friedman RJ, Poss R, et al. A safety and efficacy comparison study of two dosing regimens of Epoetin alfa in patients undergoing major orthopedic surgery. *Am J Orthopedics* 1996;544-52.
12. Bierbaum BE, Callaghan JJ, Galante JO, Rubash HE, Tooms RE, Welch RB. An analysis of blood management in patients having total hip or knee replacement. *J Bone Joint Surg (Am)* 1999;81:2-10.
13. López Soques M, León A, García Álvarez J, Garcés P, Sáez M. Rendimiento de un programa de ahorro de sangre en cirugía traumatólogica electiva. *Med Clin (Barc)* 2002;119:650-2.
14. Linden JV, Wagner K, Voytovich AE, Sheehan J. Transfusion errors in New York State: An analysis of 10 years' experience. *Transfusion* 2000;40:1207-13.
15. Brecher ME, Goodnough LT. The rise and fall of preoperative autologous blood donation. *Transfusion* 2001;41:1459-62.
16. Goodnough LT, Despotis CJ, Merkel K, Monk TG. A randomised trial of acute normovolemic hemodilution compared to preoperative autologous blood donation in total hip arthroplasty. *Transfusion* 2000;40:1054-57.
17. Horowitz NS, Gibb RK, Menegakis NE, Mutch DG, Rader JS. Utility and cost-effectiveness of preoperative autologous blood donation in gynecologic and gynecologic oncology patients. *Obstet Gynecol* 2002;99:771-6.
18. Benoist S, Pannegeon V, et al. Predictive factors for perioperative blood transfusions in rectal resection for cancer: A multivariate analysis of a group of 212 patients. *Surgery* 2001;129:433-9.
19. Vamvakas EC, Blajchman MA. Deleterious clinical effects of transfusion-associated immunomodulation: Fact or fiction? *Blood* 2001;97:1180-95.
20. Chelemer SB, Prato BS, Cox PM, O'Connor GT, Morton JR. Association of bacterial infection and red blood cell transfusion after coronary artery bypass surgery. *Ann Thorac Surg* 2002;73:138-42.

TERAPÉUTICA DE LA INFECCIÓN FÚNGICA

C. VALLEJO LLAMAS

Hospital Universitario M. Meseguer. Murcia.

Introducción

Importancia

La infección fúngica (IF) oportunista constituye, en la actualidad, uno de los problemas de salud pública más importantes por su elevada morbimortalidad entre los sujetos inmunodeprimidos. El incremento de la intensidad y la complejidad de los tratamientos, así como los mejores resultados en la prevención y el manejo de las infecciones bacterianas y virales han condicionado un incremento significativo de los individuos a riesgo y, con ello, de la incidencia de la IF. Se considera que entre un 10 y un 50% de los pacientes neutropénicos y en programa de trasplante hematopoyético (TH) presentarán algún episodio de IF invasora (IFI) a lo largo de su evolución. A su alto porcentaje, hay que añadir la elevada mortalidad de esta complicación, que oscila entre el 30 y el 90% según la situación del paciente y el patógeno causante¹⁻³.

Etiología (tabla 1)

Clásicamente, los responsables de la mayoría de las IF graves en el huésped inmunocomprometido han sido *Candida* spp. (fundamentalmente *C. albicans*) y *Aspergillus* spp. Los esquemas profilácticos empleados los últimos años, entre otros factores, han dado lugar a un incremento porcentual de la infección por estos últimos, así como por otros hongos oportunistas previamente infrecuentes (patógenos emergentes). Entre ellos se incluyen levaduras como *Cryptococcus* o *Trichosporon* y hongos filamentosos como *Mucor*, *Fusarium* spp. o *Scedosporium* spp.¹⁻³.

Patogenia

La virulencia intrínseca del germen suele tener escasa importancia en el desarrollo de una IF grave, con algunas excepciones como podría ser el caso de *Candida tropicalis*. Por el contrario, la presentación o no de IF grave en el huésped inmunodeprimido depende, en gran medida, de factores como la intensidad y duración de la neutropenia o el grado de inmunodeficiencia celular intrínseca a la enfermedad o iatrógena de cada paciente. Entre los hongos potencialmente patógenos, algunos, como *Aspergillus* spp., son ubicuos y sus esporas se propagan fácilmente en el aire no tratado sin necesidad de sustratos huma-

nos o animales, alcanzando el tracto respiratorio (adquisición exógena). Una vez en el pulmón, en los sujetos inmunodeprimidos, el hongo puede crecer y diseminarse. Otros hongos, como *C. albicans*, son comensales de aparato digestivo y piel, por lo que su infección es fundamentalmente endógena, a partir de un estado de colonización previa del huésped. Dicha colonización y la subsecuente invasión del paciente dependen de factores como el tratamiento prolongado con antibióticos de amplio espectro y/o corticoides, el empleo de nutrición parenteral o la presencia de mucositis. No obstante, la transmisión nosocomial de *Candida* no es evento excepcional¹⁻³.

Principales fármacos antifúngicos en hematología (tablas 2 y 3)

A diferencia de lo que ocurre con los antibacterianos, la disponibilidad de fármacos para el trata-

Tabla 1. Principales patógenos causantes de infección fúngica en el huésped inmunodeprimido

Hongos levaduriformes

Candida spp.

C. albicans

C. no albicans (*C. glabrata-torulopsis*, *C. krusei*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*, *C. lusitaniae*, *C. guilliermondii*, ...)

Otras levaduras (*Cryptococcus neoformans*, *Cryptococcus laurentii*, *Blastoschizomyces capitatus*, *Trichosporon* spp.,

Malassezia spp., *Saccharomyces cerevisiae*, *Rhodotorula rubra*, *Hansenula anomala*, ...)

Hongos filamentosos

Hongos dimórficos (*Histoplasma capsulatum*, *Coccidioides immitis*, *Paracoccidioides*, *Blastomyces*, *Sporothrix schenckii*, *Penicillium marneffeii*, ...)

Hongos septados hialinos (*Aspergillus* spp., *Fusarium* spp., *Scedosporium prolificans*, *Scedosporium apiospermum*, *Pseudallescheria boydii*, *Acremonium* spp., *Paecilomyces* spp., *Trichoderma* spp., *Scopulariopsis brevicaulis*, ...)

Dermatofitos (*Microsporum*, *Trichophyton*, *Epidermophyton*, ...)

Zigomicetos

Mucorales (*Mucor*, *Rhizopus*, *Rhizomucor*, *Absidia*, *Apophysomyces*, *Cunninghamella*, *Cokeromyces*, ...)

Entomophthorales (*Conidiobolus*, *Basidiobolus*, ...)

Dematiaceos (*Bipolaris*, *Cladophialophora*, *Ramichlorium*, *Dactylaria*, *Alternaria*, *Exophiala*, *Phialophora*, *Curvularia*, *Wangiella*, ...)

Tabla 2. Principales fármacos antifúngicos en hematología

Pirimidinas fluorinadas
Flucitosina
Macrólidos poliénicos
Nistatina
Anfotericina B
Azoles
Clotrimazol
Fluconazol
Itraconazol
Voriconazol
Otros (Ravuconazol, Posaconazol, T-8581, ER-30346, D0870, UR-9746, UR-9751,...)
Péptidos derivados de hongos, bacterias, plantas, mamíferos
Equinocandinas
Caspofungina
Otras (Micafungina, Anidulafungina,...)
Otros péptidos
Sordarinas

miento de las micosis, sobre todo las sistémicas, es limitada y su desarrollo ha sido mucho más tardío. Durante las dos últimas décadas se han sintetizado y aplicado en la práctica clínica nuevos productos más eficaces y seguros, entre los que destacan los siguientes.

Fluconazol

Sin apenas cobertura sobre hongos filamentosos, el espectro de este azol abarca gran parte de los hongos levaduriformes. Su administración puede ser intravenosa u oral, presentando una buena biodisponibilidad y tolerancia. Su carácter hidrofílico le confiere una amplia difusión a LCR. Su empleo en el paciente hematológico ha sido muy abundante en los últimos años.

Itraconazol

Antifúngico de amplio espectro, abarca tanto hongos levaduriformes como filamentosos, incluyendo *Aspergillus* spp. Originalmente sólo disponible en cápsulas, la actual presentación en forma de solución oral ha supuesto un avance importante en lo relativo a su biodisponibilidad. A diferencia de otros azoles es de carácter lipofílico, por lo que tiene una escasa difusión a LCR. La próxima aparición en presentación intravenosa ampliará, con toda probabilidad, su utilidad terapéutica.

Voriconazol

Triazol de segunda generación, cuyo espectro parece superar al del itraconazol en algunas *Candida* re-

sistentes y algunos patógenos emergentes. Sin embargo, sus principales ventajas sobre el anterior son sus excelentes biodisponibilidad y tolerancia oral, su amplia difusión a LCR y la posibilidad de ser administrado tanto por vía oral como intravenosa. Estas características, junto con su potente acción antifúngica demostrada en recientes trabajos, hacen que su aparición haya supuesto un significativo avance. Como ocurre con los demás azoles, la hepática es la única de sus toxicidades ocasionalmente sería.

Anfotericina B (AmB)

Globalmente considerado, su espectro entre las levaduras y los hongos filamentosos es el mayor de todos los preparados disponibles. Su forma clásica, la AmB desoxicolato (AmBDC), es un medicamento con significativa toxicidad. Este problema ha sido claramente reducido con la introducción de las formulaciones lipídicas: AmB liposomal (AmBLP), AmB complejo lipídico (AmBCL) y las emulsiones lipídicas de AmB. Por su eficacia demostrada a lo largo de años, la AmB continúa siendo una pieza fundamental en la terapia antifúngica y el modelo con el que comparar la efectividad de los nuevos fármacos.

Flucitosina

Análogo de las bases pirimidínicas, actúa interfiriendo la síntesis de ADN. Su espectro incluye fundamentalmente levaduras como *Candida* y *Cryptococcus*. El hecho de alcanzar concentraciones considerables en LCR, hace que resulte particularmente útil en el tratamiento de la meningitis causadas por dichos agentes. Su frecuente generación de resistencias si se usa en solitario, hace que deba ser siempre empleada en combinación con otros antifúngicos. Entre sus toxicidades potenciales se incluyen la mucositis y la mielod depresión que pueden ser minimizadas mediante la monitorización de los niveles séricos del fármaco. A día de hoy, el medicamento no está comercializado en el Estado español.

Caspofungina

Nuevo antifúngico de amplio espectro (levaduras, hongos filamentosos) perteneciente a la familia de las equinocandinas. A diferencia de los azoles y la AmB, su diana no es la membrana del hongo sino su pared, lo que le confiere las siguientes ventajas: a) perfil tóxico favorable ya que las células animales carecen de pared; b) ausencia de resistencia cruzada con los otros medicamentos antimicóticos, y c) potencial sinergia o aditividad con otros antifúngicos. Este último aspecto, demostrado en estudios *in vitro*, se fundamenta en el hecho de que la acción de la caspofungina sobre la pared del hongo, aparte de su acción directa, facilitaría a la AmB o los azoles el acceso a la membrana celular (fig. 1).

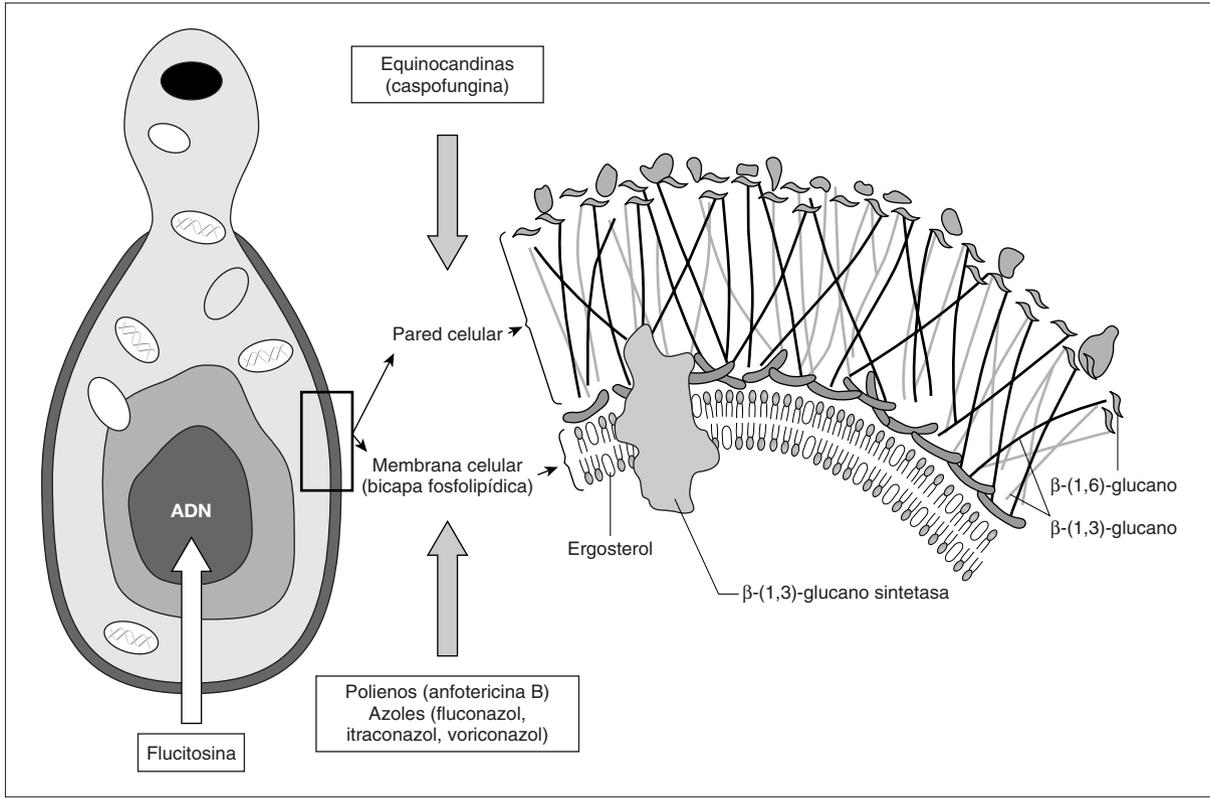


Figura 1. Diana de los principales antifúngicos sobre la célula del hongo. Modificada a partir de figura cedida por MSD.

Tratamiento de la infección fúngica grave (tablas 4 y 5)

La terapia antimicótica en el paciente inmunodeprimido incluye cuatro estrategias: el tratamiento profiláctico (trata de prevenir la adquisición de la infección), el tratamiento anticipado (basado en la detección de la complicación en fase de “infección fúngica”), el tratamiento empírico (basado en la sospecha clínica precoz de “enfermedad fúngica”) y el tratamiento dirigido (una vez que existe confirmación de “enfermedad fúngica”). Las cuatro estrategias no son excluyentes sino complementarias aunque, si la profilaxis fracasa, las probabilidades de éxito son mayores cuanto más precoces sean el diagnóstico y el tratamiento de la complicación. El problema de la IFI es su difícil, y por tanto tardío, diagnóstico debido a factores clínicos (semiología inespecífica o atenuada, dificultad para realizar ciertas maniobras diagnósticas,...) y microbiológicos (escasa sensibilidad de las muestras accesibles, cultivos de crecimiento lento, dificultad para diferenciar colonización de infección,...). Ello lleva a que muchos casos no sean diagnosticados y tratados en vida o lo sean cuando el daño producido por la infección es ya irreversible. La terapia antifúngica moderna debe basarse en la consideración del riesgo individual que permita prevenir la infección o, en su

defecto, tratarla cuando el inóculo es pequeño y el daño tisular mínimo. En otras palabras, se trata de identificar los pacientes en los que el riesgo de IFI es alto (estratificación del riesgo), los cuales serían candidatos a recibir tratamiento de forma particularmente precoz con antifúngicos de amplio espectro ante la sospecha de enfermedad fúngica⁴.

Tratamiento antifúngico profiláctico

Medidas no farmacológicas

El empleo de habitaciones con aire filtrado de alta eficiencia (HEPA), que reducen significativamente la concentración ambiental de esporas, ha demostrado su eficacia en la prevención de la IFI por *Aspergillus* spp. y otros hongos filamentosos en pacientes hospitalizados de alto riesgo. Por el contrario, el empleo de flujo laminar no ha demostrado una relación coste-beneficio favorable en la mayoría de los pacientes a riesgo.

Quimioprofilaxis

Tiene como objeto evitar la adquisición de la infección fúngica y es aconsejable en aquellas situaciones en que la IFI es frecuente. Idealmente, los fármacos empleados deben tener un espectro suficiente según la circunstancia, presentar una buena

Tabla 3. Características de los principales fármacos antifúngicos en hematología

	<i>Fluconazol</i>	<i>Itraconazol</i>
Espectro	Hongos levaduriformes (incluye <i>Cryptococcus</i> ; no incluye especies de <i>Candida</i> resistentes a fluconazol como <i>C. krusey</i> o <i>C. glabrata</i>)	Hongos levaduriformes (incluye <i>Cryptococcus</i>) y hongos filamentosos (salvo <i>Fusarium</i> y <i>S. Prolificans</i>)
Diana	Membrana de la célula fúngica	Membrana de la célula fúngica
Modo de acción	Inhibición síntesis de ergosterol	Inhibición síntesis de ergosterol
Acción	Fungistática (principalmente)	Fungistática (principalmente)
Ruta de administración	Oral (cápsulas, suspensión) Intravenosa	Oral (cápsulas, solución) Intravenosa (*)
Tiempo de infusión	3/4-1 h	(*)
Biodisponibilidad (oral)	90% [Tomar con estómago vacío]	55-100% (solución oral: mejor) [Cápsulas: tomar tras comidas] [Solución oral: tomar con estómago vacío]
Difusión a LCR	Amplia	Pobre
Dosis habituales	50-400 mg/día (1 dosis)	200-400 mg/día (1-2 dosis)
Efectos adversos más frecuentes	Efectos adversos gastrointestinales (anorexia, náuseas, vómitos, dolor abdominal) Hepatotoxicidad Exantema Cefalea	Efectos adversos gastrointestinales (anorexia, náuseas, vómitos, pirosis, dolor abdominal, diarrea) Hepatotoxicidad Exantema Cefalea
Empleo en insuficiencia renal	Ajuste de dosis si ClCr < 40 ml/min	Ajuste de dosis si ClCr < 30 ml/min
Ajuste dosis en insuficiencia hepática	I. H. grave: estrecha monitorización; puede requerir ajuste de dosis	I. H. grave: estrecha monitorización; puede requerir ajuste de dosis
Precauciones	Embarazo: contraindicado (salvo extrema necesidad)	Embarazo: contraindicado (salvo extrema necesidad)
Interacciones medicamentosas (potencial ajuste dosis)	Warfarina, acenocumarol, tacrolimus, ciclosporina, fenitoína, benzodiazepinas, sulfonilureas Contraindicadas: anfotericina B (probable antagonismo), terfenadina y cisaprida	Warfarina, calcio-antagonistas, tacrolimus, sirolimus, ciclosporina, alcaloides vinca, fenitoína, benzodiazepinas, digoxina, carbamazepina, verapamil Contraindicadas: anfotericina B (probable antagonismo), terfenadina, astemizol, quinidina, pimocida, simvastatina, lovastatina, midazolam/triazolam orales
Precio medio/día*** (≈ 70 kg)	PO/IV: 8-20 Euros (400 mg/día)	PO: 3-20 Euros (200-400 mg/día); IV: ¿?*
Principales aprobaciones en España	Candidiasis (sistémicas y no) Criptococosis Prevención de micosis en neutropenia actual o esperable tras tratamientos quimio o radioterápicos	Tratamiento de micosis sistémicas (candidiasis, aspergilosis, criptococosis, ...) Prevención secundaria de micosis sistémicas sensibles en neutropenia severa esperable si los tratamientos estándar son inapropiados

AI: *Aspergilosis invasiva*; *Próxima comercialización; **Insuficiente experiencia; ***Fuentes: *Catálogo Especialidades Farmacéuticas'03 e Información Terapéutica del SNS*.
AmBDC: *Anfotericina B desoxicolato (forma convencional) (Fungizona®)*; AmBCL: *AmB complejo lipídico (Abelcet®)*; AmBLP: *AmB liposomal (Ambisome®)*.

<i>Voriconazol</i>	<i>Anfotericina B</i>	<i>Caspofungina</i>
Hongos levaduriformes (incluye <i>Cryptococcus</i> y algunas <i>Candida no albicans</i> resistentes a fluconazol) y hongos filamentosos (incluye importantes patógenos emergentes como <i>S. Apiospermum</i> o <i>Fusarium</i> ; no incluye mucorales)	Hongos levaduriformes (incluye <i>Cryptococcus</i> y <i>Candida no albicans</i> resistentes a azoles) y hongos filamentosos (incluye <i>Mucor</i> y algunos patógenos emergentes; no incluye <i>A. terreus</i> , <i>Scedosporium</i> y parcialmente <i>Fusarium</i>)	Hongos levaduriformes (incluye la mayoría de las <i>Candida no albicans</i> resistentes a azoles) y hongos filamentosos (no incluye <i>S. Prolificans</i> , <i>Fusarium</i> y mucorales)
Membrana de la célula fúngica	Membrana de la célula fúngica	Pared de la célula fúngica (exterior)
Inhibición síntesis de ergosterol	Unión al Ergosterol	Inhibición síntesis de glucano
<i>Aspergillus</i> spp.: fungicida Levaduras: fungistática	Fungicida (principalmente)	Fungicida (principalmente)
Oral (comprimidos) Intravenosa	AmBDC, AmBCL, AmBLP: Intravenosa AmBLP: Aerosol (**)	Intravenosa
1-2 horas	AmBDC: 4-10 h AmBCL: 2-4 h AmBLP: 1/2-1 h	1 h
96%	-	-
Tomar con estómago vacío		
Amplia	AmBDC, AmBCL: pobre AmBLP: muy mejorada	**
Carga (1.º día): 6 mg/kg/12 h Mantenimiento: 4 mg/kg/12 h	AmBDC: 0,25-1(1,5) mg/kg/24 h AmBCL: 3-5 mg/kg/24 h AmBLP: 1-2-3-(5-15) mg/kg/24 h	Carga (1.º día): 70 mg Mantenimiento: 50 mg/24 h (> 80 kg: mantener 70 mg/24 h)
Alteraciones visuales transitorias Efectos adversos gastrointestinales (anorexia, náuseas, vómitos, diarrea) Hepatotoxicidad Exantema Cefalea	Reacciones infusionales (cefalea, fiebre, escalofríos, náuseas, vómitos) Hipopotasemia Nefrotoxicidad [AmBLP y AmBCL: reducidas]	Fiebre Flebitis Efectos adversos gastrointestinales (náuseas, vómitos, dolor abdominal, diarrea) Rubefacción
Si ClCr < 50 ml/min se recomienda la vía oral	No precisa ajuste de dosis, pero requiere estrecha monitorización (particularmente la AmBDC)	No precisa ajuste de dosis
I. H. grave: estrecha monitorización; puede requerir ajuste de dosis I. H. leve-moderada: dosis mantenimiento al 50%	No precisa ajuste de dosis	I. H. grave: ** I. H. moderada: dosis mantenimiento al 70% I. H. leve: no precisa ajuste de dosis
Menores de 2 años Embarazo: **	Embarazo: sólo en ausencia de otras alternativas terapéuticas	Menores de 18 años Embarazo: **
Warfarina, tacrolimus, ciclosporina, alcaloides vinca, omeprazol, fenitoína, rifabutina, benzodiazepinas, estatinas, sulfonilureas Contraindicadas: sirolimus, cisaprida, terfenadina, astemizol, pimocida, ergotamínicos, rifampicina, carbamazepina, fenobarbital, quinidina, anfotericina B (probable antagonismo)	Medicamentos nefrotóxicos (particularmente con AmBDC) Contraindicados: azoles (probable antagonismo)	Tacrolimus Ciclosporina A (¿?) Inductores metabólicos (efavirenz, nevirapina, rifampicina, dexametasona, fenitoína, carbamazepina)
IV: 417 Euros; VO: 76 Euros (200 mg/12 h)	AmBDC: 4 Euros (1 mg/kg/día) AmBCL: 341 Euros (5 mg/kg/día) AmBLP: 387 Euros (2 mg/kg/día)	478 Euros
Aspergilosis invasiva Infecciones graves por <i>Candida</i> resistentes a fluconazol Infecciones graves por <i>Scedosporium</i> y <i>Fusarium</i>	AmBDC: Infección fúngica grave AmBCL: Infección fúngica grave en adultos refractarios o con contraindicación o intolerancia a AmBDC. Candidiasis invasora grave AmBLP: Infección fúngica grave. Tratamiento empírico de micosis en neutropenia grave. Leishmaniasis refractaria a antimoniales y AmBDC	Aspergilosis Invasora en adultos refractarios o intolerantes a las distintas formas de anfotericina B e itraconazol Candidiasis invasora

Tabla 4. Factores de riesgo para la infección fúngica grave en hematología

	Riesgo alto	Riesgo intermedio-alto	Riesgo intermedio-bajo	Riesgo bajo
Neutropenia muy grave $0,1 \times 10^9/l$ durante > 3 semanas	X			
Neutropenia grave $0,5 \times 10^9/l$ durante > 5 semanas	X			
Neutropenia grave $0,5 \times 10^9/l$ durante 3-5 semanas		X		
Neutropenia grave $0,5 \times 10^9/l$ durante < 3 semanas			X	
Tratamiento con fludarabina	X			
Tratamiento con citarabina a dosis altas	X			
Tratamiento con glucocorticoides a 2 mg/kg/día durante > 2 semanas	X			
Tratamiento con glucocorticoides a 1 mg/kg/día asociado a neutropenia	X			
TH alogénico no emparentado	X			
TH alogénico emparentado		X		
EICH activa (aguda o crónica)	X			
TH autólogo				X
Colonización fúngica múltiple (> 1 localización)		X		
Edad avanzada			X	
LAM		X		
LAL (niños)				X
LNH				X

Adaptada de Prentice HG et al. *British Journal of Hematology* 2000⁴.

Tabla 5. Empleo de las principales drogas antifúngicas en hematología

		Fluconazol	Itraconazol	Voriconazol	AMBDC	AMBLP	AMBCL	Caspofungina
Fiebre persistente en neutropénicos (tratamiento empírico)	HEPA: sí y Azol: no	+++	+++	+	+	++	+	+
	HEPA: no o Azol: sí	-	+	++	+	+++	++	++
Candidiasis orofaríngea y esofágica	Azol: no	+++	+++	+	+	+	+	+
	Azol: sí	-	+	++	+	+++	+++	+++
Candidemia/CCD	Azol: no	+++	+++	+	+	++	++	++
	Azol: sí	-	+	++	+	+++	+++	+++
Meningitis por levaduras (<i>Candida</i> , <i>Cryptococcus</i>)		++	-	+++	-	+++ (*)	-	-
Aspergilosis invasiva		-	++	+++	+	+++	+++	+++
Mucormicosis		-	-	-	-	+++	++	-
Micosis por patógenos emergentes		-	++	+++	-	+	+	-

HEPA: habitación con filtros HEPA; Azol: profilaxis con azol; CCD: candidiasis crónica diseminada; AmBDC: AmB desoxicolato; AmBLP: AmB liposomal; AmBCL: AmB complejo lipídico.

* ± Flucitosina.

Recomendaciones del autor basadas en: eficacia, toxicidad, coste, aprobación en Estado español.

biodisponibilidad oral y ser poco tóxicos. El empleo de los principales antifúngicos en quimioprofilaxis se menciona a continuación.

Fluconazol

En el contexto del TH, el empleo de fluconazol a 400 mg/24 h (vía oral, si está disponible) hasta el día +75 ha demostrado disminuir la incidencia y mortalidad de la IF superficial e invasiva por hongos levaduriformes, así como la necesidad de tratamiento antifúngico empírico^{5,6}. En el TH alogénico ha demostrado, además, menor incidencia de EICH

aguda intestinal y menor mortalidad a largo plazo (8 años) del procedimiento. Por otra parte, no se ha observado aparición de resistencias clínicamente significativas secundarias a su administración peritransplante. Por ello, su empleo es recomendado en la actualidad en dicha situación. En el paciente de menor riesgo, como es el caso del TH autólogo, parece probable que dosis más bajas y/o una menor duración del tratamiento sean igualmente eficaces. En el contexto de las leucemias agudas, el uso de fluconazol a 50-200 mg diarios durante la fase de neutropenia grave parece disminuir la incidencia de

IF superficial (aunque no así de IF invasiva) por hongos levaduriformes, particularmente en pacientes de alto riesgo (colonización por *Candida* spp., candiduria, antecedentes de candidiasis invasiva, tratamientos esteroideo o antibiótico de amplio espectro, alimentación parenteral, mucositis grave). En el resto de circunstancias, la profilaxis con fluconazol no ha demostrado ventajas de forma suficientemente clara, por lo que no puede ser recomendado su empleo sistemático.

Itraconazol

En el contexto del TH, el empleo de solución oral de itraconazol a 200 mg/12 h puede ser de utilidad como profilaxis primaria frente a la infección fúngica por hongos filamentosos en pacientes de alto riesgo (injerto leucocitario tardío, EICH activa, altas dosis de esteroides, habitación sin filtros HEPA) y como profilaxis secundaria en pacientes con antecedentes de enfermedad fúngica invasiva por dichos patógenos. Fuera del contexto del TH, no existen estudios suficientemente contrastados a partir de los que se pueda recomendar una práctica estándar, aunque parece sensato su empleo en profilaxis secundaria de enfermedad fúngica invasiva por hongos filamentosos en situaciones de alto riesgo de reactivación.

Voriconazol

Aún son necesarios estudios para establecer una recomendación específica con respecto al uso profiláctico del voriconazol, aunque sus indicaciones podrían ser similares a las mencionadas para el itraconazol.

Anfotericina B

Dosis bajas de AmB intravenosa (0,25 mg/kg/día) pueden emplearse como profilaxis secundaria en casos con antecedentes de IFI por agentes sensibles a AmB. El uso de aerosoles de AmB, que han demostrado eficacia en algunos trabajos en el contexto del trasplante pulmonar, no ha sido sistemáticamente estudiado en los pacientes hematológicos³.

Tratamiento antifúngico anticipado (preemptive therapy)

Su base teórica es la posibilidad de dotarse de tests con capacidad para diagnosticar la IFI en fase de "infección" (sin evidencia clínica de "enfermedad"), lo que permitiría un tratamiento precoz específico para el hongo implicado. En esta dirección se han hecho algunos avances en los últimos años, con el desarrollo de tests capaces de detectar en suero, y en menor medida en otras muestras biológicas, fragmentos de *Aspergillus* spp. como el galactomano (ELISA) o ácidos nucleicos (PCR)⁷. Aunque la especificidad de dichas pruebas es sustancialmente alta en circunstancias de alta prevalencia de aspergilosis invasiva (AI), la sensibilidad en la práctica deja aún mucho que desear. No obstante, diversos estu-

dios están en marcha para optimizar éstos y otros tests diagnósticos.

Tratamiento antifúngico empírico

La adecuada interpretación del resultado de un cultivo positivo o de la presentación de fiebre u otra manifestación clínica requiere la consideración de una serie de factores dependientes del paciente y su enfermedad, del medio en el que se encuentre, así como de la profilaxis antifúngica recibida. Así, el riesgo de desarrollar una AI ante un cultivo positivo para *Aspergillus* spp. es mayor del 50% en pacientes de alto riesgo (como los TH alogénicos o la neutropenia grave), del 20-30% en situaciones de riesgo intermedio (como el TH autólogo) y menor del 1% en el caso de enfermedades de bajo riesgo (como la fibrosis quística)⁸. Por otra parte, la posibilidad de que un paciente hospitalizado en una habitación con filtros HEPA desarrolle una AI es muy bajo. Así mismo, en pacientes sin profilaxis con un azol, las probabilidades de padecer una infección por alguna especie de *Candida* resistente a fluconazol son muy pequeñas³.

Tratamiento de la fiebre persistente en el paciente neutropénico

En el paciente neutropénico grave (< 500 neutrófilos/ μ l) la presentación de fiebre es un evento muy común, cuya causa más frecuente es la infección bacteriana. Por ello, el tratamiento empírico precoz debe iniciarse con antibióticos de amplio espectro con cobertura frente a los microorganismos más frecuentes. Sin embargo, a pesar de dicho tratamiento la fiebre a menudo persiste sin que obtengamos evidencia microbiológica del agente causante. Además de las causas no infecciosas (fiebre medicamentosa, necrosis tisular), la hipertermia en estos casos puede deberse a infección por gérmenes resistentes a las pautas de antibioticoterapia empírica habituales (*Stenotrophomonas maltophilia*, *Bacillus* spp., *Corynebacterium jeikeium*,...), infección del CVC, infección viral (virus herpes, virus respiratorios) o a IFI. En los años 1980, a partir de los trabajos de Pizzo et al⁹ y la EORTC¹⁰, se instauró la práctica de iniciar tratamiento antifúngico empírico en todo paciente que permaneciera febril tras 3-6 días de tratamiento antibiótico. Dichos trabajos tienen, sin embargo, a la luz de los conocimientos actuales, dos importantes puntos débiles: su escaso poder estadístico por el pequeño número de episodios febriles estudiados y el hecho de que los pacientes que recibieron profilaxis antifúngica lo hicieron con esquemas menos eficaces que el fluconazol. Además, tras dos décadas de dicha práctica, la problemática de la mortalidad por IFI continúa siendo de primer orden. Con todo ello, parece sensato asumir que la elección del momento para iniciar un tratamiento antifúngico empírico, así como el tipo de antifúngico no es el mismo para todos los casos y depende de la consideración de una serie de factores individuales, algunos de los cuales se han mencionado anteriormente. En líneas

generales, en pacientes hospitalizados en habitaciones con filtros HEPA que no reciben profilaxis con un azol, el tratamiento antifúngico empírico puede realizarse con fluconazol o itraconazol intravenosos o con AmBLP (1 mg/kg/día); otras alternativas podrían ser AmBCL (3 mg/kg/día) o AmBDC (0,6 mg/kg/día). En el caso de que el paciente se encuentre en una habitación convencional o reciba profilaxis con un azol, el tratamiento debe llevarse a cabo con AmBLP (1-2 mg/kg/día); el empleo de AmBCL (3-5 mg/kg/día), AmBDC (0,6-1 mg/kg/día) o caspofungina sería también aceptable; itraconazol y, sobre todo, voriconazol parecen ser, asimismo, alternativas válidas en este contexto. En cualquiera de los casos, si la existencia de una IFI no se confirma, la duración del tratamiento debe mantenerse al menos hasta que la cifra de neutrófilos sea superior a 1.000/ μ l¹⁰⁻¹⁵.

Diagnóstico radiológico precoz

En dos trabajos de Calliot et al^{16,17}, el uso sistemático y precoz de la TC de alta resolución en pacientes portadores de hemopatías demostró no sólo disminuir el tiempo de diagnóstico medio de AI de 7 a 2 días, sino aumentar la supervivencia a los 100 días del diagnóstico de la infección de 46 a 82 % ($p = 0,001$). El mencionado autor comprobó que el "signo del halo" es un evento radiológico muy precoz en el diagnóstico de AI (días 0-3), mientras que la consolidación inespecífica y el "signo de la media luna" son sustancialmente más tardíos (días 7-14). Así pues, debemos considerar una práctica altamente recomendable el empleo sistemático de la TC de alta resolución en el contexto de pacientes hematólogicos de alto riesgo para el desarrollo de AI.

Tratamiento dirigido de las principales formas de IF grave

Formas no invasoras (mucocutáneas)

Candidiasis orofaríngea y esofágica. Es la más importante de las micosis no invasoras en el contexto que nos ocupa y suele ser debida a *Candida albicans*. En pacientes no neutropénicos de bajo riesgo sin afectación esofágica, el tratamiento puede ser con nistatina o clotrimazol tópicos, mientras que en el resto es preciso asociar tratamiento sistémico. Éste puede llevarse a cabo con fluconazol o itraconazol, salvo que la infección haya aparecido mientras el paciente tomaba uno de ellos, que se trate de una recaída precoz de un caso tratado con una de las mencionadas drogas o que se documente o sospeche un hongo resistente a ellas. En estos casos, el tratamiento de elección sería caspofungina o AmB; en la mayoría de los casos voriconazol sería también efectivo si se comprueba la ausencia de resistencia cruzada. La duración recomendada del tratamiento suele estar en torno a las 2 semanas en el

caso de las formas orofaríngeas y a las 3 semanas en los casos con afectación esofágica^{3,18-21}.

Formas invasoras (infección fúngica invasora)

El padecimiento de una IFI es una de las complicaciones más grave que puede presentar un sujeto inmunodeprimido. Independientemente de la aplicación del tratamiento farmacológico más apropiado, la mejoría de la situación del paciente (cifra de neutrófilos, control de la enfermedad de base, grado de EICH, intensidad de la inmunosupresión) es el elemento clave para poder superar la infección. En este sentido, la administración de factores estimulantes de colonias granulocíticas, la reducción de la terapia inmunosupresora y, particularmente, el descenso de la dosis de esteroides cuando sea posible, deben siempre ser consideradas en el manejo de la IFI. También se ha empleado la trasfusión de concentrados de granulocitos, la cual puede ser de utilidad en el caso de que se espere una pronta recuperación de la cifra de neutrófilos propios del paciente.

Candidemia. Es la forma más frecuente de las candidiasis invasoras, hasta el punto de que *Candida* es el cuarto microorganismo aislado en el torrente sanguíneo de pacientes hospitalizados¹. Puede deberse a *C. albicans* o *C. no albicans* (estas últimas en claro aumento) y conlleva una alta mortalidad (30-40%). En pacientes sépticos, con afectación visceral, que reciben o han recibido recientemente un azol o se sospecha u objetiva una *Candida* resistente, el tratamiento de elección sería caspofungina y/o AmB (preferentemente las formas lipídicas por su menor toxicidad); voriconazol sería también válido si se comprueba ausencia de resistencias cruzadas del microorganismo causal. En el resto de los casos, el tratamiento de elección en primera línea sería fluconazol. En los casos sin afectación visceral el tratamiento debe mantenerse hasta la resolución de la clínica y la neutropenia y hasta 15 días después del último hemocultivo negativo. En los casos con afectación visceral, se suele precisar un tratamiento más largo, dependiendo del órgano afectado. Si el paciente con candidemia es portador de catéter venoso central (CVC), éste debe retirarse si se da alguna de las siguientes situaciones: certeza o alta sospecha de que sea el foco de infección, catéter ya innecesario, factores de riesgo de endocarditis, datos de sepsis, no respuesta al tratamiento en 72 h, aislamiento de *C. parapsilosis*, candidemia persistente o recurrente, flebitis, celulitis o infección del punto de entrada^{1,3,22,23}.

Candidiasis crónica diseminada (candidiasis hepatosplénica). Menos frecuente que la anterior, se trata de una complicación grave que se presenta típicamente en sujetos recién recuperados de una neutropenia profunda, durante la que se produjo la diseminación hematogena del hongo. En pacientes sépticos, que

reciben o han recibido recientemente un azol o se sospecha u objetiva una *Candida* resistente, el tratamiento de elección sería alguna de las formas liposómicas de AmB (AmBLP, AmBCL) y/o caspofungina; a menudo itraconazol y voriconazol serían también válidos. En el resto de los casos, el tratamiento de elección en primera línea sería fluconazol a altas dosis. Aunque la respuesta radiológica suele empezar a observarse a los 2 meses, el tratamiento suele ser necesario durante al menos 6 meses. Por ello, y teniendo en cuenta que el pronóstico de esta complicación va paralelo al de la enfermedad de base, el tratamiento de ésta debe continuar en cuanto se establezcan las lesiones, sin esperar a su completa resolución^{3,22,23}.

Meningitis candidiásica y criptocócica. En función de la concentración que alcanzan los distintos fármacos en el LCR, el tratamiento de elección consiste en AmBLP (asociada o no a flucitosina) o voriconazol²².

Aspergilosis invasora (AI). El desarrollo de esta complicación, de mortalidad entre 65 y 100%, está fuertemente relacionada con la neutropenia prolongada, la EICH crónica y el tratamiento esteroideo e inmunosupresor. Los patógenos más frecuentes son *A. fumigatus*, *A. terreus*, *A. flavus* y *A. niger*. En la inmensa mayoría de los casos, su puerta de entrada es respiratoria. Con la excepción de *A. terreus* y algunas cepas de *A. flavus*, la mayoría de los agentes causantes de AI son sensibles *in vitro* a la AmB, por lo que este fármaco sigue siendo, particularmente en sus formas liposomales (AmBLP: 2-3 mg/kg/día; AmBCL: 5 mg/kg/día), fundamental en el manejo de esta complicación. Sin embargo, la introducción de voriconazol y caspofungina, fármacos activos frente a *Aspergillus* y con escasas toxicidades graves, así como la próxima comercialización de itraconazol parenteral, han ampliado las posibilidades terapéuticas de la AI. Particulares esperanzas están centradas en reproducir en clínica la sinergia demostrada *in vitro* y en modelos animales por la terapia combinada de caspofungina con alguno de los otros fármacos, con diferente mecanismo de acción. Caso de respuesta favorable, la suspensión del tratamiento no debe ser anterior a la resolución clínica y la resolución radiológica completa o al menos hasta la presencia de una imagen residual estable, valorando en ese momento la exéresis quirúrgica. Por otra parte, el empleo de profilaxis secundaria si el paciente vuelve a encontrarse en situaciones que favorezcan la reactivación de la AI debe ser una práctica estándar^{3,24,30}.

Mucormicosis. Dos son las formas clínicas principales de presentación de esta agresiva infección micótica oportunista: la rinocerebral y la pulmonar. Aparte del desbridaje quirúrgico, imprescindible en su manejo, la droga de elección es la AmB, preferentemente su forma liposomal (AmBLP) por la necesidad de administrar dosis altas del fármaco (5 mg/kg/día o superiores)².

IFI por patógenos emergentes. Una serie de hongos filamentosos (*Scedosporium*, *Fusarium*, *Bipolaris* spp., *Alternaria*, *Exophiala*,...) y levaduriformes (*Trichosporon beigelii*, *Blastoschizomyces*, *Saccharomyces cerevisiae*, *Malassezia furfur*,...) han emergido como causa creciente de fungemia e IFI entre los pacientes neutropénicos. La infección por estos hongos se caracteriza por su frecuente asociación al CVC, por su frecuente refractariedad a AmB y por su alta mortalidad (65-100%). El itraconazol y, especialmente, el voriconazol son la piedra angular de su tratamiento actual^{1,2,30}.

Bibliografía

- Clark TA, Hajjek RA. Recent trends in the epidemiology of invasive mycoses. *Curr Opin Infect Dis* 2002;15:569-74.
- Groll AH, Walsh TJ. Uncommon opportunistic fungi: New nosocomial threats. *Clin Microbiol Infect* 2001;7(Suppl 2):8-24.
- Sociedad Española de Quimioterapia y Asociación Española de Hematología y Hemoterapia. Profilaxis y tratamiento de las infecciones fúngicas en el paciente oncohematológico. *Rev Esp Quimioter* 2002;15:387-401.
- Prentice G, Kibbler C, Prentice A. Towards a targeted, risk-based, antifungal strategy in neutropenic patients. *Br J Haematol* 2000;110:273-84.
- Marr KA, Seidel K, Slavin M, et al. Prolonged fluconazole prophylaxis is associated with persistent protection against candidiasis-related death in allogeneic marrow transplant patients: Long-term follow-up of a randomized, placebo-controlled trial. *Blood* 2000;96:2055-61.
- Marr K, Boeckh M. Practice guidelines for fungal infections: a risk-guided approach. *Clin Infect Dis* 2001;32:321.
- Maertens J, Verhaegen J, Lagrou K, et al. Screening for circulating galactomannan as a noninvasive diagnostic tool for invasive aspergillosis in prolonged neutropenic patients and stem cell transplantation recipients. *Blood* 2001;97:1604-10.
- Perfect JR, Cox GM, Lee JY, et al. The impact of culture isolation of *Aspergillus* species: A hospital-based survey of aspergillosis. *Clin Infect Dis* 2001;33:1824-33.
- Pizzo PA, Robichaud K, Gill FA, Witebsky FG. Empirical antibiotic and antifungal therapy for cancer patients with prolonged fever and granulocytopenia. *Am J Med* 1982;72:101-11.
- EORTC international antimicrobial therapy cooperative group. Empiric antifungal therapy in febrile granulocytopenic patients. *Am J Med* 1989;86:668-72.
- Prentice HG, Hann IM, Herbrecht R, et al. A randomized comparison of liposomal versus conventional amphotericin B for the treatment of pyrexia of unknown origin in neutropenic patients. *Br J Haematol* 1997;98:711-8.
- Walsh TJ, Finberg RW, Arndt C, et al. Liposomal amphotericin B for empirical therapy in patients with persistent fever and neutropenia. *N Engl J Med* 1999;340:764-71.
- Windgard J, White M, Anaissie E, et al. A randomized, double-blind comparative trial evaluating the safety of liposomal amphotericin B versus amphotericin B lipid complex in the empirical treatment of febrile neutropenia. *Clin Infect Dis* 2000;31:1155-63.
- Walsh TJ, Pappas P, Winston D, et al. Voriconazole compared with liposomal amphotericin B for empirical antifungal therapy in patients with neutropenia and persistent fever. *N Engl J Med* 2002;346:225-34.
- Leenders A, Daenen S, Jansen R. Liposomal amphotericin B compared with amphotericin B deoxycholate in the treatment of documented and suspected neutropenia-associated invasive fungal infections. *Br J Haematol* 1998;103:205-12.
- Caillot D, Cánovas O, Bernard A, et al. Improved management of invasive aspergillosis in neutropenic patients using early thoracic computed tomographic scans and surgery. *J Clin Oncol* 1997;15:139-47.
- Caillot D, Covaillier J, Bernard A, et al. Increasing volume and changing characteristics of invasive pulmonary aspergillosis on sequential thoracic computed tomography scans in patient with neutropenia. *J Clin Oncol* 2001;19:253-9.
- Ally R, Schurmann D, Kresel W, et al. A randomized, double-blind double-dummy, multicenter trial of voriconazole and fluconazole in the treatment of esophageal candidiasis in immunocompromised patients. *Clin Infect Dis* 2001;33:1447-54.
- Villanueva A, Arathoon E, Gotuzzo E, et al. A randomized, double-blind study of caspofungin versus amphotericin B for the treatment of candidal esophagitis. *Clin Infect Dis* 2001;33:1529-35.
- Villanueva A, Gotuzzo E, Arathoon E, et al. A randomized, double-blind study of caspofungin versus fluconazole for the treatment of esophageal candidiasis. *Am J Med* 2002;113:294-9.
- Arathoon E, Gotuzzo E, Noriega L, et al. Randomized, double-blind, multicenter study of caspofungin versus amphotericin B for treatment of oropharyngeal and esophageal candidiasis. *Ant Agents Chemother* 2002;46:451-7.

22. Rex J, Walsh T, Sobel J, et al. Practical guidelines for the treatment of candidiasis. *Clin Infect Dis* 2000;30:662-78.
23. Mora-Duarte J, Betts R, Rotstein C, et al. Comparison of caspofungin and amphotericin B for invasive candidiasis. *N Engl J Med* 2002;347:408-15.
24. Stevens D, Kan VL, Judson HA, et al. Practice guidelines for diseases caused by *Aspergillus*. *Clin Infect Dis* 2000;30:696-709.
25. Bowden R, Chandrasekar P, White MH, et al. A double blind, randomized, controlled trial of amphotericin B colloidal dispersion versus amphotericin B for treatment of invasive aspergillosis in immunocompromised patients. *Clin Infect Dis* 2002;35:359-66.
26. Denning DW, Ribaud P, Milpied N, et al. Efficacy and safety of voriconazole in the treatment of acute invasive aspergillosis. *Clin Infect Dis* 2002;34:563-71.
27. Herbrecht R, Denning DW, Patterson TF, et al. Voriconazol versus amphotericin B for primary therapy of invasive aspergillosis. *N Engl J Med* 2002;347:408-15.
28. Maertens J, Raad I, Petrikos G, et al. Update of the multicenter non-comparative study of caspofungin (CAS) in adults with invasive aspergillosis (IA) refractory or intolerant to other antifungal agents: Analysis of 90 patients. 42th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. San Diego, USA, 2002; abstract M-868.
29. Ellis M, Spence D, De Paw B, et al. An EORTC international multicenter randomized trial (EORTC number 19.923) comparing two dosages of liposomal amphotericin B for treatment of invasive aspergillosis. *Clin Infect Dis* 1998;27:1406-12.
30. Perfect JR, Marr KA, Walsh TJ, et al. Voriconazol treatment for less-common, emerging, or refractory fungal infections. *Clin Infect Dis* 2003;36:1122-31.

TRATAMIENTO DE LOS LINFOMAS EN PACIENTES CON INFECCIÓN POR EL VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA*

J.M.^a RIBERA¹, J.T. NAVARRO¹, A. ORIOL¹, J. ROMEU², G. SIRERA², C. TURAL², M. BATLLE¹, B. XICOY¹, J. GRAU¹, J.M. SANCHO¹, A. FLORES¹, F. MILLA¹ Y E. FELIU¹

¹Servicio de Hematología Clínica. Institut Català d'Oncologia-Hospital Universitari Germans Trias i Pujol. ²Unidad VIH. Hospital Universitari Germans Trias i Pujol. Badalona. Universitat Autònoma de Barcelona.

Introducción

En los pacientes inmunodeprimidos, como los afectados de inmunodeficiencias o de enfermedades autoinmunes y los que reciben trasplantes de órganos, se registra una mayor frecuencia de linfomas no hodgkinianos (LNH). De forma característica, estos LNH son de estirpe B, tienen un grado de malignidad alto o intermedio y presentan una rápida progresión clínica, con frecuente afectación extraganglionar. No resulta extraño, por tanto, que en la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) también se observe una mayor prevalencia de linfomas. En esta ponencia se revisará la evolución, el pronóstico y el tratamiento de los linfomas asociados a la infección por el VIH¹. Dado que, desde su introducción generalizada a partir de 1996, el tratamiento anti-retroviral de gran actividad (TARGA) ha modificado la historia natural de ciertas infecciones y neoplasias (incluidos los LNH y la enfermedad de Hodgkin -EH-) en pacientes infectados por el VIH, únicamente se hará referencia al pronóstico y tratamiento de los LNH y la EH en la era del TARGA.

Características clinicobiológicas de los linfomas en la era del TARGA (tabla 1)

Desde el punto de vista clínico y terapéutico se distinguen dos grandes grupos de LNH: los sistémicos y los cerebrales primarios. En la época previa al TARGA los LNH sistémicos se presentaban en estadios avanzados (III y IV) en el 70-95% de los casos, con frecuente afectación extraganglionar (75-100%) y signos B (80%). Las localizaciones extraganglionares más frecuentes eran el sistema nervioso central (SNC) (20-30%), el tubo digestivo y la médula ósea (25%)²⁻⁷, aunque se han descrito linfomas en todas las localizaciones extraganglionares, incluso en zonas atípicas (zona anorrectal, vesícula biliar, corazón, músculo, páncreas, glándulas salivales y laringe, entre otras).

Estudios recientes ponen de manifiesto que desde la generalización del TARGA los LNH se presentan más frecuentemente en formas más localizadas y

con afectación exclusivamente ganglionar, es decir, con unas características cada vez más similares a las observadas en la población no inmunodeprimida. De hecho, en un estudio reciente de los pacientes diagnosticados en 18 instituciones españolas e incluidos en el registro del Grupo Español de Estudio

Tabla 1. Principales características clinicobiológicas de la serie de 101 pacientes con LNH e infección por el VIH diagnosticados en el Hospital Universitari Germans Trias i Pujol (1988-2001)

Característica	N.º casos
Edad (años) (mediana, extremos)	38 (19-63)
Sexo (varones/mujeres)	84/17
Grupo de riesgo	
UDVP	48
Homosexuales/bisexuales	27
Heterosexuales	23
Transfusión	1
Desconocido	1
Sida previo	50
Afectación extraganglionar	
Médula ósea	26
Gastrointestinal	23
Sistema nervioso central	16
Hepática	16
Pulmonar	9
Ósea	7
Linfocitos CD4 (x10 ⁹ /l)* (n = 68)	0,15 (0,16)
LDH sérica (U/l)*	808 (1.289)
β ₂ -microglobulina (mg/l)* (n = 37)	4,8 (4,4)
Tipo histológico (REAL)	
Célula grande	65
Burkitt	16
Anaplásico Ki-1(CD30)	4
T periférico	2
No clasificable	12
MALT	1
Estadio	
I/IE	26
II/IIIE	10
III	8
IV	57
Signos B	66

*Trabajo financiado en parte con las becas P-EF-03 de la Fundación Internacional José Carreras para la Lucha contra la Leucemia y La Marató TV3 (expediente 021210).

Resultados expresados en media (DE). UDVP: usuarios de drogas por vía parenteral; REAL: Revised European-American Lymphoma Classification. MALT: tejido linfoide asociado a mucosas.

del sida (GESIDA)⁸ se ha observado que los LNH que inciden en pacientes que reciben TARGA presentan una edad media algo mayor, una menor frecuencia de diagnóstico previo de sida, una mediana de linfocitos CD4 en el momento del diagnóstico de LNH más elevada y una menor frecuencia de infiltración de la médula ósea y del SNC. Y lo que es más importante, una menor proporción de pacientes tratados con TARGA queda incluida dentro de los grupos de alto riesgo y riesgo intermedio/alto del índice pronóstico internacional (IPI).

Un subtipo de LNH sistémico que se detecta casi exclusivamente en pacientes con infección por el VIH es el linfoma primario de cavidades (LPC), que se caracteriza por afectar de forma prácticamente exclusiva a las serosas (pleura, pericardio, peritoneo), donde causan derrames cuantiosos^{9,10}. Cada vez se van describiendo más casos de LPC que afectan a estructuras fuera de las serosas, sobre todo al tubo digestivo^{11,12}. Su pronóstico es muy desfavorable (mediana de supervivencia de 4 meses) y su respuesta al tratamiento muy mala, aunque ocasionalmente se han descrito respuestas únicamente con TARGA¹³.

Otra entidad que está recibiendo cada vez más atención son los linfomas plasmablastomas, inicialmente descritos en la cavidad oral, pero que pueden presentarse en otras localizaciones sistémicas. Ambas formas (localizada en cavidad oral y sistémica) tienen mal pronóstico. Estos linfomas son a veces difíciles de diferenciar otros tipos de linfomas (difuso de célula grande, Burkitt) o de otras proliferaciones linfoides (mieloma múltiple, plasmocitoma) e incluso de neoplasias epiteliales.

La afección del SNC puede observarse en el curso de un LNH sistémico o bien en forma de LPSNC^{14,15}. Los LNH sistémicos con infiltración del SNC suelen presentar afección leptomeníngea, cursan de forma asintomática o con parálisis de pares craneales o de otros nervios raquídeos e inciden en sujetos con la inmunidad más preservada. Los LPSNC constituían el 20-30% de los LNH en pacientes con infección por el VIH¹⁶, frecuencia que ha disminuido tan drásticamente desde la aplicación sistemática del TARGA que son de observación excepcional en series actuales.

Por su parte, en pacientes infectados por el VIH la EH tiene una presentación clínica distinta a la observada en la población no inmunodeprimida. Así, más de 80% de pacientes presentan signos B y el 75-90% se hallan en estadios avanzados (III o IV) (tabla 2)¹⁷⁻²¹. De forma característica, la afección mediastínica es poco frecuente, a diferencia de lo que ocurre en la población no inmunodeprimida. La afección extraganglionar es frecuente, sobre todo en la médula ósea (40-50%) y el hígado (15-40%) y se han descrito localizaciones excepcionales, como la cerebral primaria, lingual, cutánea o rectal. El

20-30% de pacientes tienen diagnóstico de sida previo al de la EH¹⁷⁻²¹.

A diferencia de lo que ocurre con los LNH, existen muy pocos datos sobre la influencia del TARGA en la incidencia y características clinicobiológicas de la EH. En nuestra experiencia, en la época del TARGA la EH constituye con más frecuencia el primer evento de la infección por el VIH, y se registra una menor frecuencia de la variedad de depleción linfocítica (tabla 2).

Pronóstico

Linfomas no hodgkinianos

En la época del TARGA, el valor pronóstico de los parámetros asociados a la infección por el VIH va siendo cada vez menor y se ve sustituido por factores propios del LNH. Entre ellos destacan la edad y la cifra de LDH²², bien de forma independiente o incluidos en el Índice Pronóstico Internacional (IPI)^{23,24}. De hecho, en la serie de enfermos tratados con CHOP en el Hospital Universitari Germans Trias i Pujol el IPI constituyó el principal factor pronóstico para la supervivencia²⁵. Por último, varios grupos han demostrado que la respuesta al tratamiento antineoplásico es mejor en los pacientes que reciben TARGA²⁶ y en nuestra experiencia el recibir TARGA constituyó un factor pronóstico independiente para la obtención de la respuesta y para la supervivencia en los pacientes tratados con CHOP²⁷ (fig. 1). Evidencias recientes, incluidas las de nuestra serie y de la cohorte de enfermos incluidos en el registro español de GESIDA, han demostrado que, dentro de los pacientes que reciben TARGA, los que presentan una respuesta virológica (fig. 2) o inmunológica tienen un pronóstico significativamente mejor que el del resto^{28,29}. Asimismo, diversos estudios han demostrado que el TARGA tiene un efecto pronóstico independiente del de otras variables incluidas en el IPI, y ello afecta tanto a la respuesta al tratamiento de los LNH como a la supervivencia³⁰.

Enfermedad de Hodgkin

El pronóstico de los pacientes con EH no se conoce con precisión, dado el escaso número de enfermos de las series. Entre los factores predictivos de supervivencia figuran el alcanzar la remisión completa (RC), la ausencia de sida previo al diagnóstico de EH y un recuento de linfocitos CD4 superior a $250 \times 10^6/l$ ³¹. En nuestro grupo hemos podido comprobar que el sistema internacional de puntuación propuesto para los pacientes con EH avanzada³² también es útil en los pacientes con infección por el VIH³³. Por último, en nuestra experiencia, el TARGA también constituye un factor pronóstico favorable tanto para la obtención de la respuesta como para la supervivencia³⁴.

Tabla 2. Características clinicobiológicas de los pacientes con enfermedad de Hodgkin (EH) e infección por el VIH diagnosticados en 5 hospitales en función de que recibieran o no tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA) en el momento del diagnóstico de la EH.

Característica	Grupo 1 Sin TARGA	Grupo 2 TARGA
Número de pacientes	25	20
Edad media (DE) (años)	34 (11)	37 (8)
Sexo (V/M)	23/2	15/5
Grupo de riesgo		
UDVP	13	7
Homosexual	7	7
Heterosexual	4	6
Transfusión	1	0
Sida previo	19 (76%)*	10 (50%)*
Hemoglobina (g/l) (media,DE)	101,6 (21,3)	107,2 (19,7)
Linfocitos (x10 ⁶ /l) (media,DE)	898,9 (711,8)	1.071,2 (1.014,5)
Linfocitos CD4 (x10 ⁶ /l) (media,DE)	137,7 (120,9) ^a	194,7 (150,6) ^a
Proteínas totales (g/l) (media,DE)	70,6 (12,0)	73,4 (8,5)
Albúmina (g/l) (media, DE)	32,6 (7,5)	31,8 (7,7)
LDH (U/l) (media,DE)	398,9 (194,8)	327,1 (311,2)
Subtipo histológico**		
Esclerosis nodular	2	11
Celularidad mixta	6	4
Depleción linfocítica	16	3
No clasificado	1	1
Estadio		
I-II	4	4
III-IV	21 (84%)	16 (80%)
Signos B	20	15
Afección extraganglionar	18 (75%)	11 (55%)
Médula ósea	12	6
Índice pronóstico internacional ^b		
≤ 3	10	9
> 3	11	7
Carga viral de VIH en el momento del diagnóstico ^c (x10 ³ copias/ml) (media, DE)	132 (188)	40 (106)

^a Efectuada a 15 pacientes del Grupo 1 y a 19 pacientes del Grupo 2.

^b Sólo para pacientes en estadios III y IV.

^c Efectuada a 2 pacientes del Grupo 1 y a 16 pacientes del Grupo 2.

*P = 0,02, ji al cuadrado; **ji al cuadrado global 17,3; p = 0,001. Ji al cuadrado para depleción linfocítica: 11,9, p = 0,001.

UDVP: usuarios de drogas por vía parenteral.

Tratamiento de los LNH sistémicos en la era del TARGA

Quimioterapia sistémica

Linfoma de células grandes

La tendencia actual consiste en administrar el mismo tipo de tratamiento que en los individuos con inmunidad preservada, siempre que el estado general del enfermo lo permita³⁵. Los LNH de células grandes pueden tratarse con pautas como el CHOP^{27,36-41} o equivalentes. En EE.UU. se han popularizado pautas de quimioterapia infusional, como la CDE (ciclofosfamida, adriamicina y etopósido)^{42,43} y la EPOCH (etopósido, vincristina, ciclofosfamida, adriamicina y prednisona)⁴⁴ (tabla 3). Existen ensayos clínicos en curso en los que se emplean antraciclinas liposómicas⁴⁵. Con todo, es importante que cada grupo trate a estos pacientes con aquella pauta con la que

tenga mayor experiencia. Deben administrarse siempre que sea posible las dosis adecuadas de citostáticos y ajustarse a los intervalos de tiempo previstos.

Respecto al TARGA, es preferible administrarlo durante la quimioterapia, si no durante el primer ciclo, al menos a partir del segundo. Al diseñar la pauta de combinación de antirretrovirales es muy importante considerar el perfil toxicológico de los fármacos. Conviene tener presente la mielotoxicidad del AZT, la neurotoxicidad del ddI, ddC y d4T y la potencial toxicidad renal del indinavir en pacientes que no reciben una hidratación adecuada. También es importante considerar las posibles interacciones farmacocinéticas entre citostáticos y antirretrovirales⁴⁶.

Linfoma de Burkitt

El LNH de Burkitt en pacientes infectados por el VIH puede tratarse con las pautas empleadas en los

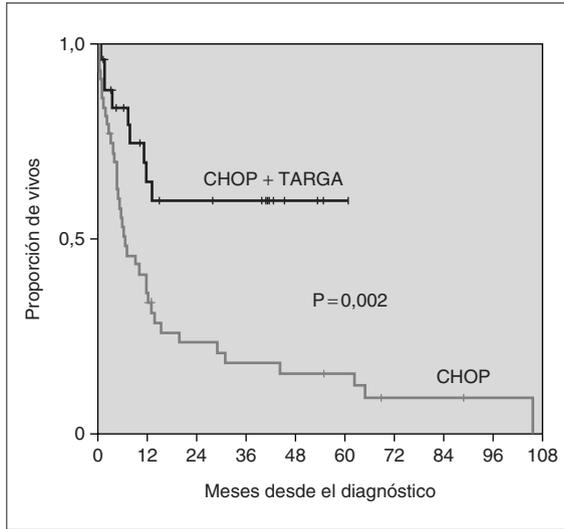


Figura 1. Curvas de supervivencia global de los pacientes con LNH e infección por el VIH tratados con CHOP en función de que recibieran tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA) o no.

Tabla 3. Principales resultados de las pautas de quimioterapia asociada a TARGA

Autor (año)	Pauta	N.º casos	RC (%)	SLE (%)	SG (%)
Navarro (2002)	CHOP	39	65	84	60
Levine (2002)	CHOP*	20	81	70	-
Thriwell (2002)	CDE	30	-	-	47
Little (2003)	EPOCH	39	74	92	60

*Doxorrubicina liposómica.

RC: remisión completa; SLE: supervivencia libre de enfermedad;

SG: supervivencia global.

Tabla 4. Principales resultados de las pautas de quimioterapia para los linfomas de Burkitt

Autor (año)	Pauta	N.º casos	RC (%)	SLE (%)	SG (%)
Thomas (2002)	R-Hiper-CVAD	5	80	-	-
	Hiper-CVAD	7	100	-	-
Astrow (2002)	McMaster	23	39	36	-
Oriol (2003)	LAL-3/97	14	71	60	43

RC: remisión completa; SLE: supervivencia libre de enfermedad;

SG: supervivencia global.

otros LNH (como se venía haciendo hasta ahora) o bien con las específicas para este tipo de linfoma⁴⁷⁻⁵⁰ (tabla 4). Estas pautas intensivas deben ser utilizadas por equipos con experiencia, pues conllevan una mortalidad por toxicidad del 7-10%, generalmente en personas de mayor edad o con enfermedad avanzada. En nuestra experiencia, en los pacientes con linfoma de Burkitt tratados con un mismo protocolo (PETHEMA LAL-3/97), la respuesta al tratamiento y la supervivencia no fueron significativamente di-

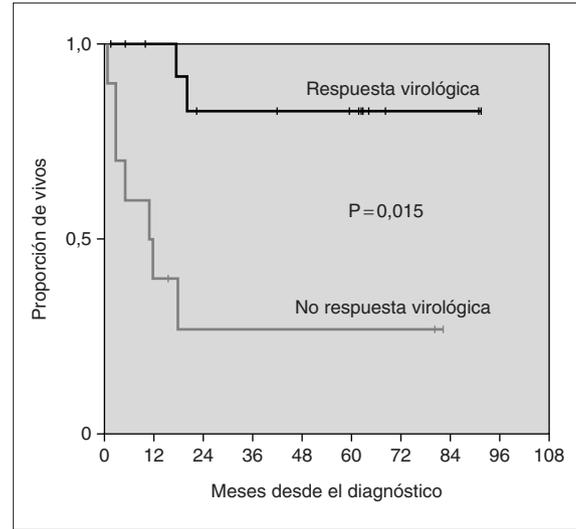


Figura 2. Curvas de supervivencia global de los pacientes con LNH e infección por el VIH tratados con CHOP y tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA) en función de la respuesta virológica.

ferentes según se hallaran infectados por el VIH o no⁵¹ (fig. 3).

Anticuerpos monoclonales asociados a quimioterapia

Las bases para su administración en pacientes con LNH asociados a infección por el VIH son las siguientes:

1. Cerca del 90% de los LNH asociados a la infección por VIH expresan el antígeno CD20.
2. Existen evidencias *in vitro* de la actividad del anticuerpo monoclonal anti-CD20 rituximab en líneas celulares de LNH de estos pacientes⁵².
3. En la era del TARGA las características clínico-biológicas de los LNH en individuos VIH-positivos se asemejan cada vez más a los LNH que inciden en la población no inmunodeprimida, donde la asociación de rituximab a la quimioterapia convencional se ha mostrado eficaz. Por ello, están en curso varios estudios clínicos en los que se administra rituximab combinado con la quimioterapia convencional^{53,54} o infusional⁵⁵. Los datos preliminares de estos estudios demuestran que tanto si se emplea rituximab en protocolos de linfomas de células grandes como de Burkitt, la seguridad es buena, y la eficacia prometedora, aunque el seguimiento es todavía corto (tabla 5).

Profilaxis de la infiltración del SNC

Es aconsejable realizarla, aunque en la época del TARGA es probable que deba efectuarse únicamente en los casos con mayor probabilidad de recaídas en el SNC, al igual que en la población no inmuno-

deprimida. Puede emplearse metotrexato intratecal o la combinación de metotrexato, arabinósido de citosina e hidrocortisona o dexametasona. Caso de que exista infiltración del SNC en el momento del diagnóstico debe emplearse esta misma pauta cada 3 o 4 días hasta la desaparición de las células tumorales en el LCR y posteriormente 2 dosis más, administrando como mínimo 5 dosis.

Factores estimulantes de colonias

Se recomienda la administración de factores estimulantes de colonias (G-CSF) para asegurar al máximo una adecuada intensidad de dosis de quimioterapia⁵⁶. Si se emplea la pauta CHOP, el G-CSF se administra por lo general a los 5-7 días del inicio de la quimioterapia hasta conseguir un recuento absoluto de neutrófilos superior a $1 \times 10^9/l$ durante 2 días consecutivos.

Profilaxis de las infecciones oportunistas

Tras la administración de quimioterapia desciende la cifra total de linfocitos CD4 en un 30-50 % con respecto a la basal, dependiendo de la intensidad del tratamiento y el momento en que se efectúa el recuento. La recuperación de las cifras de linfocitos CD4 es tardía, a pesar de la administración de TARGA. Por todo ello, la profilaxis de las infecciones oportunistas es un aspecto importante del tratamiento del LNH en estos enfermos. En principio, cabe decir que deben realizarse las profilaxis primarias o secundarias que estén indicadas en función de la cifra de linfocitos CD4 y la historia previa de infecciones oportunistas⁵⁷. En la práctica se recomienda la utilización sistemática de profilaxis para *Pneumocystis carinii* y prestar especial atención la tuberculosis dada la prevalencia elevada de esta enfermedad en España.

Trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH)

Dado que los resultados de tratamiento y el pronóstico de los LNH asociados a la infección por el VIH son prácticamente superponibles a los observados en la población no inmunodeprimida, es lógico que cada vez se vaya empleando más el trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos (TAPH), con las mismas indicaciones que en los LNH en la población con inmunidad preservada (tabla 6). Así, la indicación fundamental de TAPH sería el tratamiento de los LNH en recaída quimiosensible, siempre que se cumplan los siguientes requisitos: buen control de la infección por el VIH, buen estado general y ausencia de comorbilidad importante⁵⁸⁻⁶². La indicación de auto-TPH como consolidación en LNH de mal pronóstico tras haber logrado la RC es una opción que todavía se está investigando en los LNH de alto grado de malignidad de pacientes inmunocompetentes y, por tanto, sólo debería efectuarse en pacientes con infección por el VIH en el

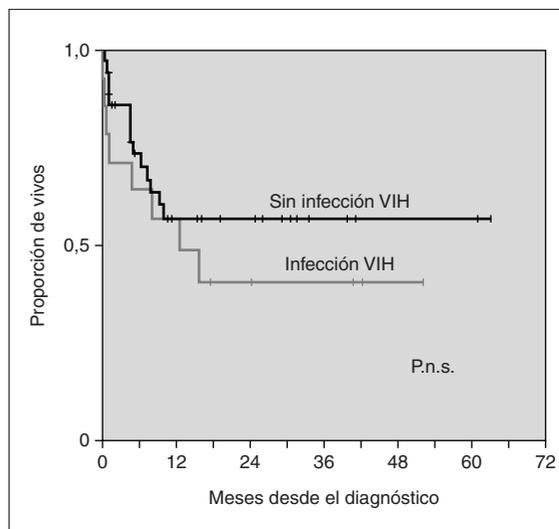


Figura 3. Curva actuarial de supervivencia de los pacientes con linfoma de Burkitt/leucemia aguda linfoblástica L3 incluidos en el protocolo PETHEMA LAL-3/97, en función de la existencia de infección por el VIH.

Tabla 5. Principales resultados de las pautas de quimioterapia asociada a TARGA y anti-CD20 (rituximab)

Autor (año)	Pauta	N.º casos	RC (%)	SLE (%)	SG (%)
Boue (2002)	R-CHOP	61	77	60	62
Ribera (2003)	R-CHOP	15	77	78	78
Tirelli (2003)	R-CDE	41	76	86	70

RC: remisión completa; SLE: supervivencia libre de enfermedad; SG: supervivencia global.

seno de ensayos clínicos. En España, donde se han efectuado al menos seis TPH en estos pacientes⁶¹, es obligado además considerar las diferentes disposiciones legales vigentes en relación con los trasplantes y utilización de productos biológicos derivados de los pacientes con infección por el VIH.

A pesar de que la experiencia en TAPH en estos pacientes es todavía escasa (tabla 6), cabe señalar varios hechos: 1. La movilización de progenitores hematopoyéticos es eficaz, aunque es preferible efectuarla con quimioterapia y G-CSF. 2. La cinética de la recuperación de las cifras hemoperiféricas es muy similar a la observada en los TAPH efectuados en la población no inmunodeprimida. 3. En general es factible (y aconsejable) administrar TARGA durante la movilización y durante el TAPH. 4. La mortalidad relacionada con el TAPH, así como la frecuencia y gravedad de las infecciones, son similares a las observadas en pacientes no infectados por el VIH. 5. La frecuencia de infecciones oportunistas es algo mayor, pero en pocos casos han comportado la muerte del paciente.

Tabla 6. Principales series de TAPH en linfomas asociados a la infección por el VIH

<i>Autor (año)</i>	<i>Casos</i>	<i>Fase</i>	<i>Casos TAPH</i>	<i>CD34 × 10⁶/kg</i>	<i>Acondicionamiento</i>	<i>Días hasta neutrófilos > 0,5 × 10⁹/l</i>	<i>Días hasta plaquetas > 20 × 10⁹/l</i>	<i>Infecciones III/IV</i>	<i>MRT</i>	<i>Recaídas</i>	<i>SG (vivos)</i>
Gabarre (2000)	8	ER 3 RC2: 2 RC3: 1 RP2: 2	8 (4EH, 4LNH)	7,2	QAD (3) QAD + ICT (5)	12	12	1	1	3	4-15 meses
Krishnan (2001)	9			10,6							
Re (2002)	10	RS:10	6 (4EH, 2 LNH)	5,9	BEAM	10	13	7	0	2	2-9 meses
Krishnan (2002)	15	RC1:3 RP1:5 RC2:6 RC3:1	15 (2EH,13LNH)	33	CBV	11	-	8	1	2	15-53 meses
Serrano (2002)	8	RC1:2 RC2:4	6 (2EH, 4LNH)	4,6	BEAM	19	20	6	0	0	1-28 meses

TAPH: trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos; MRT: mortalidad relacionada con el trasplante; SG: supervivencia global; ER: enfermedad resistente; RS: recaída sensible; RC1: primera remisión completa; RP1: primera remisión parcial; RP2: segunda remisión parcial; RC2: segunda remisión completa; RC3: tercera remisión completa; EH: enfermedad de Hodgkin; LNH: linfomas no hodgkinianos; QAD: quimioterapia a altas dosis, no especificada; ICT: irradiación corporal total.

Tratamiento de los LPSNC

Radioterapia

La radioterapia ha sido el tratamiento de elección del LPSNC⁶³. En pacientes con aceptable estado general y situación inmunológica susceptible de mejorar con TARGA se puede intentar administrar radioterapia con finalidad erradicativa. En estos casos si la lesión es única se considera adecuado irradiar inicialmente un volumen holocraneal (4.000 cGy con fraccionamiento de 200 cGy) y proceder posteriormente a la sobreimpresión del tumor hasta alcanzar una dosis de 5.000-5.400 cGy con el mismo fraccionamiento. Si, por el contrario, las lesiones son múltiples se pueden administrar 4.000-4.600 cGy a todo el volumen holocraneal, con fraccionamientos de 180-200 cGy/día. En pacientes con mal estado general o situación inmunológica mala de manera irreversible cabe efectuar tratamiento paliativo, por ejemplo, con dosis de 3.000 cGy en 10 fracciones sobre el volumen holocraneal.

Quimioterapia

La escasa tasa de curaciones conseguida con la radioterapia ha hecho considerar distintas modalidades de quimioterapia, que han mejorado el pronóstico en pacientes inmunocompetentes. Existe muy poca información sobre tratamiento combinado de quimioterapia y radioterapia en pacientes con LPSNC y sida, por el hecho de que raras veces los pacientes reúnen los criterios mínimos para recibir tal tratamiento⁶⁴. La información sobre tratamiento exclusivamente con quimioterapia también es muy escasa^{65,66}. Por ello, y ante la poca frecuencia con que se observan LPSNC en la actualidad, el tratamiento debe individualizarse en función del estado general, la existencia de infecciones oportunistas y la posibilidad de controlar con TARGA la carga viral y el estado inmunitario de los pacientes.

Tratamiento antirretroviral de gran actividad

Como se mencionó anteriormente, el TARGA ha modificado la historia natural del LPSNC asociado al sida, actuando de forma profiláctica sobre el desarrollo del tumor. Existen algunos datos que sugieren un efecto terapéutico beneficioso del TARGA sobre el LPSNC establecido. En estudios recientes parece que la supervivencia es significativamente superior en pacientes con LPSNC tratados con radioterapia y TARGA que en controles históricos que habían recibido únicamente radioterapia⁶⁷⁻⁶⁹.

Tratamiento de la enfermedad de Hodgkin

Los estudios con quimioterapia y TARGA en la EH todavía son muy escasos⁷⁰⁻⁷². Sin embargo, se ha podido constatar que tanto la pauta ABVD como otras como el Stanford V⁷³ tienen una toxicidad aceptable en estos enfermos, siempre que se hallen en buen estado general y con un grado de inmunodepresión

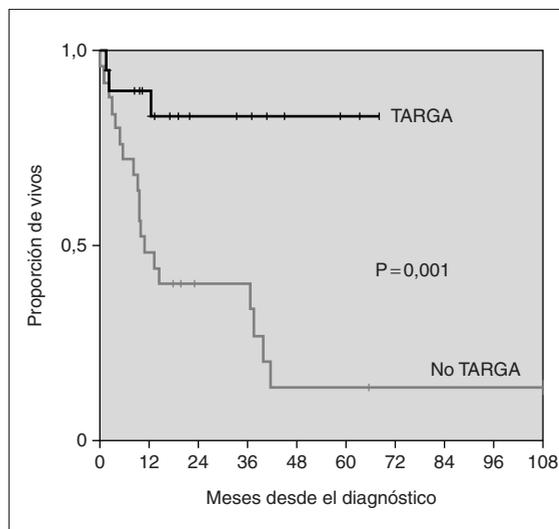


Figura 4. Curvas de supervivencia global de los pacientes con enfermedad de Hodgkin en función de que recibieran tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA) o no.

aceptable. En nuestra experiencia, el tratamiento combinado con ABVD y TARGA ha comportado una mayor tasa de RC y una supervivencia más prolongada con respecto a controles históricos³⁴ (fig. 4). Al igual que en los LNH, junto a la quimioterapia y al tratamiento antirretroviral potente, es aconsejable la administración de factores estimulantes de colonias para reducir en lo posible la duración de la neutropenia posquimioterapia. No debe olvidarse la profilaxis de las infecciones oportunistas, siguiendo las mismas directrices que en los LNH.

Agradecimiento

A los Dres. Juan Berenguer y Pilar Miralles por el análisis de los datos de la cohorte multicéntrica española de LNH de GESIDA y a los Dres. D. Serrano y José-Luis Díez por la información sobre los pacientes que han recibido TAPH en España.

Bibliografía

- Ribera JM. Linfomas en pacientes con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana. *Med Clin (Barc)* 1999;113:349-56.
- Sandler AS, Kaplan LD. Diagnosis and management of systemic non-Hodgkin's lymphoma in HIV disease. *Hematol Oncol Clin North Am* 1996;10:1111-23.
- Tirelli U, Spina M, Vaccher E, Errante D, Tavio M, Simonelli C, et al. Clinical evaluation of 451 patients with HIV related non-Hodgkin's lymphoma: Experience of the Italian Cooperative Group on AIDS and Tumors (GICAT). *Leuk Lymphoma* 1995;20:91.
- Pintado V, López-Dupla JM, Valencia ME, Lavilla P, Martín A, González MD, et al. Neoplasias asociadas a la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana. Estudio clínico y evolutivo de 70 pacientes. *Med Clin (Barc)* 1993;100:730-5.
- Ribera JM, Navarro JT, Oriol A, Raventós A, Sirera G, Flores A, et al. Linfomas no hodgkinianos en pacientes con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana. Características clinicopatológicas, respuesta al tratamiento y pronóstico en 40 pacientes. *Sangre* 1994;39:429-34.
- Rubio R, Pulido V, Pintado J, Díaz-Mediavilla J, Flores E, Serrano M, et al. Linfomas no hodgkinianos asociados al síndrome de inmunodeficiencia

- ciencia adquirida. Estudio clínico multicéntrico de 77 casos. *Med Clin (Barc)* 1995;104:481-6.
7. Ribas A, Bellmunt J, Albanell J, Capdevila JA, Ocaña I, Gallego OS, et al. Malignant lymphoproliferative diseases in HIV-seropositive patients. A study of 40 patients at a single institution in Spain. *Acta Oncologica* 1995;34:75-82.
 8. Miralles P, Berenguer J, Rubio R, Ribera JM, Antela A, Santos J, et al. 10th Congress of Retroviruses and Opportunistic Infections. Characteristics and outcome of AIDS-related non-Hodgkin's lymphoma before and after the introduction of HAART (GESIDA 23/01). 2003; Abstract 802.
 9. Carbone A, Gaidano G. HHV-8-positive body-cavity-based lymphoma: A novel lymphoma entity. *Br J Haematol* 1997;97:515-22.
 10. Cobo F, Montserrat E, Campo E, Linfoma primario de cavidades. Una nueva entidad clinicopatológica. *Med Clin (Barc)* 1997;109:712-4.
 11. Costes V, Faumont N, Cesáman E, Rousset T, Meggetto F, et al. Human herpesvirus-8-associated lymphoma of the bowel in human immunodeficiency virus-positive patients without history of primary effusion lymphoma. *Hum Pathol* 2002;33:846-9.
 12. Navarro JT, Ribera JM, Juncà J, Millá F. Anorectal lymphoma without effusion associated with human herpesvirus-8 and type-1 Epstein-Barr virus in an HIV-infected patient. *Hum Pathol* 2003;34:360.
 13. Oksenhendler E, Clauvel JP, Juveshhomme S, Davi F, Mansour G. Complete remission of a primary effusion lymphoma with antiretroviral therapy. *Am J Hematol* 1998;57:266.
 14. Desai J, Mitnick RJ, Henry DH, Llena J, Sparano JA. Patterns of central nervous system recurrence in patients with systemic human immunodeficiency virus-associated non-Hodgkin's lymphoma. *Cancer* 1999;86:1840-7.
 15. Camilleri-Broet S, Davi F, Feuillard J, Seilhean D, Michiels JF, Brousset P, et al. AIDS-related primary brain lymphomas: Histopathologic and immunohistochemical study of 51 cases. The French Study Group for HIV-associated Tumors. *Hum Pathol* 1997;28:367-74.
 16. Rubio R, Rubio M, Rubio F, Graus. Primary central nervous system lymphoma (PCNSL) in AIDS. A multicentric clinical study. XI International Conference on AIDS. Vancouver, 1996; p. 291.
 17. Tirelli U, Errante D, Dolcetti R, Gloghini A, Serraino D, Vaccher E, et al. Hodgkin's disease and human immunodeficiency virus infection: Clinicopathologic and virologic features of 114 patients from Italian Cooperative Group on AIDS and Tumors. *J Clin Oncol* 1995;13:1758-67.
 18. Levy R, Colonna P, Tourani JM, Gastaut JA, Brice P, Raphael M, et al. Human immunodeficiency virus associated Hodgkin's disease: Report of 45 cases from the French registry of HIV-associated tumors. *Leuk and Lymphoma* 1995;16:451-6.
 19. Rubio R, for the Cooperative study Group of malignancies associated with human immunodeficiency virus infection of Madrid. Hodgkin's disease associated with human immunodeficiency virus infection. A clinical study of 46 cases. *Cancer* 1994;13:1758-67.
 20. Monfardini S, Tirelli U, Vaccher E, Ambrosini A, Andriani A, Silvestroni IB, et al. Hodgkin's disease in 63 intravenous drug users infected with human immunodeficiency virus. *Ann Oncol* 1991;(Suppl 2)2:202-5.
 21. Navarro JT, Ribera JM, Grau J, Frías C, Vaquero M, Sirera G, et al. Enfermedad de Hodgkin en pacientes con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana. Estudio de 15 casos. *Med Clin (Barc)* 2000;11:19-21.
 22. Vaccher E, Tirelli U, Spina M, Talamini R, Errante D, Simonelli C, et al. Age and serum lactate dehydrogenase level are independent prognostic factors in human immunodeficiency virus-related non-Hodgkin's lymphomas: A single-institute study of 96 patients. *J Clin Oncol* 1996;14:2217-23.
 23. The International non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project. A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 1993;329:987-94.
 24. Rossi G, Danisi A, Casari S, Re A, Cadeo G, Carosi G. The International Prognostic Index can be used as a guide to treatment decisions regarding patients with human immunodeficiency virus-related systemic non-Hodgkin's lymphoma. *Cancer* 1999;86:2391-7.
 25. Navarro JT, Ribera JM, Vaquero M, Vaquero M, Romeu J, Batlle M, et al. International Prognostic Index is the best prognostic factor for survival in patients with AIDS-related non-Hodgkin's Lymphoma treated with CHOP. A multivariate study of 46 patients. *Haematologica* 1998;83:508-13.
 26. Vaccher E, Spina M, Genaro G, Talamini R, Nasti G. Concomitant cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine and prednisone chemotherapy plus highly active antiretroviral therapy in patients with human immunodeficiency virus-related non-Hodgkin's lymphoma. *Cancer* 2001; 91:155-63.
 27. Navarro JT, Ribera JM, Oriol A, Vaquero M, Romeu J, Batlle M, et al. Influence of highly active antiretroviral therapy on response to treatment and survival in patients with acquired immunodeficiency syndrome-related non-Hodgkin's lymphomas treated with cyclophosphamide, hydroxydoxorubicin, vincristine and prednisone. *Br J Haematol* 2001;112:909-15.
 28. Antinori A, Cingolani A, Alba L, Ammassari A, Serraino D, Ciancio BC, et al. Better response to chemotherapy and prolonged survival in AIDS-related lymphomas responding to highly active antiretroviral therapy. *AIDS* 2001;15:1483-91.
 29. Navarro JT, Ribera JM, Oriol A, Romeu J, Sirera G, Mate JL, et al. Favorable impact of highly active antiretroviral therapy on survival of patients with AIDS-related lymphoma. *Leuk Lymphoma* 2002;43:1837-42.
 30. Navarro JT, Ribera JM, Oriol A, Tural C, Millá F, Feliu E. Improved outcome of AIDS-related lymphoma in patients with virologic response to highly active antiretroviral therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2003;2:347-8.
 31. Tirelli U, Errante D, Dolcetti R, Gloghini A, Serraino D, Vaccher E. Hodgkin's disease and human immunodeficiency virus infection: Clinicopathologic and virologic features of 114 patients from the Italian Cooperative Group on AIDS and Tumors. *J Clin Oncol* 1995;13:1758-67.
 32. Hasenclever D, Diehl V. A prognostic score for advanced Hodgkin's disease. *N Engl J Med* 1998;339:1506-14.
 33. Ribera JM, Navarro JT, Oriol A, Vaquero M, Grau J, Feliu E. Usefulness of the prognostic score for advanced Hodgkin's disease in patients with human immunodeficiency virus-associated Hodgkin's lymphoma. *Haematologica* 2000;85:111-2.
 34. Ribera JM, Navarro JT, Oriol A, López-Guillermo A, Sureda A, Abella E, et al. Impact of highly active antiretroviral therapy on response to treatment and survival in patients with human immunodeficiency virus related Hodgkin's disease. *AIDS* 2002;14:1973-7.
 35. Miralles P, Rubio C, Berenguer J, Ribera JM, Calvo F, Díaz-Mediavilla J, et al. Recomendaciones de GESIDA/PETHEMA sobre diagnóstico y tratamiento de los linfomas en pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana. *Med Clin (Barc)* 2002;118:225-36.
 36. Gill P, Levine A, Krnilo M. AIDS-related malignant lymphoma. Results of prospective treatment trials. *J Clin Oncol* 1987;5:1319-28.
 37. Walsh C, Wernz JC, Levine A, Rarick M, Willson E, Meléndez D, et al. Phase-I trial of M-BACOD and granulocyte-macrophage colony stimulating factor in HIV-associated non-Hodgkin's lymphoma. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1993;6:265-71.
 38. Kaplan LD, Straus DJ, Testa MA, Von Roenn J, Dezube BJ, Cooley TP, et al. Low-dose compared with standard-dose m-BACOD chemotherapy for non-Hodgkin's lymphoma associated with human immunodeficiency virus infection. National Institute of Allergy and Infectious Diseases and AIDS Clinical Trials Group. *N Engl J Med* 1997;1641-8.
 39. Sparano JA, Hu X, Wiernik PH, Sarta C, Reddy DM, Hanau L, et al. Opportunistic infection and immunologic function in patients with human immunodeficiency virus-associated non-Hodgkin's lymphoma treated with chemotherapy. *J Natl Cancer Inst* 1997;89:301-7.
 40. Tosi P, Gherlinzoni F, Mazza P, Visani G, Coronado O, Costigliola P, et al. 3'-azido 3' deoxythymidine + methotrexate as a novel antineoplastic combination in the treatment of human immunodeficiency virus-related non-Hodgkin's lymphomas. *Blood* 1997;89:419-25.
 41. Ratner L, Lee J, Tang S, Redden D, Hamzeh F, Herndier B, et al. Chemotherapy for human immunodeficiency virus-associated non-Hodgkin's lymphoma in combination with highly active antiretroviral therapy. *J Clin Oncol* 2001;19:2171-8.
 42. Sparano JA, Lee S, Henry DH, Ambinder RF, Von Roenn J, Tirelli U. Infusional cyclophosphamide, doxorubicin and etoposide in HIV-associated non-Hodgkin's lymphoma. A review of the Einstein, Aviano and ECOG experience in 182 patients. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retroviral* 2000;23: A11 Abstract S15.
 43. Thriwell Ch, Stobbing J, Nelson M, Gazzarri B, Bower M. CDE chemotherapy plus HAART for AIDS-related non-Hodgkin's lymphoma. Sixth International Congress on Drug Therapy in HIV Infection, 2002; (abstract), p. 264.
 44. Little RF, Pittaluga S, Grant N, Steinberg SM, Kavlick MF, Mitsuya H, et al. Highly effective treatment of acquired immunodeficiency syndrome-related lymphoma with dose-adjusted EPOCH: Impact of antiretroviral therapy suspension and tumour biology. *Blood* 2003; (epub, ahead of print).
 45. Levine AM, Tulpule A, Espina BM, Mocharnuk RS, Dharmapala D, Boswell WD, et al. Liposomal doxorubicin (TLC D99, Myocet) in combination with cyclophosphamide, vincristine and Prednisone is an active regimen for HIV-associated lymphoma. XIV International AIDS Conference, Barcelona, 2002. Abstract WePpB2091.
 46. Antoniou T, Tseng AL. Interactions between antiretrovirals and anti-neoplastic drug therapy. *J Clin Pharmacokinetics* 2003 (en prensa).
 47. Wang ES, Strauss D, Quin J, Tderuya-Feldstein J, Noy A. Intensive chemotherapy CODOX-M/IVAC compares favorably with other regimens for HIV-positive and negative patients with Burkitt's lymphoma. *Blood* 2000;96(Suppl):139a.
 48. Spina M, Tirelli U, Zagonel V, Gloghini A, Volpe R, Babare R, et al. Burkitt's lymphoma in adults with and without human immunodeficiency virus infection: A single-institution clinicopathologic study of 75 patients. *Cancer* 1998;82:766-74.
 49. Thomas DA, Cortés J, Giles FJ, Faderl S, O'Brien S, García-Manero G, et al. Rituximab and hyper-CVAD for adult Burkitt's or Burkitt-like leucemia or lymphoma. 44th Annual Meeting of the American Society of Hematology 2002. *Blood* 2002;100(Suppl):763a.
 50. Astrow A, Tarabay G, Zujun L, Cook W, Lin L, Salerno V, et al. Long-term survival in patients with human immunodeficiency virus associated small non-cleaved lymphoma. 44th Annual Meeting of the American Society of Hematology 2002. *Blood* 2002;100(Suppl):469a.
 51. Oriol A, Ribera JM, Esteve J, Sanz MA, Brunet S, García Boyero R, et al. Intensive chemotherapy for Burkitt's lymphoma and leukemia: Similar results for HIV positive and negative adult patients treated with PETHEMA ALL3/97 protocol. *Haematologica* 2003;88:445-53.
 52. Golay J, Gramigna R, Facchinetti V, Capello D, Gaidano G, Introna M. Acquired immunodeficiency syndrome-associated lymphomas are efficiently lysed through complement-dependent cytotoxicity and antibody-dependent cellular toxicity by rituximab. *Br J Haematol* 2002;119:923-9.
 53. Boue F, Gabarre J, Gisselbrecht Ch, Reynes J, Plantier I, Morlat P, et al. CHOP chemotherapy plus rituximab in HIV patients with high-grade

- lymphoma. Results of an ANRS trial. 44th Annual Meeting of the American Society of Hematology 2002. *Blood* 2002;100(Suppl):470a.
54. Ribera JM, Miralles P, López-Guillermo A, Canales MA, Hernández-Rivas JA, et al. Resultados preliminares del tratamiento con CHOP y rituximab junto a TARGA en pacientes con linfoma difuso de células grandes asociado a la infección por el VIH. XLV Reunión Nacional de la AEHH y XIX Congreso de la SETH. Comunicación aceptada.
 55. Spina M, Sparano JA, Jaeger U, Rossi G, Tirelli U. Rituximab and chemotherapy is highly effective in patients with CD20-positive non-Hodgkin's lymphoma and HIV infection. *AIDS*; 2003;17:137-8.
 56. Navarro JT, Ribera JM, Gómez-Espuch J, Feliu E. Efecto del G-CSF después de la quimioterapia con CHOP en pacientes con linfoma no hodgkiniano infectados por el VIH. *Med Clin (Barc)* 1996;107:119-20.
 57. Berenguer J, Laguna F, López-Aldegue J, Moreno S. Prevención de las infecciones oportunistas en pacientes adultos y adolescentes infectados por el VIH en la era del tratamiento antirretroviral de gran actividad. Recomendaciones de GESIDA/Plan Nacional Sobre el SIDA. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2000;18:457-68.
 58. Campbell P, Iiand H, Gibson J, Joshua D. Syngeneic stem cell transplantation for HIV-related lymphoma. *Br J Haematol* 1999;105:795-8.
 59. Gabarre J, Leblond V, Sutton L, Azar N, Jouan M, Boccaccio C, et al. Autologous bone marrow transplantation in relapsed HIV-related non-Hodgkin's lymphoma. *Bone Marrow Transplant* 1996;18:1195-7.
 60. Gabarre J, Azar N, Autran B, Katlama C, Leblond V. High-dose therapy and autologous haematopoietic stem-cell transplantation for HIV-1-associated lymphoma. *Lancet* 2000;355:1071-2.
 61. D Serrano, R Carrión, P Miralles, J Berenguer, J Anguita, A Gómez-Pineda, et al. Trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos de sangre periférica (TASPE) en pacientes diagnosticados de sida y linfoma asociado. *Meth Find Exp Clin Pharmacol* 2002;24:87-92.
 62. Krishnan A, Molina A, Zaia J, Nademanee A, Kogut N, Rosenthal J, et al. Autologous stem cell transplantation for HIV-associated lymphoma. *Blood* 2001;98:3857-9.
 63. Corn BW, Trock BJ, Curran WJ. Management of primary central nervous system lymphoma for the patient with acquired immunodeficiency syndrome. *Cancer* 1995;76:163-6.
 64. Forsyth PA, Yahalom J, DeAngelis LM. Combined-modality therapy in the treatment of primary central nervous system lymphoma in AIDS. *Neurology* 1994;44:1473-9.
 65. Jacomet C, Girard PM, Lebrette MG, Faresse VL, Monfort L, Rozenbaum W. Intravenous methotrexate for primary central nervous system non-Hodgkin's lymphoma in AIDS. *AIDS* 1997;11:1725-30.
 66. Alfandari S, Bourez JM, Senneville E. Methotrexate for suspected cerebral lymphoma in AIDS. *AIDS* 1998;12:1246-7.
 67. Raez L, Cabral L, Cai JP, et al. Treatment of AIDS-related primary central nervous system lymphoma with zidovudine, ganciclovir and interleucine 2. *AIDS Res Hum Retroviruses* 1999;15:713.
 68. McGowan JP, Shaah S. Long-term remission of AIDS-related primary central nervous system lymphoma associated with highly active antiretroviral therapy. *AIDS* 1998;12:952-3.
 69. Hoffmann C, Tabrizian S, Wolf E, Eggers C, Stoehr Aplettenberg A, et al. Survival of AIDS patients with primary central nervous system lymphoma is dramatically improved by HAART-induced immune recovery. *AIDS* 2001;15:2119-27.
 70. Errante D, Tirelli U, Gastaldi R, Milo D, Nosiri AM, Rossi G, et al. Combined antineoplastic and antiretroviral therapy for patients with Hodgkin's disease and HIV infection. A prospective study of 17 patients. The Italian Cooperative Group on AIDS and Tumors (GICAT). *Cancer* 1994;73:437-44.
 71. Errante D, Gabarre J, Ridolfo AL, Rossi G, Nosari AM, Gisselbrecht C, et al. Hodgkin disease in 35 patients with HIV infection: An experience with epirubicin, bleomycin, vinblastine and prednisone chemotherapy in combination with antiretroviral therapy and primary use of G-CSF. *Ann Oncol* 1999;10:189-95.
 72. Spina M, Gabarre J, Rossi G, Fasan M, Schiantarelli C, Nigra E, et al. Stanford V regimen and concomitant HAART in 59 patients with Hodgkin's disease and HIV infection. *Blood* 2002;100:1984-8.

TRASPLANTE DE SANGRE DE CORDÓN UMBILICAL

G.F. SANZ Y J. SANZ

Servicio de Hematología. Hospital Universitario La Fe. Valencia.

Introducción

El trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH) alogénico es el tratamiento de elección para una amplia variedad de enfermedades hematológicas. Las principales limitaciones de las fuentes clásicas de TPH, médula ósea (MO) y sangre periférica (SP), son la falta de donante HLA-compatible familiar o no emparentado y la enfermedad del injerto contra el huésped (EICH), con sus complicaciones relacionadas, más graves cuanto mayor es la disparidad HLA. Sólo un 30% de los pacientes dispone de un donante familiar HLA-compatible y, a pesar de la existencia de más de 7 millones de potenciales donantes voluntarios de médula ósea, sólo un 50-70% dispondrán de un donante no emparentado (DNE) HLA-compatible. Más aún, en muchas ocasiones en que la búsqueda tiene éxito el tiempo de búsqueda

impide realizar el trasplante. En la tabla 1 se muestra de forma esquemática los resultados de 4 grandes series de trasplante de MO (TMO) de DNE¹⁻⁴.

El trasplante de sangre de cordón umbilical (TSCU) ha ampliado notablemente la posibilidad de TPH. Desde el primer TSCU de donante HLA-idéntico realizado por Gluckman et al⁵ en 1988 en un niño con anemia de Fanconi, el número de TSCU de donante familiar y de DNE ha aumentado dramáticamente, con más de 2.000 pacientes sometidos a TSCU hasta la fecha. Además, datos recientes del International Bone Marrow Transplant Registry (IBMTR) estiman que, después de 1998, un 20% de los TPH en menores de 20 años son TSCU (Horowitz M, IBMTR Newsletter, febrero 2002). A pesar de la gran preocupación acerca del riesgo de pérdida de injerto y retraso del prendimiento hematopo-

Tabla 1. Injerto mieloide, EICH y SLE en grandes series de TMO-DNE

	<i>Kernan et al¹</i>	<i>Ash et al²</i>	<i>Balduzzi et al³</i>	<i>McGlave et al⁴</i>
Registro/Hospital	NMDP (1987-1990)	IBMTR (1985-1991)	FHCRC Seattle	NMDP (1988-1996)
Pacientes (n.º)	462	491	88	1423
Tipo de enfermedad	Enfermedades malignas y no malignas	Leucemia	Enfermedades malignas y no malignas (niños)	LMC
Mediana edad (intervalo), años	26 (0,3-54)	31 (1-56)	9 (0,5-17)	0-20: 11% 21-40: 54% > 40: 35%
Injerto mieloide, % (mediana en días)	94 (22)	91	93 (21)	92 (20)
EICH aguda grado II-IV, % (III-IV, %)	64 (47)	HLA 6/6: 54 (35) HLA 5/6: 63 (47)	HLA 6/6: 83 (37) HLA 5/6: 98 (62)	43 (33)
EICH crónica, % (extensa, %)	55 (35)	HLA 6/6: 62 HLA 5/6: 73	HLA 6/6: 60 HLA 5/6: 69 (37)	73 (60)
SLE, %	En leucemia a los 2 años Bajo riesgo: 40 Alto riesgo: 19	A los 3 años HLA 6/6 Bajo riesgo: 41 Alto riesgo: 11 HLA 5/6 Bajo riesgo: 26 Alto riesgo: 17	A los 3 años LMC: 75 Leucemia aguda LLA bajo riesgo: 47 LLA alto riesgo: 10 LMA: 46 Otras: 29	A los 3 años FC: 43 FC muy favorable*: 63

NMDP: National Marrow Donor Program; IBMTR: International Bone Marrow Transplant Registry; FHCRC: Fred Hutchinson Cancer Research Center; LMC, leucemia mieloide crónica; EICH: enfermedad injerto contra huésped; SLE; supervivencia libre de enfermedad; FC: fase crónica; LLA: leucemia linfoblástica aguda; LMA: leucemia mieloblástica aguda.

*FC de duración inferior a 12 meses en pacientes de menos de 35 años.

yético en pacientes adultos, más de una cuarta parte de los TSCU se han realizado en adultos. La red de bancos de SCU NETCORD dispone actualmente de más de 60.000 unidades congeladas y listas para su uso (tabla 2), y se estima que la cifra mundial disponible es 100.000 unidades. La SCU ofrece importante ventajas sobre TMO de DNE:

1. Menor duración de la búsqueda⁶.
2. Permitir la incompatibilidad a 1-2 antígenos HLA entre donante y receptor.
3. Cambiar la fecha de trasplante con mayor facilidad.
4. Menor riesgo de transmisión de infecciones por virus latentes, como citomegalovirus (CMV) y virus de Epstein-Barr (VEB).
5. Ausencia de riesgo para el donante.
6. Imposibilidad de marcha atrás del donante.

Su desventaja principal radica en su menor contenido en células progenitoras, que se traduce en un mayor riesgo de fracaso de injerto y en un prendimiento más lento. Además existe un pequeño riesgo de transmisión de enfermedades congénitas.

En esta revisión se muestra el estado actual del TSCU, especialmente de DNE, y las líneas de investigación encaminadas a mejorar sus resultados y ampliar el uso de esta prometedora fuente de TPH a un mayor número de pacientes.

Experiencia clínica

Trasplante de sangre de cordón umbilical de donante familiar

Esta modalidad se ha realizado casi exclusivamente en niños. En 2 estudios retrospectivos^{7,8}, la probabilidad actuarial de supervivencia fue de alrededor del 60% a 1 y 2 años, respectivamente. En una actualización de la experiencia de Eurocord y con un seguimiento medio de 41 meses⁹, la probabilidad de supervivencia a los 2 años fue del 46% en hemopatías malignas, 76% en anemia aplásica, 100% en hemoglobinopatías y 79% en alteraciones congénitas del metabolismo. La incidencia de EICH aguda de grado \geq II fue del 9% para 60 receptores de TSCU con compatibilidad HLA y del 50% en 18 receptores de TSCU con algún grado de incompatibilidad HLA⁷. Un estudio conjunto de Eurocord y del IBMTR¹⁰ ha comparado 113 niños que recibieron un TSCU de hermano HLA-idéntico con 2.052 niños sometidos a TMO de hermano HLA-idéntico. Los receptores de SCU tuvieron una recuperación más lenta de neutrófilos y de plaquetas, menor riesgo de EICH aguda y crónica y similar mortalidad precoz, riesgo de recaída y supervivencia a los 3 años¹⁰. Aunque se necesita mayor seguimiento, estos datos sugieren que, en el contexto del TPH de hermano HLA-idéntico en niños, el TSCU es tan útil como el TMO. En TSCU de donante familiar el grado de dis-

Tabla 2. El inventario de la organización NETCORD (a 30 abril de 2003)

Banco de cordón	Disponibles	Trasplantadas	Niños	Adultos
Barcelona	5.621	125	68	57
Dusseldorf	7.067	184	137	47
France Cord	3.751	91	64	23
Helsinki	1794	0	0	0
Jerusalem	553	12	12	0
Leiden	1.535	5	5	0
Leuven	3.630	19	15	4
Liege	3.854	41	27	14
London	4.878	57	41	16
Milan (Grace)	8.119	265	163	102
New York	16.173	1.284	899	361
Sydney	5.327	35	23	10
Tokyo	2.583	165	78	87
TOTAL	64.885	2.283	1.532	721

c Board of Directors of the International NETCORD Foundation. *c/o* P. Wernet at Institute for Transplantation, Diagnostics and Cell Therapeutics, Heinrich-Heine-University, Germany.

paridad HLA está muy relacionado con la supervivencia⁷, por lo que el TSCU de donante familiar no HLA-idéntico debería quedar restringido a protocolos investigacionales.

Trasplante de sangre de cordón umbilical de donante no emparentado en niños

Varias series de Eurocord^{7,9,11}, del New York Blood Center^{12,13}, de otros bancos de SCU¹⁴, instituciones únicas^{15,16}, y consorcios¹⁷ han demostrado que el TSCU de DNE en niños:

1. Permite la reconstitución hematopoyética y el prendimiento en la mayoría de los casos.
2. Se asocia a menor incidencia de EICH.
3. No resulta en mayor tasa de recaída.

Eurocord ha puesto al día recientemente su experiencia en 291 niños sometidos a TSCU de DNE¹¹, de los cuales 202 pacientes (69%) tenían neoplasias hematológicas y 83% presentaban algún grado de disparidad HLA. La probabilidad de injerto mieloide al día 60 fue del 82%, la mediana de tiempo hasta $> 0,5 \times 10^9$ PMN/l de 29 días, la incidencia de EICH \geq grado II del 39% y la supervivencia libre de enfermedad (SLE) a los 2 años del 36% en hemopatías malignas, 21% anemia aplásica, y 50% en alteraciones congénitas del metabolismo¹¹. Las series pediátricas de TSCU de DNE han demostrado el profundo impacto de la dosis celular, medida como celularidad nucleada total^{11,13}, células formadoras de colonias¹⁸, células CD34+¹⁶ o células nucleadas de serie roja¹⁹, sobre el prendimiento^{11,13,16,18,19}, eventos adversos del trasplante^{13,18,19}, y supervivencia^{11,16}. Asimismo, series recientes más amplias han puesto de manifiesto la importancia pronóstica de la disparidad HLA^{11,13,16}, y han sugerido que la dosis celular

y el grado de disparidad HLA interactúan sobre el prendimiento. Así, una mayor celularidad en el injerto podría mejorar el impacto negativo de la disparidad HLA^{11,13,16}. Otros factores posiblemente asociados a la evolución tras TSCU de DNE en niños son edad^{12,13}, diagnóstico¹¹, fase de la enfermedad al trasplante⁷, serología para CMV del receptor⁷, compatibilidad ABO⁷, lugar del centro de trasplante¹³, experiencia del centro y año del trasplante²⁰.

La comparación de los resultados de TSCU y TMO de DNE en niños es de vital importancia, puesto que muchos dispondrán tanto de una unidad de SCU como un DNE de MO. El grupo Eurocord ha comparado retrospectivamente los resultados de 541 niños con leucemia aguda sometidos a TSCU de DNE, TMO no manipulada de DNE, y TMO con depleción linfóide T de DNE (tabla 3)²¹. Aunque los grupos se ajustaron por edad, enfermedad y variables del trasplante hubieron grandes diferencias en el grado de compatibilidad HLA y celularidad (menores en TSCU). Además, los receptores de TSCU tuvieron más frecuentemente factores de mal pronóstico, incluyendo recaída precoz antes del trasplante, corto intervalo entre diagnóstico y trasplante y TPH previo. Los receptores de TSCU presentaron una recuperación hematopoyética más tardía, una mayor mortalidad relacionada con el trasplante en el día +100, menor EICH aguda y crónica, y un similar riesgo de recaída comparados con los receptores de TMO no manipulada. Los receptores de TMO con depleción T presentaron menos EICH, mayor riesgo de recaída y mayor mortalidad global. La su-

pervivencia y SLE a los 2 años no mostró diferencias significativas entre los grupos. Un estudio de la Universidad de Minnesota ha comparado los resultados en niños del TSCU de DNE con 0-3 incompatibilidades HLA y del TMO de DNE con compatibilidad HLA 6/6 que recibieron metotrexato y ciclosporina o depleción linfóide T (tabla 3)²². Aunque la recuperación de la neutropenia fue más tardía en TSCU, no se observaron diferencias en la probabilidad de prendimiento de PMN y de plaquetas, incidencia de EICH aguda o crónica ni en supervivencia. Estos datos preliminares sugieren que el TSCU es una alternativa aceptable al TMO de DNE en niños y apoyan el inicio simultáneo de búsqueda de DNE de MO y SCU. La selección final de DNE debería basarse en la urgencia del trasplante y en las características del donante de MO y de las unidades de SCU. Para niños que requieren un trasplante urgente la SCU tiene claras ventajas. Además, una unidad de SCU con una disparidad de 0-2 antígenos HLA y dosis celular aceptable (mayor de 2×10^7 células nucleadas/kg) parece preferible a una MO de DNE con una disparidad HLA.

Trasplante de sangre de cordón umbilical de donante no emparentado en adultos

Una revisión reciente de los resultados del TSCU de DNE en adultos está disponible²³. Desde la publicación en 1996 del primer caso de TSCU de DNE en un paciente adulto²⁴, el incremento del número de adultos sometidos a TSCU de DNE ha sido muy notable, con más de 700 trasplantes realizados hasta

Tabla 3. Injerto, EICH y supervivencia en estudios comparativos de TSCU-DNE y TMO-DNE en pacientes pediátricos*

Tipo de trasplante	Rocha et al ²¹		Barker et al ²²		Barker et al ²²		
	TMO-DNE no manipulada	TMO-DNE con depleción T	TSCU-DNE	TSCU-DNE	TMO-DNE no manipulada	TSCU-DNE	TMO-DNE con depleción T
Pacientes (n.º)	262	180	99	26	26	31	31
Mediana edad, años	8	8	6	4,5	4,7	5,8	6,8
Compatibilidad HLA 6/6, %	82	60	11	19	100	13	100
Injerto mieloide, % (mediana de días a injerto)							
Al día 45				88 (29)	96 (22)	85 (27)	90 (14)
Al día 60	96 (18)	90 (16)	80 (32)				
Injerto plaquetar al día 180, % (mediana de días a injerto)	85 (29)	85 (29)	90 (81)	72 (66)	76 (30)	84 (61)	84 (59)
EICH agudo grado II-IV, % (III-IV)	56 (29)	19 (8)	33 (21)	42 (19)	35 (8)	36 (10)	35 (13)
EICH crónico, %	46	12	25				
Tasa recaída a 2 años, %	39	47	38				
SLE a 2 años, %	43	37	31				
Supervivencia a 2 años, %				53	41	52	56

EICH: enfermedad injerto contra huésped; TMO-DNE: trasplante de médula ósea de donante no emparentado; TSCU: trasplante de sangre de cordón umbilical de DNE; SLE: supervivencia libre de enfermedad.

*Para comentarios sobre diferencias entre grupos en las distintas series ver texto.

la fecha (tabla 2). Sin embargo, la experiencia publicada de TSCU de DNE en adultos es muy limitada. Sólo se dispone de 4 series que incluyen más de 20 pacientes y que analizan específicamente los resultados de esta técnica en adultos²⁵⁻²⁸. También están disponibles los resultados preliminares del TSCU de DNE en 19 pacientes con leucemia mieloide crónica²⁹ y 13 pacientes con síndrome mielodisplásico³⁰. Como se muestra de forma esquemática en las tablas 4 y 5, que ofrecen las principales características y resultados de la 4 series más amplias de adultos, las características de los pacientes y de la enfermedad fueron muy heterogéneas, al igual que el régimen de acondicionamiento y otras medidas terapéuticas. Como en los niños, la inmensa mayoría presentaban disparidad HLA. La dosis celular infundida fue mucho menor que en niños. En tres de las series, la mediana de células nucleadas infundida fue inferior a 2×10^7 /kg, y muchos pacientes recibieron menos de $1,5 \times 10^7$ /kg, siendo estos límites inferiores a las recomendaciones más recientes³¹⁻³³. La probabilidad de injerto mieloide a los 60 días osciló del 81 al 100% y la mediana de tiempo hasta $> 0,5 \times 10^9$ PMN/l entre 22 y 32 días. Hasta ahora, la única característica que se ha asociado al tiempo del prendimiento mieloide tras TSCU de do-

nante no emparentado ha sido la cifra de células nucleadas del injerto^{7,25}. En 3 de las 4 series la mediana de tiempo hasta recuento de plaquetas $> 20 \times 10^9$ plaquetas/l fue similar o más corta que en series pediátricas de TSCU de DNE^{7,12}. La probabilidad acumulada de recuperación de plaquetas al día 180 fue del 65-90%. Estos datos sugieren que, al igual que en niños, la probabilidad de prendimiento en adultos sometidos a TSCU de DNE es similar a la observada tras TMO de DNE HLA-compatible³⁴. La incidencia de EICH aguda o crónica fue muy variable (tabla 5), pero, a pesar del mayor grado de incompatibilidad HLA, parece menor que tras TMO de DNE. El mayor obstáculo del TSCU de DNE en adultos es la mortalidad relacionada con el trasplante (MRT). Es probable que, al igual que ha ocurrido con TMO de DNE^{4,35}, la experiencia haga disminuir la tasa de MRT. De hecho, datos preliminares de Eurocord muestran una disminución de la MRT al día 100 en los trasplantes realizados tras 1998^{9,20,28}. La supervivencia global y SLE en adultos sometidos a TSCU de DNE no están establecidas. Tanto la celularidad nucleada infundida²⁸, número de células CD34+ del injerto²⁵, edad²⁶ y estado de la enfermedad al trasplante²⁸ se han visto asociados a la SLE. El grado de disparidad HLA no ha influido

Tabla 4. TSCU-DNE en adultos: características de los pacientes y del injerto

	<i>Laughlin et al</i> ²⁵	<i>Sanz et al</i> ²⁶	<i>Iseki et al</i> ²⁷	<i>Rocha et al</i> ²⁸
Pacientes (n.º)	68	22	30	108
Mediana de edad, años (intervalo)	31 (18-58)	29 (18-46)	38	26 (15-53)
Mediana de peso, kg (intervalo)	69 (41-116)	70 (41-85)	52	60 (35-110)
Pacientes con neoplasia hematológica	56*	22	30	108
LLA/LMA	15/19	6/3	6/17	55
LMC	15	12	1	37
SMD	3	1	4	12
Otros	4		2	4
Estado de enfermedad**				
Riesgo estándar	4	6	15	47
Alto riesgo	50	16	15	61
TPH previo (%)		7 (10)	4 (18)	ND
20 (19)				
Compatibilidad HLA (%)***				
6 de 6	2 (3)	1 (5)	ND	6 (6)
5 de 6	18 (26)	13 (59)	ND	38 (35)
4 de 6	37 (54)	8 (36)	ND	51 (47)
3 de 6	11 (16)	0	ND	13 (12)
Dosis celular, mediana (intervalo)				
CNs congeladas ($\times 10^7$ /kg)	2,1 (1-6,3)	2,5 (1,5-6,9)	ND	ND
CNs infundidas ($\times 10^7$ /kg)	1,6 (0,6-4)	1,7 (1-5)	2,39	1,7 (0,2-6)
CD34+ infundidas ($\times 10^5$ /kg)	1,2 (0,2-16,7)	0,8 (0,3-2,6)	ND	ND
CFU-GM infundidas ($\times 10^4$ /kg)	1,2 (0-25,4)	1,8 (0,05-10,8)	ND	ND

*Dos pacientes con SMD fueron considerados como fallo medular.

**La definición de estado de enfermedad en pacientes con neoplasias hematológicas no fue la misma.

***Considerando HLA-A, -B y -DRB1. En las referencias 23 y 24, HLA-A, y -B fueron estudiados por serología o técnicas de ADN de baja resolución y HLA-DRB1 por técnicas de ADN de alta resolución. Esta información no fue especificada en las otras series.

NA: no disponible; LLA: leucemia linfoblástica aguda; LMA: leucemia mieloblástica aguda; LMC: leucemia mieloide crónica; SMD: síndrome mielodisplásico; TPH: trasplante hematopoyético; CNs: células nucleadas; CFU-GM: unidades formadoras de colonias granulocítico-macrofágicas.

Tabla 5. TSCU-DNE en adultos: injerto, EICH y SLE

	<i>Laughlin et al</i> ²⁵	<i>Sanz et al</i> ²⁶	<i>Iseki et al</i> ²⁷	<i>Rocha et al</i> ²⁸
Pacientes (n.º)	68	22	30	108
Injerto				
No injerto/evaluado, n.º (%)	5/60 (8)	0/20 (0)*	1/26 (4)	15 (14)
Injerto mieloide al día 60, %	90	100	ND	81
Días a PMN $\geq 0,5 \times 10^9/l$, mediana (intervalo)	27 (13-59)	22 (13-52)	22 (ND)	32 (13-60)
Injerto plaquetario al día 180, %	ND	100	ND	65
Días a plaquetas $\geq 20 \times 10^9/l$, mediana (intervalo)	58 (35-142)	69 (49-153)	38 (ND)**	129 (26-176)
EICH agudo, n.º (%)				
Grado \geq II	22 (40)	16 (ND)	8 (ND)	44 (ND)
Grado III-IV	11 (20)	7 (ND)	1 (ND)	27 (ND)
EICH crónico, n.º/pacientes en riesgo	12/33	9/10	ND	15/58
Limitado	11	4/10	ND	ND
Extenso	1	5/10	ND	ND
MRT al día 30, n.º (%)	8 (12)	2 (9)	3 (10)	ND
MRT al día 100, n.º (%)	35 (51)	ND (43)	ND	ND (54)
SLE	26% a 40 meses	53% a 12 meses	76% a 36 meses	27% a 12 meses

*Un paciente desarrolló fracaso secundario de injerto.

**Días a plaquetas $\geq 50 \times 10^9/l$.

ND: no disponible; PMN: recuento absoluto de neutrófilos; EICH: enfermedad injerto contra huésped; MRT: mortalidad relacionada con el trasplante;

SLE: supervivencia libre de enfermedad.

claramente en los resultados en adultos. Hasta la fecha no se ha publicado ningún estudio amplio que compare TSCU de DNE, TMO HLA-compatible de DNE y trasplante de donante familiar haploide en adultos. En un estudio del grupo Eurocord en pacientes con leucemia aguda³⁶, 81 pacientes sometidos a TSCU de DNE se parearon por edad, diagnóstico, estado de la enfermedad al trasplante y uso de irradiación corporal total con 162 pacientes sometidos a TMO de DNE HLA-compatible no manipulado. La recuperación de neutrófilos fue más lenta en TSCU y la incidencia de EICH aguda \geq grado II fue mayor en TMO. La incidencia acumulada a los 2 años de EICH crónica, MRT y recaída leucémica, así como la probabilidad a los 2 años de supervivencia y SLE no mostraron diferencias significativas³⁶. Estos datos sugieren que a pesar del mayor grado de incompatibilidad HLA, la SCU de DNE ofrece resultados comparables a los obtenidos con MO en adultos con leucemia aguda. Por tanto, en adultos, el proceso de búsqueda de MO y de SCU debe iniciarse de forma simultánea.

Perspectivas futuras

El principal objetivo de diversas investigaciones actuales en TSCU de DNE se centra en reducir la MRT mediante diferentes estrategias.

Acelerar el prendimiento

Como se ha expuesto anteriormente, la dosis celular de las unidades de SCU es de importancia capital para el prendimiento mieloide y supervivencia tras TSCU-DNE. Además, la celularidad nucleada infundida parece estar en relación directa con la recupe-

ración linfocitaria T tras el trasplante³⁷. Así, aumentar la dosis celular es un objetivo primordial. En este sentido, será de gran importancia aumentar el número de unidades de SCU disponibles, optimizar el proceso de recolección y crear bancos de mayor calidad³⁸. Otras estrategias innovadoras en desarrollo encaminadas a aumentar la dosis de progenitores hematopoyéticos son la expansión *ex vivo* y el trasplante de múltiples unidades de SCU.

Dada la preocupación acerca del posible efecto negativo que podrían tener los métodos de expansión *ex vivo* sobre el prendimiento a largo plazo^{39,40}, los protocolos clínicos actuales de expansión *ex vivo* requieren la infusión de dos fracciones celulares, una expandida y otra no manipulada que garantice el prendimiento a largo plazo. Dos estudios recientes^{41,42}, han demostrado que la expansión *ex vivo* de células de SCU es factible. No obstante, ninguno de ellos ha mostrado que el proceso acelere el prendimiento, probablemente debido a deficiencias en la técnica de expansión y a que la fracción expandida se infundió en la mayoría de los casos a los 10-12 días del trasplante de la fracción no manipulada. También se han desarrollado técnicas de expansión *ex vivo* de progenitores megacariocíticos y de linfocitos T con el objetivo de reducir el tiempo de trombocitopenia y su uso potencial como inmunoterapia celular adoptiva tras TSCU^{43,44}.

Los datos preliminares del trasplante de dos^{45,46} o más⁴⁷ unidades de SCU de DNE parcialmente compatibles apoyan la seguridad del procedimiento respecto a reacciones inmunológicas cruzadas, pero se necesitan series más amplias para determinar su efecto en el prendimiento y en la MRT. Otra técnica

empleada para reducir el período de neutropenia es el cotrasplante de una unidad de SCU y de células CD34+ de donante familiar haploidentico⁴⁸.

Reducir la mortalidad relacionada con el acondicionamiento

En un estudio preliminar de dos diferentes regímenes de acondicionamiento de intensidad reducida en 43 pacientes con elevado riesgo de MRT⁴⁹, el grupo de la Universidad de Minnesota ha demostrado injerto del donante a corto y largo plazo en la inmensa mayoría de casos. La dosis celular infundida fue mayor de la habitual y en 17 casos se infundieron dos unidades de SCU⁴⁹.

Mejorar la reconstitución inmune y el manejo de la infección

La reconstitución inmune es un área de gran interés en TSCU. Varios estudios han demostrado que en niños la reconstitución inmune no es más lenta que tras TMO en cuanto a número de linfocitos T, B y NK^{37,50}, diversidad de la población linfoide T o función tímica⁵¹. Sin embargo, en adultos la recuperación de linfocitos T centrales tras TSCU de DNE está retrasada en comparación con la observada en niños, sobre todo en presencia de EICH⁵². El papel del empleo de G-CSF y el uso de otros agentes biológicos como interleucina-7 o factor de crecimiento de queratinocitos para acelerar la recuperación inmunológica también está siendo evaluado.

Ya sea por el retraso en el prendimiento mieloide, EICH o alteraciones inmunológicas, las infecciones constituyen la principal causa de mortalidad tras TSCU¹². Sin embargo, aún no se ha estudiado a fondo el tipo de complicaciones infecciosas tras TSCU⁵³. A pesar de la escasez de linfocitos T del donante, disparidad HLA y uso frecuente de globulina antitímica, la incidencia de síndromes linfoproliferativos asociados a infección por VEB no es mayor que tras TMO de DNE⁵⁴. Sin embargo, la frecuencia de infección y carga viral por herpes virus 6 (HHV-6) tras TSCU es más alta que en TMO o TSP⁵⁵. Ello podría explicar la aparición en algún caso de encefalitis por HHV-6 tras TSCU⁵⁶ y apoya la necesidad de vigilar, especialmente en niños, la reactivación del HHV-6. Datos preliminares sugieren que la infección y enfermedad por CMV son más frecuentes en TSCU de DNE que en TMO de DNE⁵⁷, lo que podría justificar la influencia pronóstica del estado serológico para CMV en algunas series⁷. El bajo número de linfocitos en el injerto y la frecuente disparidad HLA hacen preferible la profilaxis para CMV al tratamiento anticipado⁵⁸.

Escoger la unidad de sangre de cordón umbilical idónea

Los datos disponibles sugieren que la dosis celular umbral en TSCU debe ser $1,5 \times 10^7$ células nucleadas criopreservadas/kg o $1,0 \times 10^7$ células nucleadas in-

fundidas/kg^{32,33}. Una unidad de SCU con una disparidad de 0-2 antígenos HLA con el receptor es aceptable para trasplante. La elección de la unidad de SCU se debe basar primero en la dosis celular y, en segundo término, en el grado de disparidad HLA. Es altamente probable que la dosis de células CD34+ criopreservadas sea preferible a la dosis de células nucleadas totales criopreservadas para elegir la mejor unidad de SCU¹⁶, pero aún no puede recomendarse un dintel determinado. Para ello se debería realizar de forma rutinaria y estandarizada el recuento de células CD34+ en las unidades de SCU y disponer de datos más concluyentes. Por el momento, el contenido de células CD34+ en la unidad de SCU podría ser útil en pacientes que dispongan de varias unidades de similar celularidad nucleada y compatibilidad HLA.

Conclusiones

La sangre de cordón umbilical ha emergido como una fuente alternativa de TPH de enorme interés. Aunque se requiere mayor experiencia, los datos disponibles sugieren que el TSCU de DNE debe ser considerado una alternativa aceptable en niños y en adultos con neoplasias hematológicas o insuficiencia medular grave que no disponen de DNE de MO HLA-compatibles. Menor tiempo al trasplante y mayor probabilidad de éxito de la búsqueda son ventajas evidentes del TSCU de DNE, lo que es particularmente relevante en pacientes que precisan trasplante urgente.

Bibliografía

1. Kernan NA, Bartsch G, Ash RC, et al. Analysis of 462 transplantations from unrelated donors facilitated by the National Marrow Donor Program. *N Engl J Med* 1993;328:593-602.
2. Szydlo R, Goldman JM, Klein JP, et al. Results of allogeneic bone marrow transplants for leukemia using donors other than HLA-identical siblings. *J Clin Oncol* 1997;15:1767-77.
3. Balduzzi A, Gooley T, Anasetti C, et al. Unrelated donor marrow transplantation in children. *Blood* 1995;3247-56.
4. McGlave PB, Shu XO, Wen W, et al. Unrelated donor marrow transplantation for chronic myelogenous leukemia: 9 years' experience of the National Marrow Donor Program. *Blood* 2000;95:2219-25.
5. Gluckman E, Broxmeyer HE, Auerbach AD, et al. Hematopoietic reconstitution in a patient with Fanconi's anemia by means of umbilical-cord blood from an HLA-identical sibling. *N Engl J Med* 1989;321:1174-8.
6. Barker JN, Krepski TP, DeFor T, et al. Searching for unrelated donor hematopoietic stem cell grafts: Availability and speed of umbilical cord blood versus bone marrow. *Biol Blood Marrow Transplant* 2002;8:257-60.
7. Gluckman E, Rocha V, Boyer-Chamard A, et al. Outcome of cord blood transplantation from related and unrelated donors. Eurocord Transplant Group and the European Blood and Marrow Transplantation Group. *N Engl J Med* 1997;337:373-81.
8. Wagner JE, Kurtzberg J. Allogeneic umbilical cord blood transplantation. En: *Cellular Characteristics of Cord Blood Transplantation*. Edited by Broxmeyer HE. Bethesda: AABB Press, 1998: p. 113-46.
9. Gluckman E. Current status of umbilical cord blood hematopoietic stem cell transplantation. *Exp Hematol* 2000;28:1197-205.
10. Rocha V, Wagner JE, Sobocinski KA, et al. Graft-versus-host disease in children who have received a cord blood or bone marrow transplant from an HLA-identical sibling. *N Engl J Med* 2000;342:1846-54.
11. Gluckman E, Rocha V, Chevret S. Results of unrelated umbilical cord blood hematopoietic stem cell transplantation. *Rev Clin Exp Hematol* 2001;5:87-99.
12. Rubinstein P, Carrier C, Scaradavou A, et al. Outcomes among 562 recipients of placental-blood transplants from unrelated donors. *N Engl J Med* 1998;339:1565-77.

13. Rubinstein P, Stevens CE. Placental blood for bone marrow replacement: The New York Blood Center's program and clinical results. *Baillieres Best Pract Res Clin Haematol* 2000;13:565-84.
14. Ohnuma K, Isoyama K, Nishihira H. Cord blood transplantation from HLA-mismatched unrelated donors. *Leuk Lymphoma* 2002;43:1029-43.
15. Kurtzberg J, Laughlin M, Graham ML, et al. Placental blood as a source of hematopoietic stem cells for transplantation into unrelated recipients. *N Engl J Med* 1996;335:157-66.
16. Wagner JE, Barker JN, DeFor TE, et al. Transplantation of unrelated donor umbilical cord blood in 102 patients with malignant and non-malignant diseases: Influence of CD34 cell dose and HLA disparity on treatment-related mortality and survival. *Blood* 2002;100:1611-8.
17. Yu LC, Wall DA, Sandler E, et al. Unrelated cord blood transplant experience by the pediatric blood and marrow transplant consortium. *Pediatr Hematol Oncol* 2001;18:235-45.
18. Migliaccio AR, Adamson JW, Stevens CE, et al. Cell dose and speed of engraftment in placental/umbilical cord blood transplantation: Graft progenitor cell content is a better predictor than nucleated cell quantity. *Blood* 2000;96:2717-22.
19. Stevens CE, Gladstone J, Taylor PE, et al. Placental/umbilical cord blood for unrelated-donor bone marrow reconstitution: Relevance of nucleated red blood cells. *Blood* 2002;100:2662-4.
20. Gluckman E, Rocha V, Chevret S, et al. Factors associated with outcome of unrelated cord blood transplant: Guidelines for donor choice. An Eurocord study. *Blood* 2002;100:2527a.
21. Rocha V, Cornish J, Sievers E, et al. Comparison of outcomes of unrelated bone marrow and umbilical cord blood transplants in children with acute leukemia. *Blood* 2001;97:2962-71.
22. Barker JN, Davies SM, DeFor T, et al. Survival after transplantation of unrelated donor umbilical cord blood is comparable to that of human leukocyte antigen-matched unrelated donor bone marrow: Results of a matched-pair analysis. *Blood* 2001;97:2957-61.
23. Sanz MA, Sanz GF. Unrelated donor umbilical cord blood transplantation in adults. *Leukemia* 2002;16:1984-91.
24. Laporte JP, Gorin NC, Rubinstein P, et al. Cord-blood transplantation from an unrelated donor in an adult with chronic myelogenous leukemia. *N Engl J Med* 1996;35:167-70.
25. Laughlin MJ, Barker J, Bambach B, et al. Hematopoietic engraftment and survival in adult recipients of umbilical-cord blood from unrelated donors. *N Engl J Med* 2001;344:1815-22.
26. Sanz GF, Saavedra S, Planelles D, et al. Standardized, unrelated donor cord blood transplantation in adults with hematological malignancies. *Blood* 2001;98:2332-8.
27. Iseki T, Ooi J, Tomonari A, et al. Unrelated cord blood transplantation in adult patients with hematological malignancy: A single institution experience. *Blood* 2001;98(Suppl 1):665a.
28. Rocha V, Arcese W, Sanz G, et al. Prognostic factors of outcome after unrelated cord blood transplant in adults with hematologic malignancies. *Blood* 2000;96(Suppl 1):587a.
29. Sanz GF, Jiménez C, Lorenzo, et al. Trasplante de sangre de cordón umbilical de donante no emparentado en la leucemia mieloide crónica. (ed. esp.). *Haematologica* 2003;88(Supl 1):34-41.
30. Ooi J, Iseki T, Takahashi S, et al. Unrelated cord blood transplantation for adult patients with advanced myelodysplastic syndrome. *Blood* 2003;101:4711-3.
31. Urbano-Ispizua A, Schmitz N, De Witte T, et al. Allogeneic and autologous transplantation for haematological disease, solid tumours and immune disorders: Definitions and current practice in Europe. *Bone Marrow Transplant* 2002;29:639-46.
32. Sanz GF, Rocha V. Umbilical cord blood transplantation: Current status and future directions. *Curr Opin Organ Transplant* 2003;8:109-17.
33. Grewal SS, Barker JE, Davies SM, Wagner JE. Unrelated donor hematopoietic cell transplantation: Marrow or umbilical cord blood? *Blood* 2003;101:4233-44.
34. Davies SM, Kollman C, Anasetti C, et al. Engraftment and survival after unrelated-donor bone marrow transplantation: A report from the National Marrow Donor Program. *Blood* 2000;96:4096-102.
35. Hansen JA, Gooley TA, Martin PJ, et al. Bone marrow transplants from unrelated donors for patients with chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 1998;338:962-8.
36. Rocha V, Labopin M, Frasson F, et al. Results of unrelated cord blood versus unrelated bone marrow in adults with acute leukemia. A matched pair analysis. *Blood* 2002;100:148a.
37. Niehues T, Rocha V, Filipovich A, et al. Factors affecting lymphocyte subset reconstitution after either related or unrelated cord blood transplantation in children - a Eurocord analysis. *Br J Haematol* 2001;114:42-8.
38. Ballen K, Broxmeyer HE, McCullough J, et al. Current status of cord blood banking and transplantation in the United States and Europe. *Biol Blood Marrow Transplant* 2001;7:635-45.
39. Guenechea G, Segovia JC, Albella B, et al. Delayed engraftment of nonobese diabetic/severe combined immunodeficient mice transplanted with ex vivo-expanded human CD34(+) cord blood cells. *Blood* 1999;93:1097-105.
40. McNiece IK, Almeida-Porara G, Shpall EJ, et al. Ex vivo expanded cord blood cells provide rapid engraftment in fetal sheep but lack long-term engraftment potential. *Exp Hematol* 2002;30:612-6.
41. Shpall EJ, Quinones R, Giller R, et al. Transplantation of ex vivo expanded cord blood. *Biol Blood Marrow Transplant* 2002;8:368-76.
42. Jaroscak J, Goltry K, Smith A, et al. Augmentation of umbilical cord blood (UCB) transplantation with ex vivo expanded UCB cells: Results of a phase I trial using the Aastrom Replicell system. *Blood* 2003 (en prensa).
43. Pick M, Eldor A, Grisaru D, et al. Ex vivo expansion of megakaryocyte progenitors from cryopreserved umbilical cord blood: A potential source of megakaryocytes for transplantation. *Exp Hematol* 2002;30:1079-87.
44. Robinson KL, Ayello J, Hughes R, et al. Ex vivo expansion, maturation, and activation of umbilical cord blood-derived T lymphocytes with IL-2, IL-12, anti CD3, and IL-7: Potential for adoptive immunotherapy post-umbilical cord blood transplantation. *Exp Hematol* 2002;30:245-51.
45. Barker JN, Weisdorf DJ, Wagner JE. Creation of a double chimera after the transplantation of umbilical-cord blood from two partially matched unrelated donors. *N Engl J Med* 2001;344:1870-1.
46. Barker JN, Weisdorf DJ, DeFor TE, et al. Impact of multiple unit unrelated donor umbilical cord blood transplantation in adults: Preliminary analysis of safety and efficacy. *Blood* 2001;98(Suppl 1):666a.
47. Gryn J, Harris DT, Shaddock RK, et al. Multiple unmatched umbilical cord units (MUCs) for adult allogeneic transplantation. *Blood* 2001;98(Suppl 1):666a.
48. Fernandez MN, Regidor C, Cabrera R, et al. Cord blood transplants: Early recovery of neutrophils from co-transplanted sibling haploidentical progenitor cells and lack of engraftment of cultured cord blood cells, as ascertained by analysis of DNA polymorphisms. *Bone Marrow Transplant* 2001;28:355-63.
49. Barker JE, Weisdorf DJ, DeFor TE, Blazar BR, Miller JS, Wagner JE. Rapid and complete donor chimerism in adult recipients of unrelated donor umbilical cord blood transplantation after reduced intensity conditioning. *Blood* 2003 (en prensa).
50. Moretta A, Maccario R, Fagioli F, et al. Analysis of immune reconstitution in children undergoing cord blood transplantation. *Exp Hematol* 2001;29:371-9.
51. Talvensaar K, Clave E, Douay C, et al. A broad T-cell repertoire diversity and an efficient thymic function indicate a favorable long-term immune reconstitution after cord blood stem cell transplantation. *Blood* 2002;99:1458-64.
52. Klein AK, Patel DD, Gooding ME, et al. T-cell recovery in adults and children following umbilical cord blood transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2001;7:454-66.
53. Saavedra S, Sanz GF, Jarque I, et al. Early infections in adult patients undergoing unrelated donor cord blood transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2002;30:937-43.
54. Barker JN, Martin PL, Coad JE, et al. Low incidence of Epstein-Barr virus-associated posttransplantation lymphoproliferative disorders in 272 unrelated-donor umbilical cord blood transplant recipients. *Biol Blood Marrow Transplant* 2001;7:395-9.
55. Sashihara J, Tonaka-Taya K, Tanaka S, et al. High incidence of human herpesvirus 6 infection with a high viral load in cord blood stem cell transplant recipients. *Blood* 2002;100:2005-11.
56. Carvajal E, Verdeguer A, Fernández JM, et al. Herpesvirus-6 encephalitis complicated by Wernicke-Korsakoff syndrome in a pediatric recipient of unrelated cord blood transplantation. *J Pediatr Hematol Oncol* 2001;23:626-8.
57. Tomonari I, Iseki E, Ooi J, et al. Cytomegalovirus infection following unrelated cord blood transplantation for adult patients: A single institute experience in Japan. *Br J Haematol* 2003;121:304-11.
58. Zaia JA. Prevention of cytomegalovirus disease in hematopoietic stem cell transplantation. *CID* 2002;35:999-1004.