

FOROS DE DEBATE

Linfoma folicular. ¿La curación es posible?

COORDINADOR: J. GARCÍA LARAÑA. *Madrid*

TRATAMIENTO CONSERVADOR

R. ARRANZ SÁEZ

Especialista en Hematología. Profesor Asociado de la UAM. Hospital Universitario de La Princesa. Madrid.

Antecedentes del tema

La revisión de la extensa literatura existente acerca del tratamiento del linfoma folicular (LF) conduce reiteradamente a que el LF es una entidad incurable. A falta de un mayor seguimiento de los estudios realizados durante la última década para asegurar lo contrario, ninguna opción terapéutica ha demostrado modificar significativamente la supervivencia de los pacientes. Este hecho condiciona que no exista una estrategia de tratamiento estándar en primera línea.

¿Qué sabemos ya acerca del tratamiento del LF?

1. Desde el punto de vista histológico, es necesario valorar el grado, puesto que el grado 3 requiere tratamientos más propios de los linfomas agresivos, para que tengan una supervivencia equiparable a los LF grados 1 y 2, máximos representantes de los denominados linfomas indolentes.
2. Los LF localizados (Ann Arbor I-II con afectación ganglionar < 5-7 cm) tienen tratamiento curativo. Es importante reconocerlos, aunque representen menos del 20 % de los casos al diagnóstico. El tratamiento estándar es la radioterapia en campo afectado a dosis de 35-45 cGy. La utilización de campos más extensos, a pesar de incrementar la supervivencia libre de progresión (SLP), ha sido desestimada por producir mayor mielosupresión e incremento de las muertes no relacionadas, por desarrollo de segundas neoplasias. El grupo de Stanford comunicó en 177 pacientes una SLP con meseta del 45 % a 10 años. Otra opción estudiada ha sido la adición de quimioterapia con objeto de erradicar enfermedad no detectable y así evitar posibles recaídas en las áreas no radiadas. McLaughlin et al han comunicado con tratamiento combinado, una SLP de 76 %, con mediana de seguimiento de 10 años. A pesar de los buenos resultados, esta opción no está consolidada¹⁻³.

3. En los estadios avanzados (el 80 % de los pacientes), no existe evidencia de que se incremente la supervivencia por comenzar el tratamiento tras el diagnóstico, antes de que sea clínicamente necesario⁴. Los LF responden fácilmente a diferentes tratamientos, pero la respuesta suele ser transitoria, de 2-3 años de duración. También responden fácilmente a los tratamientos de rescate, pero con respuestas progresivamente más cortas, disminuyendo significativamente la supervivencia tardíamente, tras la tercera recaída.
4. La mediana de supervivencia de los pacientes en las series amplias es de 8-10 años y, la muerte se produce a consecuencia de enfermedad refractaria, con o sin transformación a un linfoma más agresivo, de los efectos secundarios de los tratamientos que haya requerido el paciente a lo largo de su evolución y, de la comorbilidad de la población afectada. Este escenario ha condicionado que se tenga ante dichos linfomas una actitud mayoritariamente paliativa. Sin embargo, el mayor conocimiento de su biología y la aparición en los últimos años de nuevos agentes terapéuticos hacen necesaria una nueva revisión. La experiencia acumulada últimamente estimula la esperanza de cambiar la evolución del LF, pero también invita a hacerlo desde la prudencia.

Supervivencia de los pacientes con linfoma folicular

El perfil del paciente con LF es el de un paciente de edad avanzada (mediana 60 años), asintomático, con enfermedad diseminada y cuya expectativa de vida es en un porcentaje mayoritario, de 10 años. Sin embargo, los pacientes con estadios avanzados tienen una evolución muy heterogénea: algunos apenas viven 5 años, mientras que otros sobreviven 20 o más. Durante estos años, se han desarrollado estudios con el objetivo de poder realizar una predicción de supervivencia más precisa. El índice pronóstico internacional para el linfoma folicular (FLIPI), por ejemplo, introduce variables adicionales al estadio de Ann Arbor que discriminan mejor el pronóstico⁵. En la [tabla 1](#) y [figura 1](#) se expone la supervivencia esperable según este índice, que detecta también que la edad es la va-

Tabla 1. Resultados del análisis de Cox en 1975 pacientes con las 5 variables seleccionadas para elaborar el Índice Pronóstico Internacional para el Linfoma Folicular (FLIPI)

Parameter	Adverse factor	RR	95 % CI
Age	≥ 60 y	2,38	2,04-2,78
Ann Arbor stage	III-IV	2,00	1,56-2,58
Hemoglobin	< 12 g/dl	1,55	1,30-1,88
Serum LDH level	> ULN	1,50	1,27-1,77
Number of nodal sites	> 4	1,39	1,18-1,64

riable más adversa para la supervivencia. El FLIPI en los pacientes menores de 60 años evidencia que ni siquiera el grupo de peor pronóstico, alcanza la mediana de supervivencia a 10 años. Son los mayores de 60 del grupo de alto riesgo los que tienen una supervivencia significativamente acortada (fig. 2).

Afortunadamente, gracias a la nuevas tecnologías, se están realizando estudios moleculares que están demostrando que añaden poder discriminativo a los índices pronósticos clínicos vigentes. En ellos, se intentan definir perfiles génicos mediante el estudio del ARN (*microarrays*) o de expresión de las proteínas (*tissue arrays*) que discriminan mejor la evolución del paciente con LF a igualdad de características histológicas y clínicas. Recientemente, Dave et al⁶ han descrito perfiles pronósticos mediante *microarrays* en el repertorio no tumoral acompañante a los linfocitos tumorales. Camacho et al⁷ han comunicado también un perfil pronóstico en linfocitos tumorales mediante *tis-*

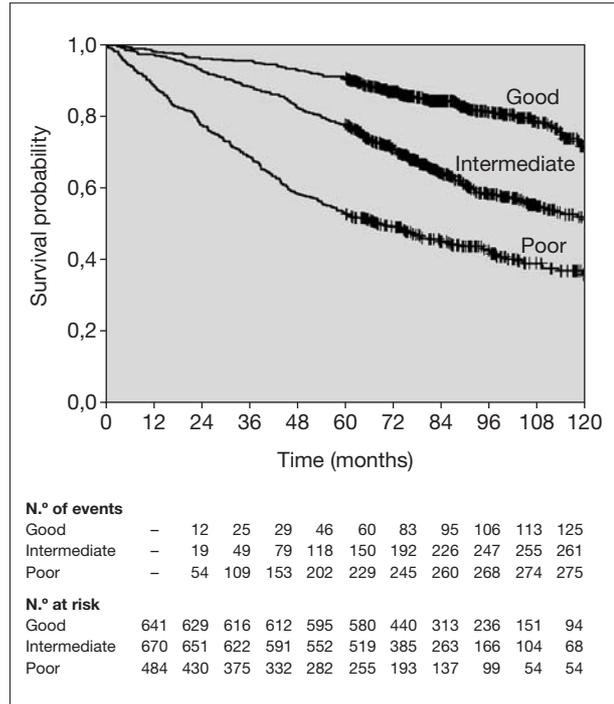


Figura 1. Supervivencia global a 10 años según riesgo FLIPI. Bueno: 0, 1 factor; intermedio: 2 factores; Adverso: ≥ 3 factores.

sue arrays que discrimina distintas supervivencias entre los pacientes con FLIPI de alto riesgo. En los LF es necesario decidir la estrategia terapéutica de forma selectiva y con una perspectiva a largo plazo. Los pacientes de más riesgo a corto plazo son los

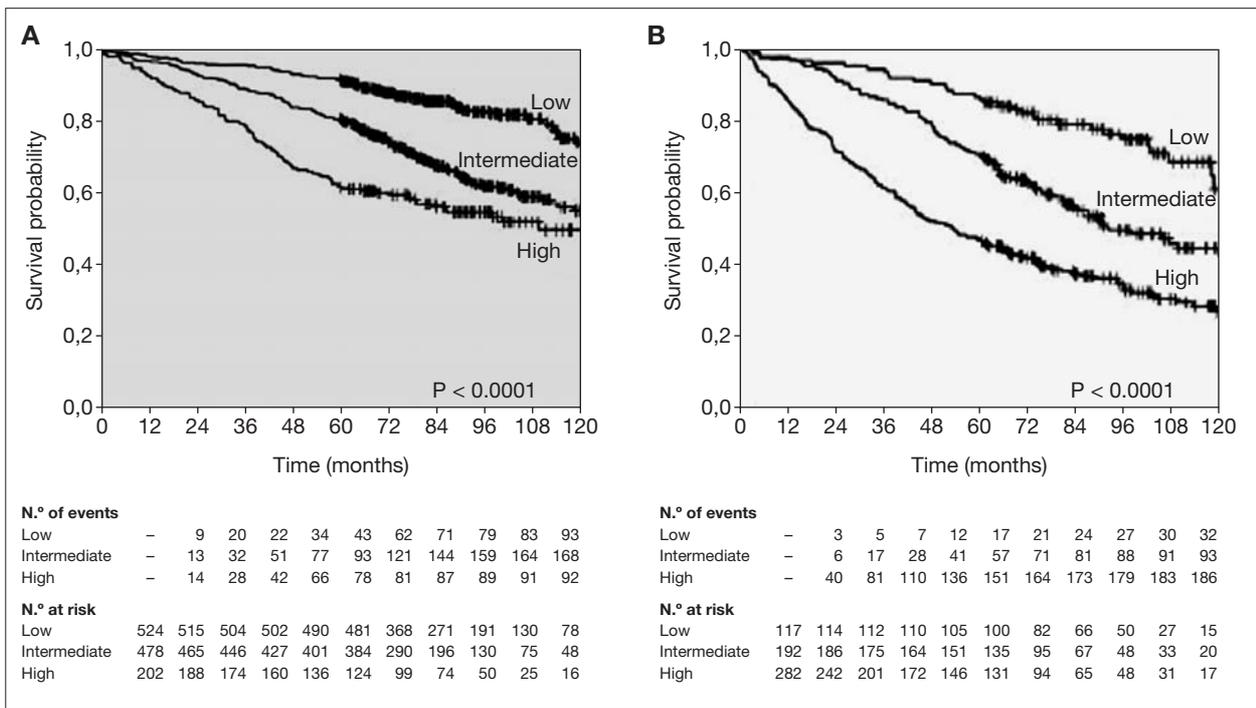


Figura 2. Supervivencia global según FLIPI en pacientes con edad < 60 años (A) y ≥ 60 años (B).

mayores, precisamente aquellos en donde los tratamientos agresivos ni suelen ni pueden ser aplicados. Considerando estos hechos, es obligado también valorar la mediana de edad y el seguimiento de las series publicadas para dar por definitivos los resultados de supervivencia. Muchos estudios tienen seguimientos de 4-5 años, insuficientes en estos linfomas; aún más, en el caso de los estudios con criterios más estrictos de selección de pacientes y por tanto de mejor pronóstico.

¿Sigue vigente la vigilancia expectante (*Watch & Wait*)?

En los años 70, Portlock et al⁴ observaron de forma retrospectiva supervivencias similares en pacientes con estadios III-IV tratados de forma demorada, cuando estuvieran sintomáticos y, en aquellos tratados poco después del diagnóstico. También constataron que los pacientes sintomáticos tenían otras variables de mal pronóstico adicionales al Ann Arbor. En el clásico estudio de Young et al⁸, que comparaba con diseño cruzado, la vigilancia expectante frente a quimioterapia agresiva y radioterapia, no observaron diferencias en la supervivencia global (SG) con un seguimiento de 4 años. Sin embargo, sí existían diferencias entre los dos grupos ya que el 51 % de los pacientes tratados agresivamente vivían en remisión frente al 12 % de los observados en los que también, las respuestas obtenidas tras tratamiento fueron claramente inferiores. Desconocemos, cómo estos hechos afectaron a la SG de la población aleatorizada para la observación. Se podrían contemplar situaciones tales como la accesibilidad del paciente a los tratamientos de rescate y el número de muertes no relacionadas y relacionadas con los tratamientos, variables que influyen en la supervivencia. En este estudio, el porcentaje de mielodisplasias fue mayor en el grupo tratado de forma agresiva. Más recientemente, Brice et al⁹ en un estudio aleatorizado en una serie de 193 pacientes con edad inferior a 70 años y estadio III-IV de buen pronóstico, validaron esta estrategia. Observaron una supervivencia a 5 años similar entre los pacientes observados (78 %) y el tratamiento no diferido con prednimustina (70 %) o interferón (84 %). A diferencia del estudio anterior, el tratamiento diferido no comprometió la calidad de la respuesta obtenida.

Por tanto, se concluye que en pacientes seleccionados, es igual a efectos de supervivencia tratar inicialmente o de forma demorada. Es preciso no obstante, tener en cuenta que los pacientes en estudios clínicos tienen un control de la evolución más estrecho, excediendo lo que se hace en la práctica clínica. En esta estrategia la evaluación debe realizarse sistemáticamente, dado que la progresión es asintomática. Su indicación se basará en las expectativas de vida del paciente, considerando la edad, los factores pronósticos y las enfermedades concomitantes y, obviamente, de la preferencia del paciente tras la debida información. Un estudio del Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) analizó la supervivencia de pacientes con LF tras la

primera recaída. La edad inferior a 60 años, la calidad de la respuesta previa y su duración predecían una supervivencia significativamente superior tras la recaída (6 años frente a 2,5 años)¹⁰. Por encima de los 60, padecer un linfoma indolente incrementaba un 30 % el riesgo de muerte respecto al de la población sin linfoma de la misma edad y sexo y, por encima de los 70, dicho riesgo alcanzaba el 50 %.

Quimioterapia

A la hora de valorar la quimioterapia convencional debemos considerar que la mayoría de los estudios incluyen pacientes con histologías heterogéneas y, que los métodos y técnicas empleados para valorar la respuesta eran antes menos rigurosos y precisos que los actuales. Los tratamientos van desde la monoterapia con agentes alquilantes (mayoritariamente clorambucilo o ciclofosfamida) a la poliquimioterapia con o sin antraciclinas, de diversa intensidad. En los escasos estudios aleatorizados existentes, los resultados son muy dispares pero evidencian la ausencia de beneficio en la supervivencia global con los tratamientos más agresivos. Las remisiones comunicadas oscilan entre el 5-80 %, la SLP entre 20-50 % y la SG a 5 años entre el 50-70 %. En general, a mayor intensidad de quimioterapia, mayor el porcentaje de respuestas que también se alcanzan con mayor rapidez^{11,12}. Recientemente, con clorambucilo, a dosis más altas, se han comunicado porcentajes de respuestas del 80 % y una SLP prolongada en pacientes tratados en primera línea¹³. La obtención de la remisión con quimioterapia convencional no es un problema en el LF, lo es su duración, si se realizan revisiones sistemáticas. Este hecho constata la existencia de una enfermedad mínima residual (EMR) refractaria a las dosis convencionales de quimioterapia, y que parece soslayarse con dosis más altas. Los resultados obtenidos con trasplante autólogo en linfomas detectan un incremento significativo de la SLP, aunque nunca se ha evidenciado que prolonguen la supervivencia. En primera línea, comunicados por el grupo GOELAMS sobre un estudio aleatorizado, comparando las dosis altas de quimioterapia frente al esquema CHOEP + IFN en pacientes con FLIPI de alto riesgo, indican una SLP significativamente superior para los pacientes trasplantados, aunque sin beneficio en la supervivencia por una alta incidencia de segundas neoplasias en la rama de trasplante. Este estudio evidencia por primera vez que las dosis altas no deben ser recomendadas actualmente en primera línea terapéutica en pacientes de edad inferior a 65 años.

Nuevos fármacos ¿Está cambiando la evolución del LF?

La quimioterapia convencional es bastante específica para las neoplasias con un índice de proliferación ce-

Tabla 2. Resultados de estudios aleatorizados del tratamiento con interferón en linfomas indolentes

Autor/Referencia	N	Quimioterapia	IFN inducción	IFN mantenimiento	Respuesta	SLP	SG
Solal-Celigny ¹⁵	273	CHVP	Sí	Sí	p < 0,05	p < 0,05	p < 0,05
Smalley ¹⁶	291	COPA	Sí	No	NS	p < 0,05	NS
Price ¹⁷	231	Clorambucilo	Sí	Sí	NS	p < 0,05	NS
Arranz ¹⁸	155	CVP	Sí	Sí	NS	p < 0,05	NS
Fisher ¹⁹	268	PROMACE-MOPP + RDT	No	Sí	NS	NS	NS
Hagenbeek ²⁰	315	CVP + RDT	No	Sí		< 0,054	NS
Avilés ²¹	98	CEOP-B/CVP	No	Sí		p < 0,05	p < 0,05

IFN: interferón; SLP: supervivencia libre de progresión; SG: supervivencia global.

lular alto y en los LF este índice es inferior al 25 %. La existencia del linfoma está más determinada por la alteración de los mecanismos que regulan la apoptosis respecto a los que regulan la proliferación celular. La introducción de fármacos con mecanismo de acción diferente y menos dependientes del ciclo celular ha abierto nuevas expectativas en el tratamiento de estos linfomas.

Uno de los principales temas en debate es: ¿cuál debe de ser el objetivo del estudio a la hora de valorar la eficacia de los nuevos fármacos? Es preciso señalar que el objetivo último debe seguir siendo la supervivencia global, dado que actualmente, la supervivencia en estos pacientes viene determinada por los tratamientos secuencialmente empleados y la comorbilidad asociada, y no por la primera opción terapéutica elegida. Con la mayoría de los nuevos fármacos no hay datos de supervivencia definitivos pues los resultados están comunicados con seguimientos de 3-5 años. Sin embargo, para valorar su eficacia sí puede ser adecuado el análisis de la SLP, obviamente siempre que la nueva opción no incremente la mortalidad en relación con el grupo control.

Mientras no existan datos de supervivencia, es muy conveniente realizar tratamientos con los nuevos fármacos en el seno de estudios controlados e idealmente aleatorizados. Son necesarios unos criterios de inclusión y de la valoración de la respuesta homogéneos, así como un estudio sistemático durante la evolución de la enfermedad. La indolencia de este linfoma hace indetectable la recaída si se manejan criterios clínicos o analíticos básicos. Este hecho es crucial para un análisis fiable de la SLP.

Los nuevos fármacos que se han incorporado al tratamiento de primera línea en los LF han sido por orden de aparición el interferón α (IFN- α), los análogos de las purinas y los anticuerpos monoclonales.

Interferón alfa

Es el más antiguo, por lo que es también del que más datos disponemos. Su introducción se realizó fundamentalmente en base a su acción antiproliferativa y sinérgica con los agentes alquilantes y antracíclicos y, proapoptótica mediante su unión al receptor CD95.

A esta acción se unen efectos inmunomoduladores y antiangiogénicos. El IFN aumenta la acción de macrófagos y células NK (*natural killer*) a través del incremento de moléculas del CMH clase I y, favorece la diferenciación hacia respuesta Th1 en los linfocitos T. El IFN se ha utilizado asociado a la quimioterapia en el tratamiento de inducción; de forma aislada, como tratamiento de mantenimiento tras la obtención de la respuesta o durante ambas fases. En la **tabla 2** se muestran las observaciones de los estudios aleatorizados, heterogéneos en diseño, esquemas de tratamiento y dosis y, también en la selección de pacientes¹⁵⁻²². Las remisiones completas (RC) comunicadas oscilan entre el 60-80 % y la SLP de 50-60 %, esta última, con incremento significativo respecto a la observada en los grupos control. Los estudios en los que se valora su papel como tratamiento de mantenimiento no son comparables a los que se administran en la inducción, dado que se aleatorizan pacientes que ya han obtenido una respuesta y por tanto su pronóstico es más favorable. También en este supuesto, los resultados han sido mayoritariamente favorables para el IFN. En la supervivencia global (SG), con seguimientos cortos, no se observaron incrementos significativos, con excepción del estudio del grupo GELA. Nos encontramos de nuevo con la necesidad de seguimientos prolongados para observar impacto en la supervivencia de un primer tratamiento en el LF, por la eficacia de los tratamientos de rescate. La significación objetivada en el estudio francés puede haberse debido al hecho de que los pacientes seleccionados tenían variables pronósticas especialmente adversas, por lo que quizá pudo detectarse más precozmente un beneficio en la SG. Desde hace años, el IFN tiene indicación de tratamiento en primera línea del LF.

Un metaanálisis recientemente publicado ha concluido que el tratamiento con IFN prolonga de forma significativa la SLP, tanto en el tratamiento de inducción como en el de mantenimiento. También observa beneficio en la supervivencia si se administra asociado a quimioterapia moderadamente agresiva, o si la dosis administrada supera 36 MU al mes. El mejor esquema para la optimización de los resultados no está establecido. En el estudio aleatorizado LNH-PRO se ha observado que administrar IFN de mantenimiento durante 1 año no añade un beneficio significativo si ya se

Tabla 3. Resultados del tratamiento con fludarabina sola o en combinación en el tratamiento de primera línea en linfomas indolentes

Autor/Referencia	Pacientes	Histología folicular	Quimioterapia	RC (%)	SLP (%)	SG (%)	Seguimiento (mediana)
Tsimberidou ^{23*}	159	70,5 %	FND	79	41	84	5,9 años
			vs ATT	87	p < 0,05 50	82	
Coiffier ^{24*}	131	100 %	CHVP + IFN		63	77	2,4 años
			vs Fludarabina		p < 0,05 49	p < 0,05 62	
Velásquez ²⁵	78	85 %	Fludarabina + Mitoxantrona (M)	44	38	88	5,5 años
Flinn ²⁶	60	33 %	Fludarabina + Ciclofosfamida (C)	60	ND	ND	< 1 año
Rohatgi ²⁷	27	100	Fludarabina → CNOP	67	Mediana 34 meses	ND	4 años
Santini ²⁸	60	100	FCM	77	45	78,2	2,6 años
Zinzani ^{29*}	140	100	FM × 6 → Rituximab × 4	68	71 %	94 %	1,5 años
			vs CHOP × 6 → Rituximab × 4	p = 0,003 42	ns 54 %		

*Estudios aleatorizados.

RC: remisión completa; SLP: supervivencia libre de progresión; SG: supervivencia global.

ha administrado previamente en el tratamiento de inducción. En este estudio, la dosis media de IFN que se administra en el tratamiento de inducción es de 50 MU y su duración de 3 meses, lo que supone un acortamiento significativo del tratamiento.

En resumen, el IFN mejora significativamente los resultados y la supervivencia respecto a la quimioterapia convencional sin incrementar la mortalidad. Tiene el inconveniente de su administración y los efectos gripales que induce fundamentalmente al comienzo del tratamiento pero que obliga a su suspensión en un 10-15 % de los pacientes, sobre todo en los tratamientos prolongados. A largo plazo, sin embargo son muy escasos sus efectos indeseados: el hipotiroidismo en menos del 5 % y la depresión en menos del 1 % son los más destacables.

Análogos de las purinas

Entre los análogos de las purinas, la fludarabina es el mayoritariamente utilizado en los LF. Su eficacia en monoterapia en pacientes previamente tratados y valorada en términos de respuesta y SLP, ha condicionado su paso a primera línea, en general combinada con otros agentes. La fludarabina inhibe la ADN polimerasa, la ADN ligasa y la ribonucleótido reductasa, inhibiendo la síntesis del ADN y en menor medida del ARN. Existe sinergia cuando es administrada en asociación con agentes alquilantes y antracíclicos, ya que impide la reparación del daño inducido en el ADN celular por dichos agentes. En la **tabla 3** se exponen los resultados de los estudios fase II y III publicados recientemente²³⁻²⁹. La tasa de RC oscila entre el 45 y 60 % en monoterapia, y alcanza el 80 % cuando se administra en asociación. La SLP comunicada oscila entre 38-50 % a 4-5 años. Los estudios aleatorizados son escasos. En monoterapia, se ha comparado con qui-

mioterapia asociada a IFN y los resultados han sido desfavorables para la fludarabina; con los regímenes combinados (p. ej., fludarabina, mitoxantrona y dexametasona [FMD]) se ha comunicado una SLP inferior al régimen intensivo ATT (CHOP-B, ESHAP y NOPP en régimen rotatorio), pero una SG similar y con menor toxicidad. Recientemente, se ha publicado un estudio que compara fludarabina-mitoxantrona (FM) frente a un tratamiento estándar como es el CHOP, seguido en los pacientes sin RC clínica y molecular, de un tratamiento secuencial con rituximab. Los pacientes tratados con FM tuvieron un porcentaje significativamente superior de RC moleculares pero este hecho no se tradujo en una mayor duración de la remisión ni de la supervivencia²⁹. El perfil de toxicidad durante el tratamiento resultó favorable para el régimen FM por menor toxicidad gastrointestinal, neurológica e incidencia de alopecia.

En resumen, los regímenes con fludarabina ofrecen unas tasas de RC muy buenas, pero hasta la fecha no existen datos concluyentes sobre el impacto en la duración de las mismas ni en la SG. Son regímenes bien tolerados, aunque inducen mielosupresión y alteraciones inmunes que se potencian con la adición de otros agentes (sobre todo ciclofosfamida y esteroides). La más frecuente es la linfopenia CD4 de larga duración que obliga a realizar una vigilancia estrecha y profilaxis específica de infecciones oportunistas y virales. Existen pocos datos de toxicidad a largo plazo. En pacientes con leucemia linfática crónica, se ha observado un incremento del riesgo de mielodisplasia. En los LF, sólo el grupo del MD Anderson ha comunicado recientemente un riesgo de mielodisplasia/leucemia aguda en pacientes tratados con FM similar a regímenes más intensivos con alquilantes, tradicionalmente más asociados con esta complicación³⁰.

Con la 2-clorodesoxiadenosina apenas existe experiencia y los estudios publicados hasta ahora incluyen

Tabla 4. Resultados del tratamiento con Rituximab solo o en combinación con quimioterapia en el tratamiento de primera línea en linfomas foliculares

Autor/Referencia	Pacientes	Esquema de tratamiento	RC (%)	SLP (% o mediana)	Seguimiento (años)
Zinzani ²⁹	140	FM × 6 → Rituximab × 4 vs CHOP × 6 → Rituximab × 4	68 42	71 % 54 %	1,5
			p = 0,003	ns	
Hainsworth ³¹	60	Rituximab × 4 → Rituximab × 4 cada 6 meses	7 37	49	2,5
Colombat ³²	100 (baja masa tumoral)	Rituximab × 4	26	32 %	
Ghielmini ³³	151 (64 no tratados)	Rituximab × 4 vs Rituximab × 4 → Rituximab × 4/8 semanas	19 % 29 %	19 meses 36 meses	3
			ns	p = 0,009	
Jaeger ³⁴	41	CHOP × 3-6 → Rituximab × 4	87,5	76 %	2
Marcus ³⁵	322	CVP × 8 vs Rituximab + CVP × 8	11 41	15 meses 32 meses	2,5
			p < 10 ⁻⁴	p < 10 ⁻⁴	
Czucsman ³⁶	27	Rituximab + F × 6	80	61 %	3,6
Czucsman ³⁷	40	Rituximab + CHOP × 6	55	75 %	4

RC: remisión completa; SLP: supervivencia libre de progresión.

pacientes previamente tratados y con histologías diversas, lo que dificulta la valoración de los resultados.

Anticuerpos monoclonales

Suponen una ventaja por su mayor especificidad anti-tumoral. El mecanismo de acción ha sido analizado ampliamente *in vitro* con el anti-CD20 o rituximab, pero el mecanismo predominante *in vivo* aún se desconoce. Los estudios realizados demuestran citotoxicidad a través de la activación del sistema de complemento y la dependiente de anticuerpo. También induce directamente apoptosis en presencia de células con el receptor Fc, en un proceso que implica la activación de las caspasas 3 y 9.

Existen dos formas: la molécula de forma aislada, ampliamente ensayada, y la molécula asociada a inmunotoxinas o radionucleidos o conjugada, en expansión. El antígeno CD20, fue el preferido para el desarrollo de estos agentes en linfomas, por sus características y su expresión amplia y constante a lo largo de la diferenciación linfoide B. El primer anticuerpo desarrollado fue el rituximab, al que le han seguido los conjugados, como el Y90 (ibritumomab) o el ¹³¹I (tositumomab). En estos casos, el anticuerpo sirve para dirigir al radisótomo a las células diana. Se incrementa así la linfocitotoxicidad, puesto que el radisótomo puede destruir células con menor expresión del CD20 e incluso sobre células adyacentes que no lo expresen.

La eficacia del rituximab en monoterapia quedó probada en estudios de fase II en pacientes con linfoma indolente refractarios o en recaída, al observarse un 50 % de respuestas de 1 año de duración. Su buen perfil de toxicidad promovió su paso rápidamente a primera línea de tratamiento.

En la **tabla 4** se exponen los resultados de los estudios publicados en linfomas indolentes³¹⁻³⁷. Los estudios más recientes se centran en su combinación con distintos esquemas de quimioterapia convencional o con los análogos de las purinas, dado que el rituximab incrementa la sensibilidad celular a la acción de los citotóxicos y no existe solapamiento entre las respectivas toxicidades, salvo un discreto incremento de la neutropenia.

Los resultados con los tratamientos combinados son mejores, con tasas de RC entre el 55-90 %, y SLP del 60-75 %. Los diseños de los estudios difieren, algunos contemplan la administración del rituximab en asociación con la quimioterapia en el tratamiento de inducción a la remisión y otros como tratamiento de mantenimiento tras la respuesta. Aparentemente los resultados son similares, pero no son estudios comparables, ya que en el tratamiento de mantenimiento, los pacientes están seleccionados, por la respuesta favorable al tratamiento de primera línea.

El rituximab tiene la indicación para el tratamiento de primera línea del LF en base a los resultados del estudio aleatorizado realizado por Marcus et al³⁵. En él, se demuestra la eficacia de rituximab asociado al esquema CVP comparado con el CVP. El tratamiento combinado incrementó significativamente el porcentaje de RC y de la SLP, de 32 meses frente a 15 meses para los que recibieron sólo quimioterapia. Llama la atención, una SLP muy corta para los pacientes tratados con CVP (habitual de 2-3 años), pero puede ser debido a la existencia de un 50 % de pacientes con FLIPI ≥ 2 o a la marcada disminución de la dosis de ciclofosfamida respecto a la del esquema tradicional. Es de destacar la ausencia de toxicidad de la combinación, por lo que el perfil de eficacia-toxicidad de este tratamiento es muy favorable.

Queda pendiente de definir cuál es el mejor esquema de administración así como si existe beneficio del tratamiento de mantenimiento si previamente se ha utilizado ya en el tratamiento de inducción. Recientemente, Hainsworth et al³⁸ han publicado un estudio en donde observan resultados similares entre pacientes previamente tratados que tras un tratamiento de inducción con rituximab fueron aleatorizados para recibir tratamiento de mantenimiento frente a recibir tratamiento tras una nueva progresión. Actualmente existen estudios aleatorizados en marcha que contestarán estas cuestiones en un futuro.

En relación al tratamiento radioinmunoterápico, Press et al³⁹ han comunicado los resultados de un estudio Fase II en primera línea utilizando CHOP y consolidación con tositumomab, con un 67 % de RC y una SLP del 81 % con seguimiento de 2,3 años.

En resumen, podemos concluir que los nuevos agentes son claramente eficaces, inducen mejores respuestas y prolongan de forma significativa la duración de las mismas. Con el IFN, el de más largo seguimiento, se ha confirmado que incrementa también la supervivencia. Aunque estos datos inducen al optimismo, debemos de ser todavía cautos. En la actualización del estudio LNH-PRO, con un seguimiento medio de casi 8 años y un incremento significativo de la SLP para los pacientes tratados con IFN en la inducción, no existen diferencias significativas en la SG pues tal y como comentábamos también al principio, la supervivencia no depende del primer tratamiento sino de los tratamientos de rescate. De cualquier forma, si no podemos hablar de curación para un porcentaje significativo de pacientes, sí podemos estar ante lo que pudiéramos denominar "cronificación de la enfermedad". No nos podemos olvidar tampoco, que los nuevos agentes no están exentos de toxicidad y que incrementan significativamente el coste terapéutico, por lo que es necesario realizar estos tratamientos en el seno de estudios con diseños adaptados para contestar los objetivos previamente definidos.

Conclusiones y perspectivas futuras

En los pacientes con LF en estadios avanzados el abanico terapéutico es muy amplio. La actitud paliativa sigue vigente en pacientes con estadios avanzados sin factores adversos y realizando un seguimiento evolutivo estrecho, no se comprometen los resultados del tratamiento que se instaure cuando sea preciso. No existe todavía consenso para la indicación de un opción terapéutica determinada en primera línea y tampoco para indicar el comienzo de tratamiento en los pacientes asintomáticos.

La actitud paliativa sigue vigente en pacientes con estadios avanzados sin factores adversos.

Tampoco existe consenso en la elección del régimen quimioterápico. No existen diferencias significativas entre los tratamientos monoterápicos y poli quimioterapias agresivas, aunque éstas inducen un porcentaje superior de remisiones completas y con más rapidez.

Los nuevos agentes que se han introducido en la última década han cambiado la evolución de estos pacientes, pues prolongan de forma significativa la duración de la remisión sin incremento de la mortalidad, adquiriendo por tanto su indicación ventajosa respecto a los regímenes más agresivos y por supuesto frente a las altas dosis como tratamiento de primera línea. Más aún, hace unos años, sólo las altas dosis lograban erradicar de forma significativa la EMR, mientras que ahora es posible conseguirla con estos agentes⁴⁰⁻⁴². Con el IFN, el agente del que se dispone más seguimiento, se ha demostrado que incrementa la supervivencia.

La indicación de los agentes biológicos en primera línea de tratamiento está consolidada. Es un tema todavía pendiente cuál o cuáles son los mejores esquemas que se deben emplear para optimizar su eficacia. En un futuro lo sabremos gracias a los estudios prospectivos actualmente en marcha.

Para evaluar la eficacia de los tratamientos y poder realizar comparaciones se está considerando el análisis de la SLP pero no debemos olvidar que el objetivo último debe seguir siendo la supervivencia y, en el LF, esta supervivencia está determinada no por el primer tratamiento sino por la secuencia de los tratamientos que requiera y que pueda recibir el paciente durante su larga evolución. Afortunadamente, ahora existen nuevos y eficaces tratamientos cuya aplicación secuencial incidirán favorablemente sobre la supervivencia.

Asimismo, continúan apareciendo nuevas opciones de tratamiento, gracias a los avances técnicos, tal es el caso del desarrollo de las vacunas antiidiotipo y de los oligonucleótidos antisentido anti-Bcl-2. También se abren nuevas expectativas gracias al mayor conocimiento de la biología de estos linfomas que permiten identificar nuevas dianas terapéuticas. Es el caso de los inhibidores de proteasomas, que actúan sobre vías de conocida relevancia en el LF (NFκB, Bcl-2); de los nuevos anticuerpos monoclonales anti-CD80, anti-CD40, anti-CD30, etc., que se están investigando actualmente.

Bibliografía

1. Mac Manus MP, Gregory WM, Hall PA. Is radiotherapy curative for stage I and II low grade follicular lymphoma? Results of a long term follow up study of patients treated at Stanford University. *J Clin Oncol.* 1996;14:1282-90.
2. Seymour JF, Pro B, Fuller LM, et al. Long term follow up of a prospective study of combined modality therapy for stage I-II indolent non Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol.* 2003;21:2115-22.
3. McLaughlin P, Fuller L, Velasquez W, Sullivan-Halley J, Butler J, Cabanillas F. Stage I-II follicular lymphoma. Treatment results for 76 patients. *Cancer.* 1986;58:1596-602.
4. Portlock CS, Rosemberg SA. No initial therapy for stage III and IV non-Hodgkin's lymphomas of favorable histologic types. *Ann Intern Med.* 1979;90:10-3.
5. Solal-Celigny P, Roy P, Colombat P, et al. Follicular Lymphoma International Prognostic Index. *Blood.* 2004;104:1258-65.
6. Dave S, Wright G, Tan B, et al. Prediction of survival in follicular lymphoma based on molecular features of tumor infiltrating immune cells. *N Engl J Med.* 2004;351:2159-69.

7. Camacho F, Arranz Sáez R, Caleo Alessia, et al. Follicular Lymphoma: Design Of A Protein-Based Survival Predictor Using Tissue-Microarrays (TMA). ASH 46th Annual meeting, San Diego, diciembre. 2004.
8. Young RC, Longo D, Gladstein E, Ihde D, Jaffe E, De Vita V. The treatment of indolent lymphomas: watchful waiting versus aggressive combined modality treatment. *Sem Hematol.* 1988;25:11-6.
9. Brice P, Bastion Y, Lepage E, et al. Comparison in Low Tumor Burden Follicular Lymphomas Between an Initial No Treatment Policy, Prednimustine, or Interferon Alfa: A Randomized Study From the Groupe D'étude des Lymphomas Folliculaires. *J Clin Oncol.* 1997;11:10-7.
10. Weisdorf DJ, Andersen J, Glick J, Oken M. Survival after relapse of low grade non Hodgkin's lymphoma: Implications for marrow transplantation. *J Clin Oncol.* 1992;10:942-7.
11. Ezdinli EZ, Anderson JR, Melvin F, et al. Moderate versus aggressive chemotherapy of nodular lymphocytic poorly differentiated lymphoma. *J Clin Oncol.* 1985;3:769-75.
12. Kimby E, Björkholm M, Gahrton G, et al. Chlorambucil/prednisone versus CHOP in symptomatic low grade non-Hodgkin's lymphomas. A randomized trial from the Lymphoma group of Central Sweden. *Ann Oncol.* 1994;5:67-71.
13. Nicolle A, Proctor S, Summerfield GP. High Dose Chlorambucil In The Treatment Of Lymphoid Malignancies. *Leukemia & Lymphoma.* 2004;45:271-5.
14. Deconick E, Foussard C, Milpied N, et al. High dose therapy followed by autologous purged stem cell transplantation and doxorubicin based chemotherapy in patients with advanced follicular lymphoma: a randomized multicenter study by the GOELAMS. *Blood.* 2005;105:3817-23.
15. Solal-Celigny P, Lepage E, Brousse N, et al. Recombinant Interferon alfa 2-b combined with a regimen containing doxorubicin in patients with advanced follicular lymphoma. *N Engl J Med.* 1993;1608-14.
16. Smalley RV, Andersen JW, Hawkins MJ, et al. Interferon alfa combined cytotoxic chemotherapy for patients with non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med.* 1992;327:1336-41.
17. Price CG, Rohatiner AZS, Steward W, et al. Interferon alfa 2b in the treatment of follicular lymphoma: preliminary results of a trial in progress. *Ann Oncol.* 1991;2:141-5.
18. Arranz R, García Alfonso P, Sobrino P, et al. Role of alpha 2-b interferon in the induction and maintenance treatment in low grade non-Hodgkin's lymphoma: results of a prospective, multicenter trial with double randomisation. *J Clin Oncol.* 1998;16:1538-46.
19. Fisher RI, Dana BW, LeBlanc M, et al. Interferon alpha consolidation after intensive chemotherapy does not prolong the progression free survival of patients with low grade non-Hodgkin's lymphoma: results of the SWOG phase III study 8809. *J Clin Oncol.* 2000;18:2010-16.
20. Hagenbeek A, Carde P, Meerwaldt JH, et al. Maintenance of remission with human recombinant interferon alfa 2a in patients with stages III and IV low grade malignant non Hodgkin's lymphoma. European Organization for Research and Treatment of Cancer Lymphoma Cooperative Group. *J Clin Oncol.* 1998;16:41-7.
21. Avilés A, Duque G, Talaver A, et al. Interferon alpha 2b as maintenance therapy in low grade malignant lymphoma improves duration of remission and survival. *Leuk Lymph.* 1996;20:495-9.
22. Rohatiner A, Gregory W, Peterson B, Borden E, Solal-Celigny P, Hagenbeek A, et al. Meta-Analysis To Evaluate The Role Of Interferon In Follicular Lymphoma. *J Clin Oncol.* 2005;23:2215-23.
23. Tsimberidou A, McLaughlin P, Younes A, et al. Fludarabine, mitoxantrone, dexametasona (FND) compared with an alternating triple therapy (AT) regimen in patients with stage IV indolent lymphoma. *Blood.* 2002;100:4351-7.
24. Coiffier B, Neidhardt-Berard EM, Tilly H, et al. Fludarabine alone compared to CHVP plus interferon in elderly patients with follicular lymphoma and adverse prognostic parameters: a GELA study. *Ann Oncol.* 1999;10:1191-7.
25. Velasquez W, Lew D, Grogan TM, et al. Combination of Fludarabine and Mitoxantrone in Untreated Stages III and IV Low-Grade Lymphoma: S9501. *J Clin Oncol.* 2003;21:1996-2003.
26. Flinn IW, Byrd JC, Morrison C, et al. Fludarabine and cyclophosphamide with filgrastim support in patients with previously untreated indolent lymphoid malignancies. *Blood.* 2000;96:71-5.
27. Rohatgi N, LaRocca RV, Bard V, et al. Phase II Trial of Sequential therapy with Fludarabine followed by Cyclophosphamide, Mitoxantrone, Vincristine and Prednisone for Low-Grade Follicular Lymphoma. *Am J Hematol.* 2002;70:181-5.
28. Santini G, Chisesi T, Nati S, et al. Fludarabine, cyclophosphamide and mitoxantrone for untreated follicular lymphoma: a report from the non-Hodgkin's lymphoma co-operative study group. *Leuk Lymphoma.* 2004;45:1141-7.
29. Zinzani PL, Pulsoni A, Perroti A, et al. Fludarabine Plus Mitoxantrone With And Without Rituximab Versus CHOP With And Without Rituximab As Front Line Treatment In Patients With Follicular Lymphoma. *J Clin Oncol.* 2004;22:2654-61.
30. McLaughlin P, Estey E, Galssman A, et al. Myelodysplasia and Acute myeloid leukaemia following therapy for indolent lymphoma with fludarabine, mitoxantrone, dexametasona plus rituximab and interferon alfa. *Blood.* 2005, March 1 (Epub ahead of print).
31. Hainsworth JD, Litchy S, Burris III H, et al. Rituximab as first line and maintenance therapy for patients with indolent non-Hodgkin's lymphoma: interim follow up of a multicenter phase II trial. *J Clin Oncol.* 2002;20:4261-7.
32. Colombat P, Salles G, Brousse N, et al. Rituximab as first line therapy for patients with follicular lymphoma with a low tumor burden: clinical and molecular evaluation. *Blood.* 2001;97:101-6.
33. Ghielmini M, Schmitz SF, Cogliatti SB, et al. Prolonged treatment with rituximab in patients with follicular lymphoma significantly increases event free survival and response duration compared with the standard weekly x 4 schedule. *Blood.* 2004;103:4416-23.
34. Jaeger G, Neumeister P, Brezinschek R, et al. Rituximab as consolidation to first line CHOP chemotherapy in patients with follicular lymphoma: a phase II study. *Eur J Haematol.* 2002;69:21-6.
35. Marcus R, Imrie K, Belch A, et al. CVP chemotherapy plus rituximab compared with CVP as first line treatment for advanced follicular lymphoma. *Blood.* 2005;105:1417-23.
36. Czuczman MS, Grillo-López AI, White CA, et al. Treatment of patients with low grade B cell lymphoma with the combination of chimeric anti-CD20 monoclonal antibody and CHOP Chemotherapy. *J Clin Oncol.* 1999;17:268-76.
37. Czuczman MS, Koryzna A, Mohr A, et al. Rituximab in combination with Fludarabine chemotherapy in low grade or follicular lymphoma. *J Clin Oncol.* 2005;23:694-704.
38. Hainsworth JD, Litchy S, Shaffer DW, et al. Maximizing therapeutic benefit of rituximab: Maintenance therapy versus retreatment at progression in patients with indolent non Hodgkin's lymphoma. A randomized phase II trial of the Minnie Pearl Cancer Research Network. *J Clin Oncol.* 2005;23:1088-95.
39. Press OW, Unger JM, Brazier RM, et al. A phase 2 trial of CHOP chemotherapy followed by tositumomab/iodine I 131 for previously untreated follicular non Hodgkin's lymphoma: SWOG protocol S9911. *Blood.* 2003;102:1606-12.
40. Lopez-Guillermo A, Cabanillas F, McLaughlin P, Smith T, Hagemeyer F, Rodríguez MA, et al. The clinical significance of molecular response in indolent follicular lymphomas. *Blood.* 1998;91:2955-60.
41. Sarris AH, Jiang Y, Tsimberidou AM, et al. Quantitative real-time polymerase chain reaction for monitoring minimal residual disease in patients with advanced indolent lymphomas treated with rituximab, fludarabine, mitoxantrone, and dexamethasone. *Semin Oncol.* 2002;29:48-55.
42. Fernández-Ruiz E, Cabrerizo M, Ortega M, et al. High molecular response and clinical correlation in patients with follicular lymphoma treated with cyclophosphamide-vincristine-prednisone plus interferon alpha 2b. *Clin Cancer Res.* 2003;9:2437-503.

TRATAMIENTO AGRESIVO

D. CABALLERO

Servicio de Hematología. Hospital Universitario de Salamanca.

Introducción

El linfoma folicular representa el segundo linfoma en frecuencia después del linfoma difuso de célula grande (LBDCG). La mayoría de los pacientes son mayores, con una edad media por encima de los 60 años, siendo la supervivencia media de 8-10 años. Como reflejo de la gran heterogeneidad biológica, el comportamiento clínico varía de unos pacientes a otros; así el curso clínico va desde pacientes que hacen remisiones completas espontáneas a aquellos que tienen un curso agresivo en poco tiempo. El mejor tratamiento no está claramente establecido oscilando, entre no hacer nada (esperar y ver hasta progresión) hasta ofrecer al paciente, como parte de la terapia de primera línea, altas dosis de quimioterapia seguida de infusión de progenitores hematopoyéticos¹.

Después del tratamiento inicial y de la primera recaída, la historia natural es la sucesión de diferentes tratamientos tras los que habrá respuestas que cada vez serán de más corta duración hasta que llegue la muerte debida a progresión. Así pues es considerada como una neoplasia de curso relativamente indolente, pero incurable.

Todavía no está claro si al diagnóstico los pacientes con estadio avanzado deben o no recibir tratamiento; en este sentido, recientemente el grupo inglés ha publicado los resultados de un estudio aleatorizado entre observación y tratamiento con clorambucilo²; con una mediana de seguimiento de 16 años, no existen diferencias en cuanto a supervivencia entre ambos grupos (22 % frente al 21 % a los 15 años). Es importante reseñar que el 40 % de los pacientes mayores de 70 años no ha necesitado tratamiento a los 10 años frente a sólo el 16 % de los pacientes jóvenes (< 60 años); el pronóstico empeora si se produce la progresión en el primer año de quimioterapia y por otra parte, la probabilidad de alcanzar la remisión completa (RC) es mayor en aquellos pacientes que reciben el tratamiento de entrada que en aquellos que lo reciben cuando aparecen los síntomas (63 % frente al 27 %); esto puede ser importante si se plantea un tratamiento de mantenimiento que será más eficaz cuanto mejor sea la calidad de la remisión. De acuerdo con este estudio, la postura en pacientes mayores sería esperar hasta progresión mientras que quizá los pacientes jóvenes sí deban recibir tratamiento al diagnóstico. Respecto a la mejor terapia inicial, la evolución de la terapia desde la monoterapia a regímenes poliquimioterápicos con o sin antraciclina o interferón, y ni siquiera la asociación de la fludarabina, se han seguido de una clara ventaja en la supervivencia. Recientemente, la asociación de los anticuerpos monoclonales (AcMo), sobre todo el rituximab en la fase de inducción y de mantenimiento, se asocia a una mayor tasa de respuestas globales y

completas, a una mejor calidad de las mismas (tanto clínicas como moleculares), por tanto a una prolongación de la duración de las mismas³⁻⁶; con una mayor supervivencia libre de progresión (SLP) y tiempo libre de tratamiento, lo que puede conllevar una mejor calidad de vida además, y lo que es más importante, recientemente se ha comunicado en la Conferencia de Lugano una mejor supervivencia de los pacientes que recibieron R-MCP frente a los que recibieron sólo MCP (mitoxantrona, clorambucilo y prednisona)⁷. Es por tanto evidente que el rituximab es un fármaco muy útil y poco tóxico en pacientes con linfoma no hodgkiniano (LNH) folicular, sin embargo, quedan muchas cuestiones por resolver, entre otras cuál es el mejor esquema quimioterápico con el que debe asociarse y cuál la mejor pauta de mantenimiento.

¿Es curable el linfoma folicular con trasplante?

Trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos (TAPH)

TAPH tras la primera RC

En la **tabla 1**, basada en una revisión reciente⁸ se detallan algunas de las series publicadas de resultados de TAPH en paciente con LF tras recaída. La SLP oscila entre 18 % a los 24 meses en la serie de Cervantes y 72 % a los 74 meses en la serie de Berglund. Freedman et al han comunicado la serie más numerosa de un solo centro con 153 pacientes: con una mediana de seguimiento de 5 años, más de la mitad de los pacientes han recaído por lo que el trasplante autólogo no puede ser considerado una opción curativa para esta enfermedad. Sólo hay un estudio aleatorizado entre quimioterapia y trasplante autólogo en LF tras la primera recaída: el estudio de la EBMT publicado por Schouten⁹. En este estudio sólo 140 de los 250 pacientes planeados fueron aleatorizados a lo largo de 5 años. La SLP y la supervivencia global (SG) a los 2 años fue de 55 y 71 % en los pacientes trasplantados frente al 26 % y 6 % en los que recibieron quimioterapia. Este es el único estudio que muestra una ventaja del trasplante no sólo en SLP sino también en SG en pacientes con LF tras primera RC. Recientemente Rohatiner¹⁰ ha comunicado los resultados de las dos series (Dana Farber y S. Bartolomew) con 122 pacientes en los que el seguimiento mínimo postrasplante es de 12,5 años; a los 15 años un 47 % de los pacientes están libres de recaída. Los autores han comparado al grupo de 90 pacientes de este estudio trasplantados en segunda RC con un grupo similar de su serie histórica y existen diferencias significativas a favor del trasplante no sólo en SLR (49 % frente al 11 % a 15 años), sino también en SG (51 % frente al 30 %). A pesar de que 21 pacientes han desarrollado un síndrome mielodisplásico (SMD) o una leucemia aguda, este estudio, con el seguimiento más largo comunicado hasta la fecha, apuntaría a que el trasplante autólogo puede cambiar la historia natural del paciente con LF.

Tabla 1. Trasplante autólogo en recaída o remisión parcial

Autor	N.º pacientes	Acondicionamiento	Purgin in vitro	Fuente	Mediana seguimiento	SLP	SG	MRT
Colombat	42	Cy/RTCT o BEAM	No (60%)	MO 88%	43	58% a 43 meses	83% a 43 meses	
Freedman	153	Cy/RTCT	Sí	MO	96	42% a 8 años	66% a 8 años	< 1%
Bierman	100	Cy/RTCT o BEAM	No	MO 13% SP 87%	31	44% a 48 meses	65% a 48 meses	8%
Apostolidis	99	Cy/RTCT	Sí	MO	66	63% a 66 meses	69% a 66 meses	4%
Voso	41	Cy/TBI 80% BEAM 20%	Sí/no	MO	44	43% a 44 meses	72% a 44 meses	4%
Bastión	48	Cy/RTCT	No	MO	21	53% a 21 meses	86% a 21 meses	
Weaver	49	Bu/Cy o BEAC	No	MO	42	35% a 42 meses	55% a 42 meses	8%
Berglund	22	BEAC +/-RTCT	No (13)	MO	74	72% a 74 meses	81% a 74 meses	
Brice	83	RTCT 71% BEAM 29%	CD34 22% No (78%)	MO 73% SP 27%	44	42% a 60 meses	58% a 60 meses	
Verdonck	18	Cy/RTCT	No	MO	36	22% a 24 meses	33% a 36 meses	
Cervantes	34	BEAM 9%	Sí	MO 70% Ambos 3%	40	18% a 24 meses	37% a 60 meses	4%
Cao	49	Cy/RTCT/VP 78% Cy/BCNU/VP 22%	Sí	MO 39%	66	44% a 48 meses	60% a 48 meses	
Van Besein	597	RTCT 31%	No	MO 15%	41	31%	55%	4%
Van Besein	131	RTCT 34%	Sí	MO 76%	49	39%	62%	8%
Schouten	65	Cy/TBI	No (50%)	MO	69	52%		
Molina	58	Cy/VP y BCNU o RTCT	No	MO	62	42% a 60 meses	67% a 60 meses	2%
Seyfarth	22	Cy/RTCT 38% BEAM o Bu/Cy 62%	CD34 + (95%)	MO	48	38% a 48 meses	73% a 48 meses	
Stein	36	Cy/VP/RTCT 75% CBV 25%	No	MO 93%			53%	15%

SLP: supervivencia libre de progresión; SG: supervivencia global; MRT: mortalidad relacionada con el trasplante.

TAPH como parte del tratamiento de primera línea

En la **tabla 2** se recogen algunos de los estudios en los que el TAPH se ha utilizado como parte de la terapia de primera línea.

Una vez más es difícil sacar conclusiones de estos estudios que incluyen pacientes con diferentes factores pronósticos en los que obviamente la selección a la hora de indicar el trasplante puede infravalorar la toxicidad del procedimiento; al analizar conjuntamente las **tablas 1 y 3** (trasplante tras recaída y precoz) podemos observar que la SLP está por debajo del 50% en 11/16 series con un seguimiento entre 2 y 8 años en las series en las que el TAPH se ha realizado tras a recaída mientras que en aquellos estudios retrospectivos en que los trasplantes forman parte de la de primera línea de tratamiento, en todas menos en la serie de Bociek, la SLP es superior al 50% con seguimientos similares; esto podría hacernos concluir que el trasplante en primera línea es claramente superior, sin embargo al indicar el trasplante en el LNH folicular no podemos olvidar por una parte la toxicidad y por otra

que, exceptuando aquellos pacientes con índice pronóstico internacional para el linfoma folicular (FLIPI) elevado (27% del total), en el resto la supervivencia media va a ser superior a 10 años. Recientemente se han publicado los resultados de tres estudios aleatorizados que analizan la eficacia del TAPH como parte de la terapia de primera línea en LF¹¹⁻¹³.

En el estudio del grupo francés (GELA)¹¹, de momento comunicado sólo en forma de *abstract*, con 56 meses de seguimiento existe ventaja en supervivencia (86% frente al 74% a los 7 años) ($p = 0,05$) pero no en supervivencia libre de enfermedad (SLE) (45% frente al 36%) ($p = 0,28$) en los pacientes sometidos a trasplante ($n = 192$) comparados con aquellos que reciben mantenimiento con interferón (IFN) ($n = 207$). En el estudio del grupo alemán¹², fueron registrados 332 pacientes y tras 4-6 ciclos de una quimioterapia tipo CHOP (aleatorización tras el segundo); los pacientes al menos en RP ($n = 307$) recibían 2 ciclos MCP seguido de IFN de mantenimiento o bien un ciclo de Dexametasona seguido de trasplante autólogo con RTCT + ciclofosfamida; con una mediana de seguimiento de

Tabla 2. Trasplante alogénico con acondicionamiento mieloablativo en el linfoma folicular

Autor	N.º pacientes	Acondicionamiento	Fuente	Mediana seguimiento	SLP	SG	MRT	Recaída
Van Besien	113	RTCT 84 %	MO	25 meses	49 % a 36 meses	49 % a 36 meses	40 % a 36 meses	16 %
Peniket	231	Varios		60 meses	43 % a 48 meses	51 % a 60 meses	38 % a 48 meses	25 %
Van Besein	176	RTCT 68 %	MO (77 %)	36 meses	45 % a 60 meses	51 % a 60 meses	24 % a 12 meses	
Mandigers	15	Cy/RTCT	MO (93 %)	60 meses		15 %	53 %	33 %
Stein	15	Cy/RTCT 93 %	MO (93 %)	72 meses	55 % a 72 meses	64 % a 72 meses		
Verdonck	15	Cy/RTCT		25 meses	70 %	70 %	27 %	0
Toze	16		MO (100 %)	29 meses	56 %		25 %	0
Forrest	24	Bu/Cy + MEL 92 %	MO (16)	28	78 % a 28 meses	78 % a 28 meses	21 %	0

SLP: supervivencia libre de progresión; SG: supervivencia global; MRT: mortalidad relacionada con el trasplante.

4,2 años la SLP es significativamente mejor para los pacientes trasplantados (60,7 % frente al 32,7 %); mientras que en la rama del IFN 76 pacientes (60 %) han recaído, sólo 31 (27 %) lo han hecho en la rama de trasplante. El estudio más recientemente publicado es el del grupo francés GOELAMS¹³: 172 pacientes con estadio avanzado fueron aleatorizados a recibir trasplante frente a quimioterapia seguida de IFN; la SG es similar en ambos grupos (87 % en la rama de QT frente al 77 % en el grupo de trasplante); debido a la elevada incidencia de SMD y Leucemias agudas en el grupo del trasplante sólo hay ventaja en la SLE en el grupo de pacientes con FLIPI elevado al diagnóstico.

Factores pronósticos que influyen en el TAPH en el LNH folicular

Varios factores influyen en el pronóstico del linfoma folicular en recaída: la edad, los síntomas B, la presencia de masa bulky, el FLIPI, el número de líneas de quimioterapia previas, la sensibilidad a la terapia de rescate y la duración de la respuesta^{14,15}. Algunas de estas variables también influyen en los resultados postrasplante: edad (mayor o menor) de 50 años, síntomas B al diagnóstico y al trasplante, LDH alta, número de lí-

neas, situación al trasplante y transformación histológica. En cuanto al valor de los índices pronósticos al dx como el IPI o el FLIPI en dos estudios aleatorizados entre trasplante y quimioterapia como tratamiento de primera línea dichos factores al diagnóstico pierden su valor cuando los pacientes son sometidos a trasplante^{12,13}. La presencia de enfermedad residual determinada por técnicas moleculares (presencia de reordenamiento de bcl2) en el producto infundido o en la médula ósea (MO) pre o postrasplante influye significativamente en la SLP y en la tasa de recaída y así, según el estudio de Freedman¹⁶ sólo 6/48 pacientes en los que la MO al trasplante (tras el *purging*) era negativa recayeron frente a 49/65 en los que la MO era bcl2+, siendo la SLP a los 8 años de 83 % frente al 19 %. En este mismo estudio se resalta la asociación entre ausencia de enfermedad mínima residual (EMR) postrasplante con el mantenimiento de la remisión (sólo 5 recaídas entre los 47 pacientes que siguen siendo bcl-2 – postrasplante frente a 36/39 que mantienen EMR+). Corradini¹⁷ ha corroborado la importancia de la erradicación de la EMR en un grupo de 40 pacientes con LNH folicular que recibieron trasplante autólogo, la mayoría de ellos como parte de terapia de primera línea. En este estudio la obtención de RC postrasplante

Tabla 3. Trasplante autólogo en primera remisión completa

Autor	N.º pacientes	Acondicionamiento	Purgado	Fuente	Mediana seguimiento	SLP	SG	MRT
Freedman	77	Cy/RTCT	Sí	MO	45 meses	63 % a 3 años	89 % a 3 años	3 %
Horning	37	Cy/RTCT/VP	Sí	MO	78 meses	60 % a 10 años	86 % a 10 años	5 %
Corradini	40	Mitoxantrone/Melfalan	No	SP	90 meses	57 % a 12 años	60 % a 12 años	1 %
Voso	70	Cy/RTCT	No (90 %)	SP	44 meses	78 % a 44 meses	86 % a 44 meses	5 %
Colombat	27	Cy/RTCT	Sí	SP	72 meses	55 % a 72 meses	64 % a 72 meses	
Seyfarth	33	Cy/RTCT 79 % BEAM 21 %	No	SP	48 meses	76 % a 48 meses	92 % a 48 meses	
Bociek	43	No	No	SP	36 meses	36 % a 60 meses	63 % a 60 meses	
González-Barca	15	Cy/RTCT	Sí	MO 9	56 meses	83 % a 56 meses		13 %
Linassier	42	RTCT 48 %	No (64 %)	MO 88 %	43 meses	66 % a 43 meses	83 % a 43 meses	

SLP: supervivencia libre de progresión; SG: supervivencia global; MRT: mortalidad relacionada con el trasplante.

y sobre todo la obtención de remisión molecular predicen una mejor SLP.

¿Cuál es la fuente mejor de progenitores?

Varios estudios aleatorizados han demostrado que la infusión de progenitores de sangre periférica (PSP) se asocia a una recuperación hematológica más rápida, menos complicaciones infecciosas y una más rápida regeneración inmune con una menor hospitalización lo que conlleva un menor coste. Así pues la SP es la fuente más utilizada. Sin embargo en un 10 % a un 30 % de los pacientes, debido en gran parte a la quimioterapia previa recibida, no se obtendrá un número suficiente de progenitores; en estos casos la MO, menos sensible a la acción de la quimioterapia puede ser una opción. En cuanto al régimen de acondicionamiento, no existen estudios aleatorizados que demuestren si el mejor acondicionamiento es la RTCT + ciclofosfamida o algún régimen de poli-quimioterapia y los resultados derivados de los estudios retrospectivos son confusos.

Papel del purging en el trasplante autólogo

Varios grupos, como se ve en la tabla 1, han utilizado métodos de limpieza de la MO de células tumorales demostrando que el conseguir un injerto “limpio” con ausencia de EMR pretrasplante influye en la tasa de recaída, sin embargo, el único estudio aleatorizado⁹ que ha analizado este aspecto, no fue capaz de demostrarlo. Por otra parte, el purgar la MO no es sinónimo de ausencia de recaída como puede deducirse del análisis caso-control realizado por Bierman¹⁸ en el que se comunica que los pacientes que reciben un trasplante con MO no purgada recaen más que aquellos en los que se purga la médula y éstos menos que los que reciben células singénicas. De estos hallazgos se deduce que es fundamental que el paciente vaya a trasplante sin EMR detectable.

Papel de los AcMo en el trasplante autólogo

Los quimioterápicos empleados hasta ahora en la terapia del LF eran muy poco eficaces en eliminar

la EMR medular; en la actualidad, la asociación de AcMo a dichos regímenes consigue un mayor número de RC clínicas y moleculares³⁻⁶. Recientemente Hiddemann¹⁹ ha comunicado los resultados de un estudio en el que 428 pacientes se aleatorizan a recibir CHOP+rituximab con una segunda aleatorización entre IFN y TAPH; los pacientes que reciben IFN de mantenimiento tienen una SLP mejor si han recibido R-CHOP en la inducción mientras que esto no se observa en los pacientes que reciben TAPH. La pregunta que queda sin contestar con este estudio es si el TAPH aporta algo a los pacientes que reciben R-CHOP, más aun cuando este AC puede administrarse de mantenimiento, contribuyendo como se ha dicho a prolongar la RC.

Otra posibilidad es administrar el AcMo como consolidación postrasplante; los estudios preliminares muestran que esta opción no es tóxica y que puede contribuir a aumentar el porcentaje de pacientes en los que se elimina la EMR: así en un estudio publicado por Brugger²⁰ el porcentaje de casos PCR negativos ascendió de 53 % inmediatamente postrasplante al 100 % a los 6 meses.

Por otra parte, los AcMo pueden emplearse en forma de radioconjugados seguidos de la infusión de progenitores hematopoyéticos; los estudios preliminares sugieren que esta estrategia puede disminuir el riesgo de recaídas²¹.

Trasplante alogénico

Existen evidencias clínicas que apoyan la existencia de un efecto injerto contra tumor en linfomas. Los análisis de estudios retrospectivos muestran una baja probabilidad de recaída pero la elevada mortalidad relacionada con el trasplante (MRT) (20-40 %, tabla 3)¹, impide que se traduzca en una clara mejoría en SLP o SG. En los últimos años, en un intento de disminuir la toxicidad preservando el efecto alogénico varios grupos han iniciado programas de trasplante con acondicionamiento de intensidad reducida o no mieloablativos. En la **tabla 4** se reseñan los resultados de algunas de las series publicadas^{1,22}. Hasta el momento no es posible obtener

Tabla 4. Trasplante alogénico con acondicionamiento no mieloablativo en el linfoma folicular

Autor	N.º pacientes	Acondicionamiento	Fuente	Mediana seguimiento	SLP	SG	MRT
Seattle	9	Flud/RTCT 200	SP	> 12	7	8	0
Khoury	20	Flud/Cy	SP	21	80%	80%	20%
Faulkner	28	BEAM campath	SP	16	69%	74%	16%
Robinson	28	Flud/alkilante (92 %) BEAM Campath (8 %)	SP		29%	39%	39%
Morris ²²	29	Fluda/Melf/Campath	SP/MO	36	55%	73%	11%
Caballero ²³	35	Fluda/Melfalán	SP	> 30	58%	60%	34%

SLP: supervivencia libre de progresión; SG: supervivencia global; MRT: mortalidad relacionada con el trasplante.

conclusiones pero sí podemos decir que aunque la MRT se ha reducido, la toxicidad no es desdeñable.

El grupo español GELTAMO ha analizado los resultados en 35 pacientes con LF incluidos en 2 estudios prospectivos. En este estudio la mortalidad global no es desdeñable (34 %), aunque en este estudio si se considera a los pacientes a los que se les ofrece un trasplante alogénico convencional (< 56 años), a pesar de que hayan recibido un trasplante autólogo previo, la SG y SLE de este estudio son del 87 % con una MRT del 13 %; es importante resaltar que ningún paciente ha recaído²³.

En resumen podemos decir que el linfoma folicular ha sido considerado hasta ahora una enfermedad incurable, sin embargo la llegada de los anticuerpos monoclonales asociada a no a radisótopos combinados no sólo con quimioterapia a dosis estándar sino a altas dosis así como los trasplantes alogénicos no mieloablativos quizá cambien el futuro de esta enfermedad.

Bibliografía

- Winter JN, Gayscone RD, Van Besien K. Low Grade lymphoma. ASH ed 2004. Hematology (Am Soc Hematol Educ Program). 2004;203-20. Review.
- Ardesna KM, Smith P, Norton A, Hancock BW, Hoskin PJ, MacLennan KA, et al. British National Lymphoma Investigation. Long-term effect of a watch and wait policy versus immediate systemic treatment for asymptomatic advanced-stage non-Hodgkin lymphoma: a randomized controlled trial. *Lancet*. 2003;362:516-22.
- Marcus R, Imrie K, Belch A, Cunningham D, Flores E, Catalano J, et al. CVP chemotherapy plus rituximab compared with CVP as first-line treatment for advanced follicular lymphoma. *Blood*. 2005;105(4):1417-23. Epub 2004 Oct 19.
- Ghielmini M, Schmitz SF, Cogliatti SB, Pichert G, Hummerjohann J, Waltzer U, et al. Prolonged treatment with rituximab in patients with follicular lymphoma significantly increases event-free survival and response duration compared with the standard weekly x 4 schedule. *Blood*. 2004;103:4416-23. Epub 2004 Feb 19.
- Hainsworth JD, Litchy S, Shaffer D, Lackey VL, Grimaldi M, Greco FA. Maximizing therapeutic benefit of rituximab: maintenance therapy versus re-treatment at progression in patients with indolent non-Hodgkin's lymphoma-a-randomized phase II trial of the Minnie Pearl Cancer Research Network. *J Clin Oncol*. 2005;23:1056-8.
- Forstpointner R, Dreyling M, Repp R, Hermann S, Hänel A, Metzner B, et al. the addition of rituximab to a combination of fludarabine, cyclophosphamide,mitoxantrone (FCM) significantly increases the response rate and prolongs survival as compared with FCM alone in patients with relapsed and refractory follicular and mantle cell lymphomas: results of a prospective randomized study of the German Low-Grade Lymphoma Study Group. *Blood*. 2004;104:3064-71.
- Herold M, Pasold R, Srock S, et al. Rituximab plus mitoxantrone, chlorambucil, prednisolon (R-MCP) is superior to MCP alone in advanced indolent and follicular lymphoma. Results of a phase III study (OSHO 39). *Ann Oncol*. 2005;16 Suppl 5(abtr 60).
- Tse WM, Lazarus HM, Van Besien K. Stem cell transplantation in follicular lymphoma: progress at last? *Bone Marrow Transplant*. 2004;34:929-38.
- Schouten HC, Qian W, Kvaloy S, Porcellini A, Hagberg H, Johnsen HE, et al. High-dose therapy improves progression-free survival and survival in relapsed follicular non-Hodgkin's lymphoma: results from the randomized European CUP trial. *J Clin Oncol*. 2003;21:3918-27.
- Rohatiner A, Davies A, Apostolidis J, Neuberger D, Mathews J, Nadler L, et al. High dose therapy (HDT) with autologous haematopoietic progenitor cell support as consolidation of remission in patients with follicular lymphoma (FL): long follow up of St Bartholomew's hospital (SBH) and Dana-Farber cancer Institute (DFCI). *Ann Oncol* 2005;16:(abtr 62).
- Sebban C, Belanger C, Brousse N, et al. Comparison of CHVP alpha interferon with CHOP followed by autologous stem cell transplantation with a TBI conditioning regimen in untreated patients with high tumor burden follicular lymphoma: results of the randomized GELF94 trial (GELA Study Group) [abstract]. *Blood*. 2003;102:104a.
- Lenz G, Dreyling M, Schiegnitz E, Forstpointner R, Wandt H, Freund M, et al. Myeloablative radiochemotherapy followed by autologous stem cell transplantation in first remission prolongs progression-free survival in follicular lymphoma: results of a prospective, randomized trial of the German Low-Grade Lymphoma Study Group. *Blood*. 2004;104:2667-74.
- Deconinck E, Foussard C, Milpied N, Bertrand P, Michenet P, Cornillet-LeFebvre P, et al. High-dose therapy followed by autologous purged stem-cell transplantation and doxorubicin-based chemotherapy in patients with advanced follicular lymphoma: a randomized multicenter study by GOELAMS. *Blood*. 2005;105:3817-23.
- Hunault-Berger M, Ifrah N, and Solal-Celigny P, for the Groupe Ouest-Est des Leucémies Aigües et des Maladies du Sang (GOELAMS). Intensive therapies in follicular non-Hodgkin lymphomas. *Blood*. 2002;100:1141-52.
- Montoto S, López-Guillermo A, Altes A, Perea G, Ferrer A, Camos M, et al. Predictive value of Follicular Lymphoma International Prognostic Index (FLIPI) in patients with follicular lymphoma at first progression. *Ann Oncol*. 2004;15:1484-9.
- Freedman AS, Neuberger D, Mauch P, Soiffer J, Anderson KC, Fisher DC, et al. Long-term follow-up of autologous bone marrow transplantation in patients with relapsed follicular lymphoma. *Blood*. 1999;94:3325-33.
- Corradini P, Ladetto M, Zallio M, Rizzo E, Sametti S, et al. Long-term follow-up of indolent lymphoma patients treated with high-dose sequential chemotherapy and autografting: Evidence that durable molecular and clinical remission frequently can be attained only in follicular subtypes. *J Clin Oncol*. 2004;22:1460-8.
- Bierman PJ, Sweetenham JW, Loberiza FR Jr, Taghipour G, Lazarus HM, Rizzo JD, et al. Syngeneic hematopoietic stemcell transplantation for non-Hodgkin's lymphoma: A comparison with allogeneic and autologous transplantation — The Lymphoma Working Committee of the International Bone Marrow Transplant Registry and the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *J Clin Oncol*. 2003;21:3744-53.
- Hiddemann W, Dreyling M, Forstpointner R, Kneba M, Schmitz N, Schmits R, et al. Combined immunotherapy (R-CHOP) has a long lasting impact on subsequent consolidation in remission in follicular lymphoma but not in mantle cell lymphoma. *Ann Oncol*. 2005;16 (abtr 253).
- Brugger W, Hirsch J, Grunebach F, Repp R, Brossart P, Vogel W, et al. Rituximab consolidation after high-dose chemotherapy and autologous blood stem cell transplantation in follicular and mantle cell lymphoma: a prospective, multicenter phase II study. *Annals of Oncology*. 2004;15:1691-8.
- Gopal AK, Gooley TA, Maloney DG, Petersdorf SH, Eary JF, Rajendran JG, et al. High-dose radioimmunotherapy versus conventional high-dose therapy and autologous hematopoietic stem cell transplantation for relapsed follicular non-Hodgkin lymphoma: a multivariable cohort analysis. *Blood*. 2003;102:2351-7.
- Morris E, Mckinnon S. Outcome following alemtuzumab (CAMPATH-1H)-containing reduced intensity allogeneic transplant regimen for relapsed and refractory non-Hodgkin's lymphoma (NHL). *Transfusion and Apheresis Science* 32 (2005) 73-83.
- Caballero MD, Martino R, Mateos MV, Briones J, De la Serna J, Tomas JF. Non myeloablative transplant in patients with indolent non-Hodgkin's lymphoma (NHL): Results of two prospective multicenter trials. *Blood*. 2004;104:(abtr 2318).

¿Hay un papel para el TMO alogénico en la LAL no Ph+ en primera RC?

COORDINADOR: L. MALERO. *Madrid*

TRASPLANTE DE PRECURSORES HEMATOPOYÉTICOS

R. DE LA CÁMARA

Servicio de Hematología. Hospital de La Princesa. Madrid.

Principios generales

La leucemia linfoblástica aguda (LLA) supone el 20 % de las leucemias agudas del adulto. Actualmente, con la quimioterapia moderna se obtiene, en pacientes de menos de 55-60 años, una tasas de remisiones completas del 80-90 %. La mayoría de los pacientes que han obtenido la remisión recidivan posteriormente resultando en una supervivencia a 5 años de tan sólo el 30-40 %¹. Los protocolos modernos han aumentado el porcentaje de remisiones completas pero han tenido un impacto más limitado en el aumento de la supervivencia a medio-largo plazo. El empleo de altas dosis de Ara-C y/o metotrexato ha mejorado el pronóstico de determinados subtipos de LLA (LLA-T, LLA-B madura, LLA pro-B), obteniendo más de 50 %

de supervivencia a largo plazo, pero no en otros tipos, particularmente en el grupo mayoritario de LLA de precursor B. Por tanto, la principal causa de fracaso con el tratamiento poliquimioterápico es la recidiva leucémica. Determinados factores se asocia con una elevada incidencia de recidiva y por tanto una baja probabilidad de remisión completa continuada a los 5 años (18-28 %) (tabla 1). En los pacientes que tienen uno o más de estos factores su LLA se clasifica como de alto riesgo. Entre ellos están la edad (> 35 años), la cifra de leucocitos al diagnóstico (> 30.000 leucocitos/ μ l), la presencia de alteraciones cromosómicas de mal pronóstico como cromosoma Philadelphia (Ph) entre otras, o la obtención de la remisión completa tras más de 4 semanas de tratamiento. Los pacientes que no tienen ninguno de estos factores adversos tienen una supervivencia libre de enfermedad a 5 años cercana al 60 %. Más del 50 % de los pacientes con LLA del adulto tienen más de 40 años. El 30 % de las LLA del adulto tienen más de 60 años. En estos pacientes los resultados son claramente peores que en pacientes más jóvenes, con unas supervivencias a 3 años inferiores al 20 %. Varias son las causas que pueden explicar este peor pronóstico de los pacientes de edad avanzada: reducida tolerancia a los regímenes agresivos; un estado clínico global peor debido a condiciones médicas asociadas; suelen tener una enfermedad biológicamente más desfavorable basándose en datos citogenéticos e inmunofenotípicos, en particular la positividad del BCR-ABL es del 30-45 % en mayores de 60 años.

El TPH alogénico es el tratamiento con mayor actividad antileucémica de que se dispone, superior al tratamiento poliquimioterápico y al trasplante autólogo, presentado el menor número de recidivas de los tratamientos disponibles. Esto ha quedado confirmado en numerosos estudios. La mayor mortalidad tóxica (MRT) del trasplante disminuye la supervivencia global y da lugar a la controversia actual de su papel en pacientes adultos en primera remisión completa (RC). Dado que tanto los resultados de la quimioterapia como del trasplante de precursores hematopoyéticos (TPH) evolucionan con el tiempo, el papel del trasplante en el manejo de los pacientes en primera RC es cambiante. Actualmente, el TPH alogénico es el tratamiento de elección en la LLA Ph+, en otras alteraciones de mal pronóstico como la t(4;11), en los pacientes en segunda o posterior RC y en los pacientes

Tabla 1. Factores pronósticos en la LLA del adulto

Datos disponibles al diagnóstico

- Citogenética mal pronóstico
 - (9;22)
 - t(4;11)
 - Otros: t(1;19), +8, -7
- Edad (variable continua): distintos puntos de corte (> 35, > 50 años)
- Leucocitos al diagnóstico: > 30.000/mm³ (en leucemias de fenotipo no-T)

Respuesta al tratamiento

- La lenta respuesta al tratamiento de inducción. Se han descrito varios parámetros de evaluación de esta lenta respuesta.
 - > 4 semanas de tratamiento de inducción para conseguir la RC es un factor adverso constatado repetidamente.
- El nivel de la enfermedad mínima residual durante la inducción y la consolidación en pacientes en remisión citológica también es un factor pronóstico fundamental¹
 - Detectado mediante técnicas de PCR, o inmunofenotipaje (> 0,05 % en el día + 35 por inmunofenotipo)²⁰

LLA: leucemia linfoblástica aguda; RC: remisión completa; PCR: reacción en cadena de la polimerasa.

con fracaso de inducción. En todos estos casos la quimioterapia ofrece unas muy limitadas posibilidades de cura. Estas indicaciones son de aplicación tanto a los niños como los adultos, salvo los casos infantiles en segunda RC con recaída tardía donde la quimioterapia puede lograr unos resultados equiparables al trasplante.

La eliminación de la LLA Ph+ dentro de la discusión de este debate elimina la principal indicación de TPH alogénico en primera RC en la LLA del adulto. La incidencia de la LLA Ph+ en adultos con edades entre 16-60 años ronda el 20-25 % y en mayores de 60 años llega al 30-45 %. En la LLA Ph+ el TPH alogénico es el tratamiento de elección como se dijo anteriormente. Por tanto, el TPH alogénico es la mejor opción de tratamiento para un importante porcentaje de pacientes si consideramos esta anomalía genética. Pero, para el resto de pacientes ¿supone el TPH alogénico una ventaja sobre el tratamiento quimioterápico? En la población de LLA del adulto Ph- existe controversia sobre cuál es el mejor tratamiento. ¿Es mejor hacer TPH alogénico en primera RC en todos aquellos que tengan un donante idóneo, es mejor trasplantar sólo a pacientes seleccionados de alto riesgo o es mejor esperar a que el paciente recidive y trasplantarlo en segunda RC? Se razonará en base a la experiencia publicada, que efectivamente el TPH alogénico sí tiene indicación en los pacientes en primera RC. La discusión se referirá a la LLA del adulto y el tipo de TPH alogénico se refiere al de donante familiar HLA idéntico mientras no se indique otra cosa.

En la LLA el TPH, más que en otras patologías, es una modalidad de tratamiento en disputa con la quimioterapia. Esto se debe fundamentalmente a los buenos resultados de la poliquimioterapia en los niños, que relega el TPH para casos seleccionados de muy mal pronóstico. En la LLA infantil donde la quimioterapia moderna obtiene unas curas del 70-80 %, está claro que el trasplante no tiene lugar en la inmensa mayoría de los niños, indicándose solamente en casos muy seleccionados de elevadísimo riesgo de recidiva. En los adultos los resultados de la poliquimioterapia no son tan buenos por lo que el empleo del TPH es más frecuente. No obstante, la LLA del adulto es una patología menos frecuente que la LLA infantil por lo que el número de casos finalmente trasplantados es escaso. Esto hace que pocos centros, si es que alguno, tengan un número suficiente de pacientes para analizar grupos pronósticos de pacientes. Por ello hay que recurrir a los estudios multicéntricos para valorar el papel del TPH en esta patología. Aún así el número de pacientes adultos con LLA que reciben un TPH alogénico en primera RC es considerable. En el registro del EBMT figuran 1.402 TPH alogénicos en LLA en primera RC realizados desde 1990 al 2000².

Esta discusión sobre el tratamiento más adecuado para pacientes con LLA en primera remisión no es específica de esta enfermedad sino que aplica a otras patologías de relativo buen pronóstico. Una discusión similar se plantea en la leucemia mieloblástica aguda en primera RC y en la leucemia mieloide crónica (LMC), en fase crónica por citar las indicaciones más signifi-

Tabla 2. Ventajas e inconvenientes del TPH y quimioterapia en el tratamiento de la LLA del adulto

	Quimioterapia	TPH alogénico
Disponibilidad	Para todos	Para un porcentaje de pacientes (30-50 %)
Mortalidad tóxica	Baja (3-6 %)	Alta (20-35 %) y la mayor parte es precoz
Actividad antileucémica	Baja (recidivas 50-70 %)	Alta (recidivas 10-40 %)
Período de recidivas	Largo (5-6 años)	Medio (2 años)
Duración del tratamiento	Largo (2 años)	Corto (6 meses)
Efectos secundarios tardíos	Sí	Sí
Supervivencia	35 % (20-50 %)	50 % (30-60 %)
Porcentaje de curación de pacientes de elevado riesgo de recidiva	Bajo (< 10 %)	Medio (30 %)

TPH: trasplante de precursores hematopoyéticos; LLA: leucemia linfoblástica aguda.

cativas del TPH alogénico. En estas enfermedades avances concretos han dado un vuelco a las indicaciones de TPH. Baste recordar la revolución que ha supuesto el tratamiento de la leucemia promielocítica aguda con protocolos específicamente diseñados que incluyen ATRA. Los magníficos resultados obtenidos han hecho desaparecer en la práctica la indicación de TPH alogénico en primera remisión para la leucemia promielocítica.

Tanto el tratamiento quimioterápico como el TPH alogénico tienen sus ventajas e inconvenientes (tabla 2). El tratamiento con poliquimioterapia requiere de 2-3 años de tratamiento, mientras que con la aplicación de TPH se consigue acortar considerablemente su duración, a unos 6 meses en total. Esta es una ventaja, que puede favorecer el trasplante incluso cuando los resultados de supervivencia no sean significativamente diferentes. Por otra parte los efectos secundarios a largo plazo de determinados componentes del acondicionamiento (p. ej., la irradiación corporal total) pueden superar a los producidos por el tratamiento poliquimioterápico. La mortalidad de los pacientes con leucemia la podemos clasificar en 2 tipos: mortalidad relacionada con la leucemia (MRL) (por recidiva/refractariedad) y mortalidad relacionada con el tratamiento (MRT). La quimioterapia y el TPH difieren notablemente en MRL y MRT (tabla 2). De hecho es esta diferencia la que centra la discusión para la elección de uno u otro procedimiento. La quimioterapia se asocia con una menor mortalidad tóxica (MRT) que el TPH pero con una clara mayor incidencia de recidivas (MRL). La mortalidad del TPH es fundamentalmente precoz (en los primeros 3 meses) derivada de complicaciones tóxicas (no leucémicas). Por ello, la disminución de la MRT es un objetivo básico para mejorar los resultados del trasplante. En cambio en el tratamiento quimioterápico la mortalidad está fundamentalmente relacionada con la leucémica (recidiva), lo cual ocurre en un tiempo variable entre el año y los 6 años del inicio del tratamiento. Una mejora de

los resultados del TPH alogénico en un 10-20 % de- cantaría las dudas actuales sobre el mejor tratamiento posremisión en primera RC en favor del trasplante. La mayor potencia antileucémica del TPH se debe tanto al efecto de las altas dosis de quimiorradioterapia, como fundamentalmente al efecto inmunoterápico del trasplante que en el caso de la LLA está fuertemente ligado a la aparición clínica de enfermedad del injerto contra el huésped (EICH) aguda y crónica. La disminución de la MRL o MRT en uno u otro tipo de tratamiento puede hacer que la balanza de la decisión se incline por un tratamiento en detrimento del otro y esto es un proceso dinámico cambiante con el tiempo. En general tendemos a indicar el TPH en los casos de mal pronóstico y tratar sólo con quimioterapia aquellos que consideramos de buen pronóstico. ¿Y qué es buen pronóstico y qué es mal pronóstico? Ambos son conceptos relativos y cambiantes con el tiempo, que se basan en la supervivencia de los pacientes obtenidas con quimioterapia y con TPH. Lógicamente indicaremos el TPH cuando la supervivencia conseguida con este procedimiento sea significativamente mejor que la obtenida con la quimioterapia. Lo que consideramos "significativamente mejor" es subjetivo y varía de unos equipos a otros. Una diferencia de al menos un 20 % sería aceptada por muchos equipos como justificación para el trasplante. Si consideramos que los resultados del TPH en primera RC son similares a los obtenidos con quimioterapia, en general existe la tendencia a elegir el tratamiento quimioterápico y no el trasplante, por varias razones. Si se emplea sólo quimioterapia se evita la mayor mortalidad inmediata asociada al trasplante. Además un porcentaje de los pacientes que recaen tras la quimioterapia pueden rescatarse con un TPH. Un 20-40 % de los pacientes que reciben un TPH alogénico en segunda RC logran ser largos supervivientes. Esta estrategia de trasplante demorado en caso de progresión conseguiría una supervivencia final, suma de la conseguida por la quimioterapia más los curados por el TPH en segunda RC, que no sería inferior a la realización del trasplante en primera RC. Con los protocolos de poliquimioterapia menos intensivos aplicados hace años (década de 1980), se conseguía una segunda remisión hasta en un 50 % de los casos que recaían. Actualmente, al utilizarse en primera línea protocolos más intensivos la posibilidad de obtener una segunda remisión en caso de recaída es menor. Este factor hay que tenerlo en cuenta si se opta por una estrategia de trasplante demorado, ya que es probable que actualmente un menor número de pacientes consigan una segunda RC en caso de recaída, por lo que el porcentaje de pacientes rescatados con TPH demorado también será menor ahora que hace años.

La respuesta al dilema de quimioterapia frente a TPH en fase precoz de la enfermedad no está resuelta y es cambiante con el paso del tiempo, por varios motivos:

1. Los resultados del TPH alogénico mejoran con el tiempo por la disminución de la MRT, conseguida a su vez mediante la gran mejora en el tratamiento de soporte. Esto disminuye la principal desventaja

del TPH frente a la quimioterapia, que es su mayor MRT.

2. El TPH ha evolucionado en muchos aspectos. Uno de ellos es la aparición de los trasplantes de intensidad reducida, que reducen la morbimortalidad inmediata, uno de los problemas diferenciales del TPH respecto a la quimioterapia. Estos trasplantes han ampliado la edad de los pacientes aceptables para el procedimiento, y permite realizar TPH alogénicos hasta los 60-65 años. De momento la experiencia con este tipo de TPH en la LLA es muy escasa aunque interesante^{3,4}. Este tipo de trasplante podría eliminar el sesgo de edad que los trasplantes mieloablativos convencionales tenían al compararlos con la poliquimioterapia, ya que se limitaban generalmente a adultos jóvenes (< 50 años).
3. La aparición de un tratamiento específico para subtipos específicos de enfermedad puede disminuir drásticamente la indicación del TPH (p. ej., ATRA en leucemia promielocítica; imatinib en LMC). Es de esperar que en un futuro esto también ocurra para tipos de LLA con alteraciones moleculares bien definidos.

Hay otra forma de ver el aparente binomio poliquimioterapia-trasplante. La quimioterapia puede ayudar a mejorar los resultados del TPH de varias formas. Mejorando la "calidad de la remisión" al trasplante. En estudios en LLA fundamentalmente infantil, y en pocos casos en LLA del adulto⁵, el nivel de MRD pretrasplante ha emergido como un factor pronóstico determinante de la incidencia de recidiva y supervivencia final postrasplante^{1,6}. Los pacientes que no presentan MRD pretrasplante tienen una supervivencia con el TPH alogénico óptima, en torno al 70 %. En cambio los que presentan MRD detectable pretrasplante tienen una supervivencia inferior del 30 %. La disminución de la MRD pretrasplante con quimioterapia suplementaria o la inmunomodulación postrasplante con EICH⁵ pueden ser caminos para la mejora de los resultados. Otra posibilidad explorada fundamentalmente en el TPH autólogo es la administración de quimioterapia de mantenimiento o inmunomodulares (interferón, interleucina 2), maniobras que hasta ahora no han dado el resultado positivo que se esperaba⁷.

Aspectos específicos

El TPH alogénico en primera RC obtiene una supervivencia libre de enfermedad a largo plazo del 50 % (30-60 %)⁸. La tasa de recidivas oscila entre el 10-40 %, y el 90 % de éstas ocurre en los primeros 2 años del trasplante. El incremento de edad se ha asociado a peores resultados en el TPH alogénico al igual que en la quimioterapia. La MRT es del 25-35 %. Para valorar estas supervivencias hay que tener en cuenta que en muchos de los estudios de TPH alogénico en primera RC se seleccionaban sólo a pacientes en alto riesgo de recidiva. Al analizar las series de TPH alogénico en LLA en primera RC también hay que tener en cuenta

Tabla 3. Series con aleatorización genética comparativas de quimioterapia y TPH alogénico en LLA del adulto en primera remisión completa (análisis por intención de tratamiento)

Autor Grupo	N.º pacientes		Recidiva			MRT			Supervivencia			
	Qx	TPH	Qx (%)	TPH (%)	p	Qx (%)	TPH (%)	p	Qx (%)	TPH (%)	p	
Thiebaut, 2000 ¹⁴ (estudio LALA 87)	141	116							SG a 10 años:	31	46	0,04
									AR:	11	44	0,009
									SR:	43	49	NS
Thomas, 2004 ¹⁰ (estudio LALA-94)	159 ^b	100	62	36	0,001	18	18		SLE a 5 años:	23	45	0,007
Hunault, 2004 ¹¹ GOELAMS (estudio GOELALL02)	106 ^c	41	56	12	0,0001	18,5	14,6		SG a 6 años:	39	75	0,002
									SLE a 6 años:	33	72	0,0004
MRC UKALL XII ¹³ (todas LAL Ph[-]) ^d	264 ^d	170	61	23	0,001				SLE a 5 años:	34	54	0,04
									AR:	45	66	0,06
									SR:	26	44	NS
Attal, 1995 ⁷ BGMT	77 ^e	43	65	12	0,001	2,6	12		SLE a 3 años:	26	68	0,001
Labar, 2004 ¹² EORTC ALL-3)	116	68	56	38	0,001	6,9	23,5	0,0004	SLE a 6 años:	36,8	38,2	NS
Gupta, 2004 ⁹ Princess Margaret Hospital	39	48	61	40	NS	5	29	0,004	SLE a 3 años:	39	40	NS
		AR:	83	37	0,005				AR SLE:	17	34	NS

^a Comunicación preliminar en abstract¹³.

^b 100 ATPH + 59 Qx.

^c Auto-TPH.

^d ATPH + QX.

^e Auto-TPH.

TPH: trasplante de progenitores hematopoyéticos; LLA: leucemia linfoblástica aguda; Qx: tratamiento poliquimioterápico; MRT: mayor mortalidad tóxica; ATPH: TPH autólogo; SG: supervivencia global; SR: riesgo estándar; SLE: supervivencia libre de enfermedad; AR: alto riesgo; NS: no significativo.

que probablemente todas tienen un mayor o menor sesgo de selección que tienden a favorecer los resultados del trasplante. Sólo se trasplantan en primera RC aquellos que la mantienen lo suficiente para realizar el procedimiento y que se encuentran en un estado general lo suficientemente bueno como para recibir el TPH. En cambio en las series de quimioterapia se incluyen a todos los pacientes recaigan precozmente o no o se deterioren de estado general o no. Seguidamente veremos cómo se han desarrollado estrategias para eliminar, o al menos disminuir, este sesgo de selección entre trasplante y quimioterapia. Otra dificultad al analizar los estudios de LLA del adulto es que no siempre se presenta el análisis separado de los pacientes de alto riesgo Ph+ de los Ph-.

No existen ensayos aleatorizados convencionales que comparen en la LLA del adulto la quimioterapia con TPH alogénico en primera RC. Ante la falta de ensayos aleatorizados convencionales se han diseñado estudios comparativos que intentan una valoración lo más objetiva posible del papel del alotrasplante. La mejor aproximación es la denominada "aleatorización genética". Ésta consiste en asignar al grupo de TPH a todos los pacientes que por azar biológico tienen donante familiar, y a todos los que carecen de donante se les asigna al grupo de quimioterapia (o trasplante autólogo en algunos casos). Los resultados se comparan por intención de tratamiento (TPH frente a quimio-

terapia ± TPH autólogo) independientemente del tratamiento que reciben finalmente. Esto es, los asignados a TPH alogénico se analizan como tales aunque un cierto porcentaje sólo hayan recibido quimioterapia. A la inversa, a los pacientes de quimioterapia se les analiza como tales aunque algunos hayan recibido un TPH alogénico.

Existen al menos 7 estudios que han empleado la metodología de aleatorización genética^{7,9,10-14} (tabla 3). En algunos de estos estudios el TPH alogénico se compara no frente a poliquimioterapia sino frente a TPH autólogo. En ningún estudio prospectivo el trasplante autólogo ha mostrado ser superior a la poliquimioterapia en LLA en primera RC^{10,12,14,15}, por lo que podemos asumir su equivalencia de cara a su comparación con el TPH alogénico. Sin embargo, el período de recidiva sí parece ser distinto entre TPH autólogo y quimioterapia, con una mayor incidencia de recidivas tardías (más allá del tercer año) en los grupos de poliquimioterapia^{10,16}. En 5 de los 7 estudios de aleatorización genética el TPH alogénico obtuvo una supervivencia significativamente superior comparado con la quimioterapia o el trasplante autólogo^{7,10,11,13,14}, mientras que en otros dos no hubo diferencias^{9,12} (tabla 3). Dos estudios analizaron separadamente el grupo de pacientes de alto y de bajo riesgo de recidiva^{13,14}. En el estudio LLA-87, al analizar por subgrupos de riesgo la diferencia a favor del TPH alogénico se man-

Tabla 4. Series comparativas de quimioterapia y TPH alogénico en LLA del adulto en primera RC (sin aleatorización genética)

Autor Grupo	N.º pacientes		Recidiva			MRT			Supervivencia			
	Qx	TPH	Qx (%)	TPH (%)	p	Qx (%)	TPH (%)	p	Qx (%)	TPH (%)	p	
Zhang, 1995 ¹⁷ IBMTR	484	234	66	30	0,0001	5	53	0,0001	SLE a 9 años:	32	34	NS
Oh, 1998 ¹⁹ IBMTR	76	214	< 30 años: 69 > 30 años: 70	22 32	0,0001 0,0001	< 30 años: 3 > 30 años: 13	32 57	0,0001 0,0001	SLE a 5 años:	< 30 años: 30 > 30 años: 26	53 30	0,02 NS

TPH: trasplante de progenitores hematopoyéticos; LLA: leucemia linfoblástica aguda; RC: remisión completa; Qx: tratamiento quimioterápico; SLE: supervivencia libre de enfermedad; NS: no significativo.

tenía estadísticamente significativa sólo en el grupo de alto riesgo. En cambio en estudio del MRC/ECOG (MRC UKALL XII) al separar por grupos se mantenía una tendencia significativa a favor del trasplante alogénico en el grupo de riesgo estándar y no en el de alto riesgo¹³. En todos estos estudios la incidencia de recidiva fue superior en la rama de quimioterapia (con o sin autólogo).

En el estudio unicéntrico canadiense⁹ no se observó en el grupo global de pacientes diferencias significativas en supervivencia entre TPH alogénico en primera RC y quimioterapia. No obstante, en el grupo de alto riesgo la supervivencia del grupo de TPH fue el doble que en el de quimioterapia aunque la diferencia no fue significativa, posiblemente por el escaso número de pacientes. Hubo mayor mortalidad relacionada con el procedimiento en el TPH que en la quimioterapia (29 % frente a 5 %). La recidiva en el grupo de alto riesgo fue significativamente mayor en el grupo de quimioterapia (83 % frente a 37 %; p = 0,005). Los pacientes Ph+ suponían el 53 % de los pacientes de alto riesgo del grupo de TPH y el 17 % del grupo de quimioterapia. En el estudio multicéntrico francés GOELAMS, el alo-TPH precoz en RC1 se asoció a mejor supervivencia y menor incidencia de recidiva que el trasplante autólogo, empleándose en ambos tipos de trasplante el mismo acondicionamiento¹¹. En este estudio no había grupo tratado sólo con quimioterapia. Las diferencias se mantuvieron cuando el análisis en los receptores de auto-TPH se limitaba a los pacientes jóvenes (< 50 años) (tabla 3). En el estudio multicéntrico francés LLAA-87, con uno de los mayores seguimientos publicados hasta la fecha (10 años), el TPH alogénico mostró superioridad frente a tratamiento poli-quimioterápico o con TPH autólogo¹⁴. Al analizar por subgrupos de riesgo la diferencia estadísticamente significativa se mantenía en el grupo de alto riesgo. En el recientemente publicado estudio ALA-94¹⁰, el TPH alogénico se mostró claramente superior a la poli-quimioterapia o trasplante autólogo en pacientes de alto riesgo Ph-. Los resultados del ensayo aleatorizado del MRC/ECOG (MRC UKALL XII) en pacientes adultos con LLA Ph- se ha comunicado de forma preliminar¹³. Este es el estudio prospectivo más amplio realizado diseñado para evaluar cuál es la mejor terapia posremisión en la LLA del adulto. Se han incluido más de 1.500 pacientes, de los que unos

1.000 son LLA Ph-. Se incluyeron todos los pacientes en primera RC, tanto de alto como de bajo riesgo. Los resultados son claramente favorables al trasplante. El TPH alogénico obtuvo los mejores resultados comparado con la poli-quimioterapia o trasplante autólogo, con una clara menor incidencia de recidivas y mejor supervivencia (tanto global como libre de enfermedad). De forma un tanto llamativa, el efecto beneficioso del TPH alogénico fue más marcado en el grupo de pacientes de riesgo estándar. En el estudio de la EORTC¹² no se observó diferencias de supervivencia entre alotrasplante y quimioterapia o trasplante autólogo, aunque el número de pacientes fue pequeño, insuficiente para analizar subgrupos de riesgo. Cabe destacar que el porcentaje de pacientes con donante que finalmente se trasplantaron fue bajo (68 %) e inferior al observado en los otros estudios (80-96 %), lo que en parte podría explicar la similitud de resultados de trasplante y quimioterapia.

Hay al menos 3 estudios sin aleatorización genética del IBMTR (tabla 4) que han dado resultados menos favorables al trasplante que los estudios de aleatorización genética previamente comentados. En realidad son 2 estudios en vez de tres, ya que el estudio de Zhang¹⁷ es una actualización del estudio publicado anteriormente por Horowitz¹⁸. Los estudios sin aleatorización genética son considerablemente más antiguos que la mayoría de los estudios de aleatorización genética. Los dos primeros recogen pacientes tratados entre 1980-1987 y el tercero entre 1988-1990. Dado que los resultados del TPH han mejorado claramente con el tiempo al reducirse la MRT, es discutible que estos resultados sean de aplicación hoy en día. Por citar un ejemplo, ninguna de estas 3 series recoge los avances producidos en la década de 1990 en la prevención de la enfermedad por citomegalovirus, la principal causa de MRT hasta entonces. Si bien en todos estos 3 estudios la incidencia de recidivas fue menor y la MRT mayor con el TPH, en los 2 estudios iniciales^{17,18} no hubo diferencias en supervivencia entre TPH alogénico en primera RC y quimioterapia (tabla 4). En el estudio más reciente del IBMTR¹⁹ sí se detectó una ventaja en supervivencia del trasplante en pacientes jóvenes (< 30 años). Este hecho refleja probablemente la disminución de la MRT en los TPH más recientes y el estancamiento de los resultados de la poli-quimioterapia (misma supervivencia libre de

enfermedad en los 2 estudios). En el estudio previo del IBMTR, la MRT en pacientes de menos de 30 años fue del 45 % frente al 32 % en el anterior estudio del mismo grupo. En pocos pacientes se tenían disponible los resultados de citogenética, por lo que es posible que este hecho explicase en parte la ausencia de diferencia de supervivencia entre TPH y quimioterapia en el subgrupo de alto riesgo.

Existen diversas variables que influyen en el resultado del TPH alogénico en la LLA en primera RC muchas de las cuales son comunes a otras enfermedades, algunas de las cuales se indican en la **tabla 5**. La edad del paciente, el tipo de donante, el acondicionamiento empleado, la fuente celular, el desarrollo de EICH entre otras son variables con claro impacto en el resultado final del TPH. En la LLA, al igual que en otras patologías, se han desarrollados índices pronósticos sencillos que pueden ayudar en la toma de decisiones. Uno de ellos es el desarrollado por el EBMT² que mediante la valoración de 3 factores pretrasplante divide a los pacientes adultos con LLA en 3 grupos con supervivencias claramente distintas (**tabla 6**). Los pacientes con 0-1 puntos son muy buenos candidatos a TPH alogénico precoz si disponen de un donante familiar HLA idéntico. El resultado del trasplante no depende sólo de las características del paciente, tipo de procedimiento y donante. También depende de dónde se practica el trasplante, esto es, existe un efecto centro. Existe variables asociadas al centro que tienen impacto en la mortalidad del procedimiento (**tabla 5**).

Resumen

En la población de LLA del adulto Ph negativa existe controversia sobre cuál es el mejor tratamiento posremisión: TPH alogénico o sólo quimioterapia. De los recientes estudios de aleatorización genética se desprende que el TPH alogénico en primera RC es superior a la poliquimioterapia (sola o con TPH autólogo) en pacientes de alto riesgo, por lo que en caso de disponer de donante familiar HLA idéntico lo aconsejable sería practicar el trasplante en un plazo de 3-6 meses desde el diagnóstico. En estos pacientes de alto riesgo, el TPH alogénico en ningún caso ofrecerá una supervivencia inferior al obtenido con quimioterapia. La consideración de qué paciente es de alto riesgo puede variar de un protocolo a otro. Para los pacientes adultos Ph negativos de riesgo estándar, la indicación universal de TPH para los casos con donante familiar HLA idéntico es más controvertido. En ningún estudio el TPH alogénico ha resultado inferior a la quimioterapia (sola o con trasplante autólogo) aunque tampoco en ninguno de los estudios ha mostrado ser estadísticamente superior. En el estudio más amplio realizado sí existía una tendencia ($p = 0,06$) a favor del TPH alogénico en pacientes de bajo riesgo¹³. Por tanto, cabría decir que para el conjunto de pacientes adultos en primera RC el TPH no supone un empeoramiento del pronóstico comparado con la quimio-

Tabla 5. Variables que influyen en el TPH de la LLA del adulto

Variables pre-trasplante

- Edad: más MRT y peor supervivencia al aumentar la edad (> 25/30/35 años)²¹
- Citogenética: efecto variable. En la alteración más frecuente (Ph+) no se encuentra efectos negativos en varios estudios^{9,21} y sí en otros
- La carga de enfermedad mínima residual: a mayor carga peor resultado
- El intervalo desde la remisión al trasplante: intervalos cortos se asocian a peor supervivencia², lo que probablemente refleja un sesgo de selección de casos al llevar antes al TPH a los casos considerados de peor pronóstico²

Variables dependientes del donante

- Tipo: familiar frente a no emparentado. En general tendencia a mejores supervivencias con familiar, aunque no siempre existen diferencias²¹
- Grado de compatibilidad HLA: peores resultados con ≥ 2 diferencias
- Sexo donante: femenino para receptor masculino supone peor supervivencia

Variables del trasplante

- Acondicionamiento: la irradiación corporal total parece mejorar la SLE²².
- Fuente celular: mejor supervivencia con médula ósea en varios estudios^{21,23,24}, asociada a menor MRT. Los estudios aleatorizados de sangre periférica frente a médula ósea han incluido pocos casos de LLA del adulto, por lo que es difícil valorar el impacto de la fuente celular con la información de estos estudios

Variables postrasplante

- EICH-crónica limitada²⁵, EICH-crónica²⁶, o EICH-aguda \leq II²¹ mejora el pronóstico

Variables dependiente del centro de trasplante

- Actividad de trasplante: 5 o menos TPH alogénicos/año se asocia a incremento de mortalidad²⁷
- Experiencia y disponibilidad las 24 h del día de *staff* especializado en el procedimiento²⁸

TPH: trasplante de progenitores hematopoyéticos; LLA: leucemia linfoblástica aguda; MRT: mayor mortalidad tóxica; HLA: antígeno de histocompatibilidad; SLE: supervivencia libre de enfermedad; EICH: enfermedad del injerto contra el huésped.

Tabla 6. Evaluación del riesgo de pacientes con LLA del adulto para TPH alogénico en primera RC⁵

Factores de riesgo

- > 35 años
- > 1 ciclo de inducción para obtener la RC
- Donante femenino para receptor masculino

Grupos pronósticos

Buen pronóstico (ningún factor de riesgo)	56 % (\pm 5 %)
Intermedio (un solo factor de riesgo)	48 % (\pm 4 %)
Mal pronóstico (2 o más factores de riesgo)	29 % (\pm 5 %)

Supervivencia libre de enfermedad a 3 años

TPH: trasplante de progenitores hematopoyéticos; LLA: leucemia linfoblástica aguda; RC: remisión completa.

terapia, y muestra clara ventaja en determinados subgrupos y puede que también en el conjunto de los pacientes. Si el paciente llega a trasplantarse sabemos que, en el peor de los casos, obtendrá una supervivencia similar a la que hubiera obtenido con sólo quimioterapia. Una consideración a tener en cuenta es cuántos de estos pacientes curados con TPH se habrían curado sin necesidad de trasplante, recibiendo por tanto un tratamiento menos tóxico a corto y largo plazo. Para estos casos de riesgo estándar el índice pronóstico desarrollado por el EBMT² puede ayudar a tomar la decisión en uno u otro sentido.

Bibliografía

- Hoelzer D, Gokbuget N, Ottmann O, Pui CH, Relling MV, Appelbaum FR, et al. Acute lymphoblastic leukemia. *Hematology (Am Soc Hematol Educ Program)*. 2002;162-92.
- Gorin NC, Labopin M, Polge E, Cordonnier C, Jouet JP, Michallet M, et al. Risk assessment in adult acute lymphoblastic leukaemia before early haemopoietic stem cell transplantation with a geno-identical donor: an easy clinical prognostic score to identify patients who benefit most from allogeneic haemopoietic stem cell transplantation. *Leukemia*. 2003;17:11596-9.
- Sarkodee-Adoo C, Forman SJ. Hematopoietic cell transplantation in acute leukemia. *Current Opinion in Organ Transplantation*. 2005;10:44-50.
- Kassim AA, Chinratanalab W, Ferrara JL, Mineishi S. Reduced-intensity allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for acute leukemias: 'what is the best recipe?' *Bone Marrow Transplant*. 2005.
- Uzunel M, Mattsson J, Jaksch M, Remberger M, Ringden O. The significance of graft-frente a-host disease and pretransplantation minimal residual disease status to outcome after allogeneic stem cell transplantation in patients with acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. 2001;98:1982-4.
- Krejci O, Van der Velden VH, Bader P, Kreyenberg H, Goulden N, Hancock J, et al. Level of minimal residual disease prior to haematopoietic stem cell transplantation predicts prognosis in paediatric patients with acute lymphoblastic leukaemia: a report of the Pre-BMT MRD Study Group. *Bone Marrow Transplant*. 2003;32:849-51.
- Attal M, Blaise D, Marit G, Payen C, Michallet M, Vernant JP, et al. Consolidation treatment of adult acute lymphoblastic leukemia: a prospective, randomized trial comparing allogeneic frente a autologous bone marrow transplantation and testing the impact of recombinant interleukin-2 after autologous bone marrow transplantation. *BGMT Group. Blood*. 1995;86:1619-28.
- Forman SJ. Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation for acute lymphoblastic leukemia in adults. En: Blume K, Forman S, Appelbaum A, editors. *Thomas' Hematopoietic cell Transplantation*. 3rd ed. London: Blackwell Science; 2004. p. 1055-66.
- Gupta V, Yi QL, Brandwein J, Minden MD, Schuh AC, Wells RA, et al. The role of allogeneic bone marrow transplantation in adult patients below the age of 55 years with acute lymphoblastic leukemia in first complete remission: a donor frente a no donor comparison. *Bone Marrow Transplant*. 2004;33:397-404.
- Thomas X, Boiron JM, Hugué F, Dombret H, Bradstock K, Vey N, et al. Outcome of treatment in adults with acute lymphoblastic leukemia: analysis of the LALA-94 trial. *J Clin Oncol*. 2004;22:4075-86.
- Hunault M, Harousseau JL, Delain M, Truchan-Graczyk M, Cahn JY, Witz F, et al. Better outcome of adult acute lymphoblastic leukemia after early genoidentical allogeneic bone marrow transplantation (BMT) than after late high-dose therapy and autologous BMT: a GOELAMS trial. *Blood*. 2004;104:3028-37.
- Labar B, Suci S, Zittoun R, Muus P, Marie JP, Fillet G, et al. Allogeneic stem cell transplantation in acute lymphoblastic leukemia and non-Hodgkin's lymphoma for patients < or = 50 years old in first complete remission: results of the EORTC ALL-3 trial. *Haematologica*. 2004;89:809-17.
- Rowe JM, Richards SM, Burnett AK, et al. Favorable results of allogeneic bone marrow transplantation (BMT) for adults with Philadelphia (PH) Chromosome-negative acute lymphoblastic leukemia (ALL) in first complete remission (CR): results from the International ALL Trial (MRC UKALL XII/ECOG E2993). *Blood* 2001;98:481 a (abstract 2009).
- Thiebaut A, Vernant JP, Degos L, Hugué FR, Reiffers J, Sebban C, et al. Adult acute lymphocytic leukemia study testing chemotherapy and autologous and allogeneic transplantation. A follow-up report of the French protocol LALA 87. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2000;14:1353-66, x.
- Dhedin XT N, Hugué F, Lhéritier V, Boiron JM, Miclea JM, Vey N, et al. LALA Group, Pitié Salpêtrière Hospital, Paris, France. [815] No Superiority of Autologous Stem Cell Transplantation over Chemotherapy Alone in Adult Ph-Negative ALL in First Complete Remission: A Long Follow-Up Report Combining Results of LALA 85, 87 and 94 Trials. *Blood* 2002.
- Fiere D, Lepage E, Sebban C, Boucheix C, Gisselbrecht C, Vernant JP, et al. Adult acute lymphoblastic leukemia: a multicentric randomized trial testing bone marrow transplantation as postremission therapy. The French Group on Therapy for Adult Acute Lymphoblastic Leukemia. *J Clin Oncol*. 1993; 11:1990-2001.
- Zhang MJ, Hoelzer D, Horowitz MM, Gale RP, Messerer D, Klein JP, et al. Long term follow up of adults with acute lymphoblastic leukemia in first remission treated with chemotherapy or bone marrow transplantation. *Ann Inter Med*. 1995; 123:428-31.
- Horowitz MM, Messerer D, Hoelzer D, Gale RP, Neiss A, Atkinson K, et al. Chemotherapy compared with bone marrow transplantation for adults with acute lymphoblastic leukemia in first remission. *Ann Inter Med*. 1991;115:13-8.
- Oh H, Gale RP, Zhang MJ, Passweg JR, Ino T, Murakami H, et al. Chemotherapy frente a HLA-identical sibling bone marrow transplants for adults with acute lymphoblastic leukemia in first remission. *Bone Marrow Transplant*. 1998;22:253-7.
- Vidriales MB, Pérez JJ, López-Berges MC, Gutiérrez N, Ciudad J, Lucio P, et al. Minimal residual disease in adolescent (older than 14 years) and adult acute lymphoblastic leukemias: early immunophenotypic evaluation has high clinical value. *Blood*. 2003;101:4695-700.
- Kiehl MG, Kraut L, Schwerdtfeger R, Hertenstein B, Remberger M, Kroeger N, et al. Outcome of allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation in adult patients with acute lymphoblastic leukemia: no difference in related compared with unrelated transplant in first complete remission. *J Clin Oncol*. 2004;22:2816-25.
- Davies SM, Ramsay NK, Klein JP, Weisdorf DJ, Bolwell B, Cahn JY, et al. Comparison of preparative regimens in transplants for children with acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol*. 2000;18:340-7.
- Garderet L, Labopin M, Gorin NC, Polge E, Fouillard L, Ehninger GE, et al. Patients with acute lymphoblastic leukaemia allografted with a matched unrelated donor may have a lower survival with a peripheral blood stem cell graft compared to bone marrow. *Bone Marrow Transplant*. 2003;31:23-9.
- Eapen M, Horowitz MM, Klein JP, Champlin RE, Loberiza FR Jr, Ringden O, et al. Higher mortality after allogeneic peripheral-blood transplantation compared with bone marrow in children and adolescents: the Histocompatibility and Alternate Stem Cell Source Working Committee of the International Bone Marrow Transplant Registry. *J Clin Oncol*. 2004;22: 4872-80.
- Hallbook H, Hagglund H, Stockelberg D, Nilsson PG, Karlsson K, Bjorkholm M, et al. Autologous and allogeneic stem cell transplantation in adult ALL: the Swedish Adult ALL Group experience. *Bone Marrow Transplant*. 2005;35:1141-8.
- Nordlander A, Mattsson J, Ringden O, Leblanc K, Gustafsson B, Ljungman P, et al. Graft-frente a-host disease is associated with a lower relapse incidence after hematopoietic stem cell transplantation in patients with acute lymphoblastic leukemia. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2004;10:195-203.
- Horowitz MM, Przepiorka D, Champlin RE, Gale RP, Gratwohl A, Herzig RH, et al. Should HLA-identical sibling bone marrow transplants for leukemia be restricted to large centers? *Blood*. 1992;79:2771-4.
- Loberiza FR Jr, Zhang MJ, Lee SJ, Klein JP, LeMaistre CF, Serna DS, et al. Association of transplant center and physician factors on mortality after hematopoietic stem cell transplantation in the United States. *Blood*. 2005;105:2979-87.

PAPEL DEL TRASPLANTE ALOGÉNICO DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS EN LA LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA FILADELFIA-NEGATIVA EN PRIMERA REMISIÓN COMPLETA

J. ESTEVE REYNER

Servicio de Hematología. Hospital Clínic de Barcelona.

Introducción

La supervivencia a largo plazo en los pacientes con leucemia linfoblástica aguda (LLA) infantil se aproxima, con las actuales estrategias terapéuticas, al 80 %¹. Por el contrario, en la LLA del adulto, a pesar de lograr una tasa de remisión completa (RC) tras la fase de inducción superior al 80 %, la supervivencia libre de enfermedad a largo plazo alcanza sólo el 30-40 % de los enfermos, lo que traduce un riesgo de recidiva superior al 50 %^{2,3}. Los resultados favorables obtenidos en la LLA infantil son consecuencia de diversas mejoras introducidas en el manejo de la enfermedad en las últimas tres décadas, entre las que cabe mencionar la combinación de múltiples agentes activos en la enfermedad en las fases de inducción y consolidación, la profilaxis repetida del sistema nervioso central, el tratamiento de mantenimiento o la adecuada estratificación del tratamiento según factores pronósticos iniciales y evolutivos (fundamentalmente, la dinámica de respuesta). De manera interesante, el trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH) no constituye una estrategia terapéutica en primera fase en la mayoría de casos, y queda limitado a las variedades biológicas con un alto riesgo de recidiva reconocido como son la LLA Ph-positiva y las asociadas a reordenamiento del gen *MLL* (esencialmente, translocación t(4;11) con reordenamiento *AF4/MLL*)^{4,6}. El tratamiento de la LLA del adulto reproduce la mayor parte de estos principios pero el pronóstico a largo plazo, tal y como se ha mencionado, es mucho menos halagüeño, y viene a traducir una mayor riesgo biológico. Así, la frecuencia de la LLA con translocación t(9;22) es ocho veces mayor en el adulto, mientras que alteraciones citogenéticas asociadas con curso favorable como son el cariotipo hiperdiploide o la translocación t(12;21)/*TEL-AML1* son mucho más frecuentes en la edad infantil^{1,2}.

Todo ello ha llevado a la intensificación del tratamiento posremisión en los adultos, mediante esquemas de dosis altas de quimioterapia, TPH autólogo (auto-TPH) o TPH alogénico (alo-TPH). El posible beneficio del auto-TPH se basa en la administración de dosis altas de quimio y radioterapia, contenidas en el tratamiento de acondicionamiento, frente a la estrategia de quimioterapia prolongada característica del trata-

miento de la LLA. El papel del auto-TPH es muy controvertido, sin evidencias que sugieran beneficio alguno frente a la quimioterapia, por lo que la tendencia mayoritaria es a abandonar esta opción en primera RC. El TPH alogénico añadiría, al efecto de las dosis altas de quimio-radioterapia del régimen de acondicionamiento, el efecto inmunológico de los linfocitos T del donante frente a la leucemia residual (efecto del injerto contra la LLA o *graft-versus-leukemia*, GVL) que, a la vista de lo comentado en relación con el auto-TPH, debe constituir el efecto antileucémico predominante en el alo-TPH. Este potencial efecto terapéutico, sin embargo, queda parcialmente neutralizado por la toxicidad del procedimiento, debida a la enfermedad del injerto contra el huésped (EICH) y a las complicaciones, fundamentalmente infecciosas, derivadas de su prevención y tratamiento. Por ello, el procedimiento se asocia a una mortalidad relacionada con el procedimiento (MRT) no inferior al 20 % y, en consecuencia, el beneficio en la reducción del riesgo de recidiva deberá superar esta cifra para traducirse en un beneficio real. Por otra parte, cabe mencionar que el grupo de enfermos candidatos al alo-TPH queda limitado por la disponibilidad de un donante y la edad, generalmente hasta los 45-55 años, debido precisamente a la potencial toxicidad del procedimiento. La concepción de regímenes de acondicionamiento con intensidad reducida con el objeto de disminuir esta toxicidad, especialmente en los pacientes de mayor edad, pero conservando el potencial efecto GVL es una opción atractiva, aunque el impacto real en el tratamiento de la LLA cabe considerarlo todavía como incierto y esta opción de carácter experimental.

Efecto del injerto contra la leucemia en la LLA

La observación de una disminución del riesgo de recidiva en los pacientes que desarrollan alguna forma de EICH constituye una prueba indirecta de la existencia de un efecto GVL en la LLA. En este sentido, se resumen en la **tabla 1** varios estudios que relacionan el desarrollo de EICH con una protección frente a la recidiva⁷⁻¹⁰. Cabe destacar, sin embargo, el número limitado de enfermos por lo general incluidos en estos estudios, las discrepancias en cuanto al tipo de EICH que ejerce un efecto protector (aguda, crónica, cualquiera o ambas) y el efecto más limitado observado en primera remisión completa en algún estudio. El potencial efecto de injerto frente a la LLA existiría también en el contexto de los trasplantes con acondicionamiento de intensidad reducida (alo-TIR), aunque el papel de este procedimiento en la LLA cabe considerarlo todavía como experimental¹⁰.

El alcance del efecto GVL en la LLA, sin embargo, parece limitado. En este sentido, la infusión de linfocitos del donante para el tratamiento de la recaída tras el alo-TPH ha mostrado una escasa actividad en la LLA, a diferencia de otras hemopatías de dinámica proliferativa inferior (leucemia mieloide crónica, leucemia linfática crónica). Por otra parte, la persistencia de en-

Tabla 1. Resumen de algunos estudios que muestran correlación entre la incidencia de enfermedad del injerto contra el huésped y el riesgo de recidiva en la LLA

Fuente bibliográfica	Población	Resultado	Comentarios
Weisdorf et al, 1987	LLA del adulto de alto riesgo en RC-1 (n = 14) o fase avanzada (n = 26)	Reducción del riesgo de recidiva y mejor SLE en los pacientes que desarrollaron EICH aguda	Serie heterogénea, que incluye pacientes con LLA Ph-positiva Serie con un número limitado de enfermos
Passweg et al, 1998	LLA-B (n = 716) y LLA-T (n = 416) en RC-1 (n = 605) o RC-2 (n = 527)	Reducción del riesgo de recidiva en los pacientes con LLA-B y LLA-T que desarrollaron EICH aguda o crónica	Estudio retrospectivo multicéntrico (IBMTR) histórico (1982-92)
Gustafsson Jernberg et al, 2003	LLA infantil (n = 112)	Reducción del riesgo de recidiva en los pacientes con EICH crónica (53 % frente a 30 %) Efecto más pronunciado en fase avanzada	Efecto protector de la EICH marginal en los pacientes en RC-1
Martino et al, 2003	LLA de alto riesgo (n = 27); la mayoría en fase avanzada (n = 23) Acondicionamiento no mieloablativo	Menor riesgo de progresión entre los enfermos que desarrollan EICH (2 años: 35 % frente a 70 %)	Serie con casuística limitada

LLA: leucemia linfoblástica aguda; RC-1: primera remisión completa; RC-2: segunda remisión completa; SLE: supervivencia libre de enfermedad; EICH: enfermedad del injerto contra el huésped; IBMTR: International Bone Marrow Transplantation Registry.

fermedad residual mínima (ERM) antes del trasplante parece identificar aquellos pacientes con una alta probabilidad de recidiva tras el procedimiento, de manera independiente al desarrollo de EICH. Así, un estudio mostró una clara relación entre el riesgo de recidiva postrasplante y el nivel de ERM previo al procedimiento según una estratificación en tres categorías (alto-intermedio-indetectable)¹¹. Asimismo, otro reciente trabajo de un grupo sueco confirmó que la presencia de ERM antes del alo-TPH, de cualquier cuantía, se asociaba a un mayor riesgo de recidiva. Además, estos autores apuntaron un menor riesgo de recaída en aquellos pacientes que, aún con ERM detectable antes del procedimiento, desarrollaban de manera combinada EICH aguda y crónica¹². Una prueba adicional del papel limitado del efecto GVL viene dada por los resultados desfavorables observados en esta enfermedad tras el trasplante a partir de un donante haplo-idéntico (haplo-TPH). Así, en un extenso estudio reciente realizado en el seno del European Group for Blood and Bone Marrow Transplantation (EBMT) acerca de los resultados de los haplo-TPH, la LLA se erigió como factor desfavorable independiente en la supervivencia libre de enfermedad y el riesgo de recidiva (riesgo relativo, 2,4) frente a leucemia mieloide aguda¹³.

Estudios comparativos

Pese al creciente número de alo-TPH realizados en pacientes con LLA, que rebasarían la cifra de 3.000 en pacientes adultos y 2.000 en niños según datos recientes del EBMT, cabe estimar escasos los estudios que han comparado el resultado de esta estrategia frente a la quimioterapia o el auto-TPH. Además, los resultados obtenidos son contradictorios, por lo que el papel del alo-TPH en esta enfermedad está todavía por determinar.

Por una parte, el ámbito de aplicación del alo-TPH en primera RC en la LLA infantil queda limitado a las formas de muy alto riesgo, en general definidas por lesiones moleculares específicas asociadas a un pronóstico tradicionalmente adverso (fundamentalmente, reordenamiento *BCR/ABL* y reordenamiento *MLL*). Se resumen los resultados de algunas de las principales series en la [tabla 2](#)^{4-6,14}. Aunque recientemente se han comunicado resultados favorables tras alo-TPH en pacientes con estas formas de alto riesgo, los estudios comparativos entre alo-TPH y quimioterapia son escasos y corresponden a series históricas, con diseños caso-control, y con resultados contradictorios. El análisis del posible beneficio derivado del alo-TPH es, actualmente, difícil de establecer, ya que choca con algunas dificultades. Así, la definición de muy alto de riesgo en este sector de edad y el tratamientos de primera línea no son uniformes entre los distintos estudios, como tampoco lo es el momento (precoz o diferido) de realización del alo-TPH. El criterio de muy alto riesgo en la LLA infantil probablemente deba restringirse a aquellas formas biológicas bien caracterizadas, como las mencionadas anteriormente y otras que puedan inferirse de los estudios del perfil genómico, a la luz de los resultados obtenidos con los protocolos terapéuticos actuales. En ausencia de evidencias más firmes, sin embargo, la recomendación de reservar el alo-TPH en un subgrupo de enfermos con características biológicas muy adversas es razonable. Por lo que respecta a la LLA del adulto, se han resumido algunos de los estudios comparativos más relevantes en la [tabla 3](#). Una primera aproximación la constituye el análisis caso-control del International Bone Marrow Transplantation Registry (IBMTR), que comparó el resultado del alo-TPH con la quimioterapia intensiva en pacientes con LLA en primera remisión completa^{15,16}. El alo-TPH se asoció a una menor incidencia de recidivas (26 % frente a 59 %), pero la alta toxicidad del procedimiento, con una mortalidad no debida a la LLA del 38 %, se tradujo en la ausencia

Tabla 2. Resumen de los principales estudios que analizan el resultado del trasplante alogénico en primera remisión completa en la LLA infantil de alto riesgo

Fuente bibliográfica	Diseño del estudio	Resultado	Comentarios
Saarinen et al, 1996	Alo-TPH-MO (n = 22) frente a quimioterapia (n = 44)	Beneficio aparente tras alo-TPH: SLE 73 % frente a 50 %	Estudio caso-control Serie histórica (1981-91) Casuística limitada Definición de alto riesgo no basada en la citogenética
Uderzo et al, 1997	Alo-TPH-MO (n = 30) frente a quimioterapia (n = 397)	Ausencia significativa de beneficio tras alo-TPH: SLE: 59 % frente a 48 %; recidiva: 32 % frente a 48 %	Posible <i>plateau</i> tras alo-TPH no aparente tras quimioterapia
Sanders et al, 2005	Alo-TPH (no comparativo) Menores de 12 meses	Resultado favorable tras alo-TPH en RC-1: SLE del 76 %	Estudio no comparativo Predominio LLA con reordenamiento <i>MLL</i>

LLA: leucemia linfoblástica aguda; TPH: trasplante de progenitores hematopoyéticos; MO: médula ósea; SLE: supervivencia libre de enfermedad; RC-1: primera remisión completa.

de beneficio tras el alo-TPH. Cabe considerar la toxicidad de procedimiento, sin embargo, superior a la esperable en la actualidad.

Los estudios existentes de diseño prospectivo se basan, fundamentalmente, en la comparación del tratamiento posremisión según disponibilidad de donante y en un análisis según intención de tratamiento. Curiosamente, la mayoría se han desarrollado en el ámbito de dos grupos cooperativos franceses (protocolos LALA-87 y LALA-94, y grupo GOELAM, respectivamente). Un primero estudio corresponde al análisis del protocolo cooperativo LALA-87, en el que se incluyeron enfermos de entre 15-40 años en primera RC, y en el no se observaron diferencias significativas entre los enfermos que recibieron un TPH alogénico y los que recibieron un auto-TPH o quimioterapia^{17,18}. Cuando el análisis se restringía a los en-

fermos considerados de alto riesgo, definición que agrupaba un grupo heterogéneo con casos de LLA Ph-positiva y pacientes con fenotipo catalogado de indiferenciado, existía un aparente beneficio tras el alo-TPH, aunque los resultados desfavorables del grupo control, con una supervivencia libre de enfermedad (SLE) del 14 %, traducían la ineficacia del tratamiento empleado en estos enfermos. Por otra parte, el resultado del alo-TPH, con una SLE del 39 % a los 5 años, aunque superiores, también reflejan la limitación de esta opción terapéutica en este grupo de enfermos, máxime cuando la población analizada (primera RC entre 15 y 40 años) supone la población con menor toxicidad relacionada con el alo-TPH. Este aparente beneficio del alo-TPH en el grupo de alto riesgo llevó a este grupo cooperativo al diseño de un nuevo protocolo que limitaba el uso del alo-TPH en los en-

Tabla 3. Resumen de los principales estudios comparativos entre trasplante alogénico y otras estrategias terapéuticas en primera remisión completa en la LLA del adulto

Fuente bibliográfica	Estrategias comparadas	Resultado	Comentarios
Uderzo et al, 1997	Alo-TPH (n = 251) frente a QT (n = 484)	Ausencia de beneficio global tras alo-TPH Alo-TPH: menor recidiva (26 % frente a 59 %) pero mayor MRT (38 % frente a 4 %)	Estudio caso-control MRT tras alo-TPH elevada
Sebban et al, 1994	Alo-TPH (n = 116) frente a otro tratamiento (n = 141)	Ausencia de diferencias globales (SUP & SLE) Beneficio en supervivencia (10 años = 44 % frente a 11 %) en grupo de alto riesgo	Estudio comparativo según disponibilidad de donante con análisis según intención de tratamiento El grupo de alto riesgo incluye LLA Ph-positiva
Attal et al, 1995	Alo-TPH (n = 43) frente a auto-TPH ± IL-2 (n = 77)	SLE superior tras alo-TPH (3 años: 68 % frente a 26 %) Ausencia beneficio IL-2 tras auto-TPH	Estudio comparativo según disponibilidad de donante con análisis según intención de tratamiento Resultados pobres tras auto-TPH
Thomas et al, 2004	Alo-TPH (n = 100) frente a otro tratamiento (n = 159)	SLE superior tras alo-TPH: 45 % frente a 23 % (5 años)	Estudio comparativo según disponibilidad de donante con análisis según intención de tratamiento
Hunault et al, 2004	Alo-TPH precoz (n = 41) frente a auto-TPH diferido (n = 106)	Menor riesgo de recidiva y SUP superior (6 años: 75 % frente a 39 %) en pacientes con donante y edad < 50	Estudio comparativo según disponibilidad de donante con análisis según intención de tratamiento Resultados tras alo-TPH muy favorables Incluye LLA Ph-positiva
Ribera et al, 2005	Alo-TPH (n = 84) frente a auto-TPH (n = 50) o QT (n = 48)	Sin diferencias en SUP ni SLE en ninguno de los 3 grupos	Análisis según intención de tratamiento (donante frente a ausencia donante) Idénticos resultados al excluir LLA Ph-positiva

LLA: leucemia linfoblástica aguda; TPH: trasplante de progenitores hematopoyéticos; QT: quimioterapia; MRT: mortalidad relacionada con el procedimiento; SUP: supervivencia; SLE: supervivencia libre de enfermedad.

fermos con hermano HLA-idéntico considerados de alto riesgo, excluyendo en este caso la LLA Ph-positiva. Nuevamente, el resultado a largo plazo mostró un pronóstico más favorable en los enfermos sometidos a alo-TPH en primera RC, con una SLE a los 5 años del 45 % (frente al 23 % en el grupo control), a expensas de una disminución del riesgo de recidiva del 26 %, y con proyección de un *plateau* en la rama del trasplante alogénico sugestivo de erradicación efectiva de la enfermedad¹⁹. El análisis pormenorizado de este estudio revela dos factores esenciales que explicarían el papel beneficioso del TPH alogénico: por una parte, la baja toxicidad del alo-TPH, con una MRT del 18 %, difícilmente superable en un estudio de naturaleza cooperativa, que incluye pacientes de hasta 55 años y con un cumplimiento del protocolo casi absoluto (96 % de los enfermos con donante recibieron un alo-TPH), y, por otra parte, los pobres resultados del tratamiento del grupo control (SLE del 23 % a los 5 años). En otro estudio, en el que se empleaba el régimen de quimioterapia BFM-1984, se observó un mejor resultado del alo-TPH como estrategia de consolidación de LLA en primera RC, con una SLE del 68 %, cifra inhabitualmente favorable en este contexto, frente al 26 % tras el autotrasplante²⁰. Finalmente, un estudio del grupo cooperativo francés GOELAM ha comparado una estrategia de alo-TPH precoz frente a auto-TPH diferido en la LLA considerada de alto riesgo, con resultados favorables tras el alo-TPH (supervivencia del 75 % a los 6 años, frente al 40 % tras el auto-TPH) en los pacientes menores de 50 años²¹. Nuevamente, los resultados tan favorables observados tras el alo-TPH, que difieren de lo observado en la mayoría de series de los principales registros, deberán confirmarse en nuevos estudios.

Por el contrario, recientemente se han presentado los resultados del protocolo LLA-93 del grupo cooperativo español PETHEMA. En este protocolo, se compara el resultado del TPH alogénico tras la intensificación en los enfermos que disponen de un donante familiar (n = 84) frente a otras opciones, según aleatorización entre trasplante autólogo (n = 50) y quimioterapia²². En esencia, con una supervivencia global y SLE a los 5 años del 34 y 35 %, respectivamente, no se encontraron diferencias en ninguna de las tres ramas de tratamiento posremisión asignadas (alo-TPH frente a auto-TPH frente a quimioterapia), pese a la baja toxicidad asociada al alo-TPH (< 20 %). De manera interesante, estos resultados se confirmaron al excluir los pacientes con LLA Ph-positiva (n = 37).

Una consideración fundamental al analizar estos estudios comparativos es el tratamiento en la rama control, es decir, la de los enfermos no sometidos a TPH alogénico, que, de manera análoga a lo observado en el procedimiento del TPH, ha ido variando en los últimos años, y que en la actualidad incluye protocolos con multiplicidad de fármacos activos frente a la enfermedad con alta densidad de dosis, en especial para los enfermos con LLA de alto riesgo. En consecuencia, la comparación con el alo-TPH deberá hacerse frente a estos tratamientos, que cabe considerarlos como la quimioterapia óptima en el momento actual.

Perspectivas de futuro y conclusiones

El posible beneficio del TPH alogénico en la LLA es todavía un tema controvertido, con diversos estudios con resultados en apariencia contradictorios. El aparente beneficio observado en algunos estudios, no confirmado en todos los casos, se limita, además, a subgrupos determinados de enfermos con un ámbito de edad restringido. Por una parte, la heterogeneidad biológica de la enfermedad, reconocida cada vez con mayor claridad, obligará a un análisis pormenorizado según entidades biológicas específicas, como se impone en la LMA, y permitirá inferir con mayor claridad el papel que el efecto alogénico pueda tener en entidades biológicas específicas, como es el caso de la LLA Ph-positiva. La profundización en el conocimiento biológico lleva, además, a un refinamiento en la asignación del riesgo pronóstico, todavía basado en algunos estudios en variables poco precisas (edad > 35, leucocitosis > 30 × 10⁹/l, expresión aberrante de marcadores de línea mieloide). Por otra parte, la aplicación de técnicas más precisas de análisis de ERM proporciona una herramienta adicional en la evaluación de la calidad de la respuesta y añade una variable dinámica en la asignación más precisa del riesgo pronóstico de un enfermo concreto. Un mayor conocimiento biológico de la LLA tiene, a su vez, otro efecto beneficioso adicional, como es el de revelar nuevas dianas moleculares que lleven al diseño de nuevos fármacos que, de manera análoga al papel de imatinib en la LLA Ph-positiva, se traduzcan en una mejoría significativa de la eficacia del tratamiento.

En suma, el resultado del tratamiento en la LLA del adulto revela la necesidad de progreso en las estrategias posremisión en las que, pese al uso creciente del TPH alogénico, sólo se logra la curación de un 35-40 % de los enfermos con este diagnóstico. La introducción de nuevos agentes terapéuticos, como anticuerpos monoclonales o nuevos fármacos dirigidos frente a dianas moleculares, deberán añadirse al repertorio de estrategias actualmente disponibles, incluido el alo-TPH, para mejorar el pronóstico de estos enfermos.

Bibliografía

1. Pui C-H, Evans WE. Acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med* 1998; 339: 605-15.
2. Pui C-H, Relling MV, Downing JR. Acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med* 2004; 350: 1535-48.
3. Mancini M, Scappaticci D, Cimino G, Nanni M, Derme V, Elia L, et al. A comprehensive genetic classification of adult acute lymphoblastic leukemia (ALL): analysis of the GIMEMA 0496 protocol. *Blood* 2005; 105:3434-41.
4. Marco F, Bureo E, Ortega JJ, Badell I, Verdaguer A, Martínez A, et al. High survival rate in infant acute leukemia treated with early high-dose chemotherapy and stem-cell support. *J Clin Oncol* 2000; 18:3256-61.
5. Sanders JE, Im HJ, Hoffmeister PA, Gooley TA, Woolfrey AE, Carpenter PA, et al. Allogeneic hematopoietic cell transplantation for infants with acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2005; 105:3749-56.

6. Uderzo C, Valsecchi MG, Balduzzi A, Dini G, Miniero R, Locatelli F, et al. Allogeneic bone marrow transplantation versus chemotherapy in high-risk childhood acute lymphoblastic leukaemia in first remission. *Br J Haematol.* 1997;96:387-94.
7. Weisdorf DJ, Nesbit ME, Ramsay NKC, Woods WG, Goldman AI, Kim TH, et al. Allogeneic bone marrow transplantation for acute lymphoblastic leukemia in remission: prolonged survival associated with acute graft-versus-host disease. *J Clin Oncol* 1987;5:1348-55.
8. Passweg JR, Tiberghien P, Cahn JY, Vowels MR, Camitta BM, Gale RP, et al. Graft-versus-leukemia effects in T lineage and B lineage acute lymphoblastic leukemia. *Bone Marrow Transplant* 1998; 21:153-8.
9. Gustafsson Jernberg A, Remberger M, Ringdén O, Winiarski J. Graft-versus-leukaemia effect in children: chronic GVHD has a significant impact on relapse and survival. *Bone Marrow Transplant* 2003;31:175-81.
10. Martino R, Giralt S, Caballero MD, Mackinnon S, Corradini P, Fernández-Avilés F, et al. Allogeneic stem cell transplantation with reduced-intensity conditioning in acute lymphoblastic leukemia: a feasibility study. *Haematologica* 2003; 88: 555-60.
11. Knechtli CJ, Goulden NJ, Hancock JP, Grandage VL, Harris EL, Garland RJ, et al. Minimal residual disease status before allogeneic bone marrow transplantation is an important determinant of successful outcome for children and adolescents with acute lymphoblastic leukemia. *Blood.* 1998;92: 4072-9.
12. Uzunel M, Mattsson J, Jaksch M, Remberger M, Ringden O. The significance of graft-versus-host disease and pretransplantation minimal residual disease status to outcome after allogeneic stem cell transplantation in patients with acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2001;98:1982-4.
13. Ciceri F, Labopin M, Rocha V, Rowe J, Bunjes D, Di Bartolomeo P, et al. Family haplo-identical allogeneic stem-cell transplantation for acute leukaemias: a survey on 273 adult patients on behalf of the Acute Leukaemia Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). *Bone Marrow Transpl* 2005; 35 (Suppl 1): abstr. 71.
14. Saarinen UM, Mellander L, Nysom K, Ringden O, Schroeder H, Glomstein A, et al. Allogeneic bone marrow transplantation in first remission for children with very high-risk acute lymphoblastic leukemia: a retrospective case-control study in the Nordic countries. *Bone Marrow Transplant* 1996;17:357-63.
15. Horowitz MM, Messerer D, Hoelzer D, Gale RP, Neiss A, Atkinson K, et al. Chemotherapy compared with bone marrow transplantation for adults with acute lymphoblastic leukemia in first remission. *Ann Intern Med* 1991; 115: 13-8.
16. Zhang MJ, Hoelzer D, Horowitz MM, et al. Long-term follow-up of adults with acute lymphoblastic leukemia in first remission treated with chemotherapy or bone marrow transplantation. The Acute Lymphoblastic Leukemia Working Committee. *Ann Intern Med* 1995;123:428-31.
17. Sebban C, Lepage E, Vernant JP, Gluckman E, Attal M, Reiffers J, et al. Allogeneic bone marrow transplantation in adult acute lymphoblastic leukemia in first complete remission: a comparative study. French Group of Therapy of Adult Acute Lymphoblastic Leukemia. *J Clin Oncol* 1994; 12: 2580-7.
18. Thiebaut A, Vernant JP, Degos L, Huguët FR, Reiffers J, Sebban C, et al. Adult acute lymphocytic leukemia study testing chemotherapy and autologous and allogeneic transplantation. A follow-up report of the French protocol LALA 87. *Hematol Oncol Clin North Am* 2000;14:1353-66.
19. Thomas X, Boiron J-M, Huguët F, Dombret H, Bradstock K, Vey N, et al. Outcome of treatment in adults with acute lymphoblastic leukemia: analysis of the LALA-94 trial. *J Clin Oncol* 2004;22:4075-86.
20. Attal M, Blaise D, Marit G, Payen C, Michallet M, Vernant J-P, et al. Consolidation treatment of adult acute lymphoblastic leukemia: a prospective, randomized trial comparing allogeneic versus autologous bone marrow transplantation and testing the impact of recombinant interleukin-2 after autologous bone marrow transplantation. *Blood* 1995;86:1619-28.
21. Hunault M, Harousseau J-L, Delain M, Truchan-Graczyk M, Cahn J-Y, Witz F, et al. Better outcome of adult acute lymphoblastic leukemia after early genodentical allogeneic bone marrow transplantation (BMT) than after late high-dose therapy and autologous BMT: a GOELAMS trial. *Blood* 2004;104: 3028-37.
22. Ribera JM, Oriol A, Bethencourt C, Parody R, Hernández-Rivas JM, Besalduch J, et al. Comparison of intensive chemotherapy, allogeneic or autologous stem cell transplantation as post-remission treatment for adult patients with high-risk acute lymphoblastic leukemia. Final results of the PETHEMA ALL-93 trial. *Bone Marrow Transpl* 2005; 35 (Suppl 1): abstr. 110.

Responsabilidad legal en transfusión. Consentimiento informado

COORDINADORA: J. RODRÍGUEZ VILLANUEVA. *Pontevedra*

EL CONSENTIMIENTO INFORMADO DE LA TRANSFUSIÓN EN EL MEDIO HOSPITALARIO: SITUACIÓN ACTUAL

C. ZAMORA DE PEDRO

*Servicio de Hematología y Hemoterapia.
Hospital Ramón y Cajal. Madrid.*

Introducción

El consentimiento informado constituye hoy día una parte importante del trabajo profesional del médico. Durante muchos años la relación médico-paciente ha sido de tipo paternalista y unilateral, siguiendo los principios de la medicina hipocrática. En esta perspectiva sólo el médico poseía los conocimientos para poder restablecer la salud y por tanto el paciente debía aceptar todo lo que el médico decidiera, siendo impensable que pudiera recibir información sobre su enfermedad y el tratamiento de la misma¹.

Pero a lo largo del siglo XX y, especialmente a partir de la segunda mitad, este concepto ha ido cambiando progresivamente, coincidiendo con los cambios producidos en el ámbito político, en el que los gobiernos de tipo autoritario han sido sustituidos por otros de tipo democrático. Al mismo tiempo en la sociedad se ha establecido un nuevo marco de relaciones, basadas en el principio ético de la autonomía, que determina el derecho y la capacidad de los individuos para decidir libremente.

Esta nueva concepción del individuo se extendió a todos los aspectos de su vida, llegando también al ámbito de la relación médico-paciente. Pero este cambio era difícil de realizar, por lo que fue necesario recurrir a la vía judicial para conseguir poner de manifiesto el derecho de los pacientes a decidir. Y esto ocurrió por primera vez en Estados Unidos, en donde existía una tradición democrática liberal, en la que se defendían los derechos individuales de los ciudadanos.

En 1914 tuvo lugar el famoso caso *Schloendorff v. Society of New York Hospital*², en el que el juez Cardoso estableció el derecho de todo ser humano a determinar lo que debe hacerse con su propio cuerpo y

consideró que un cirujano que realiza una intervención sin consentimiento de su paciente comete una agresión, por la que se le pueden reclamar legalmente daños. Esta sentencia constituyó la base de lo que posteriormente se ha conocido como “consentimiento informado”.

Pero es después de la segunda guerra mundial cuando este concepto se va extendiendo con más fuerza. Se hacen los primeros esfuerzos para introducir el consentimiento informado en la investigación, la medicina sufre una progresiva transformación tecnológica, aumentan los movimientos de reivindicación de los derechos civiles de los ciudadanos y surge la bioética. Es en este momento cuando los profesionales empiezan a tomar conciencia del cambio que se está produciendo, y se empieza a sustituir esa relación paternalista con el paciente por otro tipo de relación, basada en el principio de autonomía del paciente. En esta nueva relación el consentimiento informado ocupa un lugar fundamental.

Marco normativo en España

Hoy día el concepto del consentimiento informado tiene una sólida base jurídica en España. La Ley general de Sanidad de 1986³ introdujo la Primera Carta de derechos y deberes de los usuarios y establece claramente el derecho a la información y el consentimiento. En 1996 fue aprobado por la Asamblea Parlamentaria del Consejo de Europa el *Convenio para la protección de los derechos humanos y la dignidad del ser humano con respecto a las aplicaciones de la biología y la medicina*, conocido como Convenio de Oviedo⁴, que está en vigor en nuestro país desde el año 2000, y que dedica un capítulo íntegramente al consentimiento

Más recientemente, se ha promulgado la Ley 41/2002⁵, que regula la autonomía del paciente y los derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica. En los últimos años diversas comunidades autónomas han promulgado legislaciones propias sobre la información, el consentimiento informado y la historia clínica. Existen además diversas normativas administrativas, que desempeñan un papel importante para ayudar a desarrollar en la práctica clínica todas estas determinaciones.

Junto con las normas jurídicas una importancia fundamental tienen las normas deontológicas. El Código de Ética y Deontología médica⁶ actualmente vigente recoge también los aspectos relativos al consentimiento informado. Podemos considerar por tanto que, hoy día, la obligación de realizar un proceso adecuado de consentimiento informado está sólidamente fundamentado ética, jurídica y deontológicamente en nuestro país.

Consentimiento informado de la transfusión

El consentimiento informado podemos definirlo como un modelo de relación clínica que consiste en un proceso comunicativo y deliberativo entre el profesional sanitario y el paciente capaz, en el curso del cual toman conjuntamente decisiones acerca de la manera más adecuada de abordar un problema de salud. La normativa legal establece que toda actuación en el ámbito de la salud de un paciente necesita el consentimiento libre y voluntario del afectado, una vez que haya recibido la información pertinente y haya valorado las opciones propias del caso. Por regla general este consentimiento será verbal, pero debe prestarse por escrito en los casos de intervención quirúrgica, procedimientos diagnósticos y terapéuticos invasores y, en general, cuando se apliquen procedimientos que supongan riesgos o inconvenientes de notoria y previsible repercusión negativa sobre la salud del paciente⁵. Es bien conocido que la transfusión sanguínea constituye hoy día una terapéutica fundamental para el tratamiento de diversas enfermedades, pero su uso se asocia a una serie de efectos adversos, algunos de ellos graves, que pueden ocasionar importante morbilidad o incluso mortalidad del paciente. Y esto se produce a pesar de los medios utilizados para disminuir estos riesgos, como son los cada vez más estrictos criterios de aceptación de donantes, la introducción de nuevas técnicas para detectar posibles portadores de agentes infecciosos, o de nuevos procedimientos para obtener componentes sanguíneos más seguros como son la leucorreducción universal y los sistemas de inactivación vírica o bacteriana⁷.

Por tanto, la transfusión debe considerarse como un procedimiento terapéutico que requiere el consentimiento escrito del paciente, y así está establecido específicamente en la normativa legal⁸. El consentimiento informado deberá solicitarse a todos los pacientes a los que potencialmente se les puede transfundir algún componente sanguíneo.

Quién debe informar

La complejidad de la medicina hace que con frecuencia en el tratamiento de un paciente intervengan médicos de varias especialidades, lo que puede dar lugar a cierta confusión al determinar quién debe ser el que proporcione la información al paciente. A este respec-

to la normativa legal establece que será el médico responsable del paciente quien garantice el cumplimiento de su derecho a la información⁵. Los profesionales que le atiendan durante el proceso asistencial o le apliquen una técnica o un procedimiento concreto también serán responsables de informarle. En el caso de la transfusión será el médico que indica la transfusión el responsable de obtener el consentimiento. Esto puede parecer claro en el caso del área médica, pero puede ser susceptible de interpretaciones diversas en el caso de pacientes a los que se va a realizar una intervención quirúrgica, ya que se puede plantear la duda de si es el anestesta, que será el que determina la necesidad de transfusión durante el acto quirúrgico, o el cirujano, como causante de la necesidad de transfusión secundariamente a su actuación terapéutica. Otro aspecto a tener en cuenta también es que, dada la importancia y riesgos específicos de la transfusión, se considera que el consentimiento debe solicitarse de forma independiente a otros consentimientos.

Tipo de información que se debe proporcionar

La información que hay que dar al paciente debe ser suficiente para que le ayude a tomar su decisión⁹. En primer lugar debe informarse de la razón por la que hay que realizar la transfusión, los beneficios de la misma y hacer una descripción del proceso. En segundo lugar debe informarse al paciente de los riesgos inherentes a esta terapéutica y de las distintas alternativas, si es que son posibles en cada caso concreto, como la autotransfusión, la eritropoyetina, terapia con hierro, etc.

Se considera que hay que informar de los riesgos típicos del procedimiento, es decir, de todos aquellos inherentes a la transfusión, conforme al saber actual de la ciencia, tanto si son muy frecuentes y poco graves como si son menos frecuentes pero muy graves. Entre estos riesgos estarían los correspondientes a transmisión de agentes infecciosos, los riesgos transfusionales leves (fiebre, escalofríos, etc.) y aquellas reacciones transfusionales infrecuentes pero que pueden ser graves y suponen un riesgo importante para el paciente (hemólisis, edema pulmonar, reacción anafiláctica, etc.). Un modelo de consentimiento informado para la transfusión que contempla estos supuestos es el elaborado por la AEHH¹⁰.

Como es lógico la información ha de ser comprensible, adaptada a las peculiaridades socioculturales del paciente y será necesario informar de los riesgos personalizados, es decir los riesgos específicos que puede tener un paciente debido a sus propias peculiaridades o antecedentes personales.

Existe unanimidad respecto a la necesidad de informar de todos aquellos riesgos graves, aun cuando sean excepcionales. Ahora bien, en el caso de la transfusión pueden existir riesgos potenciales, es decir todavía no conocidos claramente. Se trataría de aquellos riesgos para los cuales, a la luz de los conoci-

mientos actuales, es imposible determinar su incidencia e intensidad real de los daños que pueden causar, como ocurre respecto a la posible transmisión de los priones a través de la transfusión. Esta posibilidad ha dado lugar a diversos debates sobre la necesidad o no de información de estos riesgos potenciales, en países como Francia¹¹ o Canadá¹². La opinión general es que la información debe ser acerca de los riesgos conocidos, científicamente demostrados y no sobre los riesgos potenciales. Se considera que un exceso de información podría ser contraproducente para el enfermo, al que podría provocar situaciones de ansiedad que le pueden llevar al rechazo del tratamiento. Hay que buscar un equilibrio teniendo en todo momento presente que no existe el riesgo cero, y que el riesgo es inherente a todo acto terapéutico y a la vida en general.

Situaciones especiales

Una vez recibida toda la información el paciente deberá tomar una decisión, que consistirá en aceptar o rechazar la oferta terapéutica que se le ha realizado. En este punto hay que aceptar la decisión del paciente, sea en un sentido o en otro. La obtención del consentimiento informado puede ser imposible en situaciones de urgencia vital. En otros casos el consentimiento puede ser otorgado por representación, como puede ocurrir en caso de menores o cuando el paciente esté incapacitado física o psíquicamente para tomar una decisión.

El derecho a no recibir una transfusión

En el caso de la transfusión sanguínea, al igual que en otros tipos de terapéutica existe la posibilidad de que un determinado paciente se niegue a recibir ese tratamiento, aun cuando por ello ponga en peligro su vida. Esta circunstancia se da específicamente en grupos como los testigos de Jehová que, determinados por razones religiosas, se niegan a recibir transfusiones. Hoy día se acepta que una persona tiene derecho a controlar su propio cuerpo y esto puede expresarlo mediante el consentimiento informado. Sin embargo, este derecho puede estar en contradicción con el interés en preservar la vida en estos casos de rechazo a la transfusión, sobre todos cuando estas personas actúan como representantes de pacientes. Por tanto, estas situaciones requieren la existencia de normativas éticas y legales claras que establezcan cuál debe ser la forma de proceder en cada uno de estos casos. En los últimos años ha habido un desarrollo considerable de terapéuticas alternativas a la transfusión, que se pueden aplicar a pacientes con distintas patologías o con ocasión de procedimientos quirúrgicos y que pueden ser de gran ayuda para este tipo de pacientes¹³ aunque no pueden sustituir a la transfusión sanguínea en todas las situaciones.

El cumplimiento del consentimiento informado

La introducción de la cultura del consentimiento informado en la práctica médica está llena de dificultades. En primer lugar porque supone un cambio en la mentalidad del médico y por otro porque este proceso de información al paciente requiere un tiempo del cual a veces el médico no puede disponer. Así, algunos han intentado ayudarse de los medios técnicos actuales, proporcionando información al paciente mediante soporte informático¹⁴. Por ello no es raro que el grado de cumplimiento sea bajo, siendo a veces estimulado por el conocimiento de diversas sentencias judiciales¹⁵. A pesar de esta obligación moral y legal de informar al paciente y de obtener su autorización escrita antes de cualquier acto transfusional, distintas publicaciones de nuestro entorno reflejan una escasa implantación de esta práctica¹⁶⁻¹⁷. Por ello algunos sugieren recurrir a distintos sistemas para intentar aumentar el cumplimiento de este objetivo, como el método de observación directa del procedimiento de administración de la transfusión¹⁸. Uno de nuestros objetivos, como profesionales de la transfusión debe ser el contribuir entre los profesionales de la sanidad a hacerles comprender la necesidad de la información al paciente y la obtención del consentimiento informado¹⁹.

No se conoce bien la situación en nuestro país, donde además existen variaciones importantes determinadas por la diferente situación en cada comunidad autónoma. Del análisis de una pequeña encuesta realizada en varios hospitales se puede sacar la conclusión de que la implantación es todavía deficiente. El grado de cumplimiento es muy variable, llamando la atención que, en los casos en que el cumplimiento es mayor esto se ha conseguido por la incorporación del consentimiento al mismo volante de petición de la transfusión. En algunos hospitales ni siquiera se conoce con exactitud el grado de implantación. Sí parece unánime la opinión de que el comité de transfusión puede tener un importante papel para extender el conocimiento de la necesidad del consentimiento informado de la transfusión, así como de la obtención del mismo mediante el correspondiente formulario escrito.

Función del comité hospitalario de transfusión

Una peculiaridad del consentimiento informado para la transfusión es que el hematólogo encargado del área transfusional no es el que, en la mayor parte de las veces, va a hacer la indicación de la transfusión. Sin embargo, como encargado del área transfusional sí tendrá la responsabilidad de velar para que los otros médicos del hospital se encarguen de obtener dicho consentimiento. Este objetivo podrá conseguirlo más fácilmente a través del comité hospitalario de transfusión, uno de cuyos objetivos es el de controlar la buena práctica transfusional en todos sus aspectos.

Por ello, entre sus funciones debe estar la de determinar quién, cómo y cuándo debe obtenerse el consentimiento informado, así como de persuadir a todos los servicios del hospital a cumplimentarlo. De todas formas, a veces pueden ser insuficientes las buenas intenciones del comité de transfusión, pudiendo ser necesaria la colaboración de la Dirección del hospital para conseguir este objetivo.

Conclusión

Desde hace años se ha venido observando un profundo cambio en las relaciones médico-enfermo. Ello es debido fundamentalmente al reconocimiento de la autonomía del paciente, es decir, a respetar su libertad para decidir sobre sí mismo. La gran complejidad técnica de la medicina ha hecho además que frente a una patología determinada puedan existir distintas opciones terapéuticas y parece lógico que el paciente tenga derecho a conocer los riesgos y beneficios asociado a cada una de las opciones y poder elegir la más adecuada a su caso personal. La transfusión sanguínea es una terapéutica no exenta de riesgos, algunos de ellos graves, por lo cual se considera necesario antes de su administración el informar al paciente y conseguir su consentimiento por escrito. Por tanto, una de las funciones del médico responsable del servicio de transfusión hospitalario será la de estimular y controlar la realización del consentimiento informado de la transfusión, utilizando como medio el comité de transfusión hospitalario.

Bibliografía

1. Simón Lorda P, Júdez Gutiérrez. Bioética para clínicos. Consentimiento informado. *Med Clin (Barc)*. 2001;117:99-106.
2. Collazo E. Consentimiento informado en la práctica médica. Fundamentos bioéticos y aspectos prácticos. *Cir Esp*. 2002; 71:319-24.
3. Ley 14/1986 de 25 de abril, General de Sanidad. BOE n.º 102, de 29 de abril de 1986.
4. Instrumento de ratificación del Convenio para la protección de los derechos humanos y de la dignidad del ser humano con respecto a las aplicaciones de la biología y la medicina. (Convenio relativo a los derechos humanos y la biomedicina), hecho en Oviedo el 4 de abril de 1997. BOE n.º 251, de 20 de octubre de 1999.
5. Ley 41/2002, de 14 de noviembre (Ley básica reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica), BOE n.º 274, de 15 de noviembre de 2002.
6. Código de Ética y Deontología médica, 1999. Disponible en: <http://www.cgcom.org> (visita 10 de mayo 2005).
7. Guide to the preparation, use and quality assurance of blood components. 11th edition, 2005.
8. Real Decreto 22 de noviembre de 1993 n.º 1854/1993. Requisitos técnicos y condiciones mínimas de la hemodonación y bancos de sangre. BOE n.º 278, de 20 de noviembre de 1993.
9. Collazo E. Consentimiento informado en la práctica médica. Fundamentos bioéticos y aspectos prácticos. *Cir Esp*. 2002; 71:319-324.
10. El consentimiento informado. Guía de uso y elaboración de documentos. AEHH, 2000.
11. Boixière A, Hergon E, Moutel G, Rouger P, Hervé C. L'obligation d'informer le patient sur le risque potentiel de transmission de la MCJ par voie sanguine. *TCB*. 2004;11:101-5.
12. Hart J, Leier B, Nahimiak S. Informed consent for blood transfusion: should the possibility of prio risk be included? *Transfus Med Rev*. 2004;18:177-83.
13. Lanzinger MJ, Niklason LE, Shannon M, Hill SE. Use of hemoglobin raffimer for postoperative life-threatening anemia in a Jehovah's Witness. *Can J Anaesth*. 2005;53:369-73.
14. Klima S, Hein W, Hube A, Hube R. Multimedia preoperative patient information. *Chirurg*. 2005;76:398-403.
15. Domínguez Martín A. El consentimiento informado: derecho a saber, derecho a decidir. *Práctica jurídica. LEX NOVA la revista*, jul/sept 2004. p. 26-9.
16. Manthous CA, Dgirolamo A, Haddad C, Amoateng-Adjepong Y. Informed consent for medical procedures: local and national practices. *Chest*. 2003;124:1978-84.
17. Wargon C, Kunz V, Pibarot ML, Ozier Y, Rieux C, Benbunan M, et al. Evaluation of an information Document about patients and transfusion. *Ann Fr Anesth Reanim*. 2002;21: 198-204.
18. Saxena S, Ramer L, Shulman IA. A comprehensive assessment program to improve blood-administering practices using the FOCUS-PDCA model. *Transfusion*. 2004;44:1350-6.
19. Profitos J. Información: darla un deber, recibirla, un derecho. El consentimiento informado. *SETS*. 2001;41:16-7.

Control de anticoagulación oral por hematólogos

COORDINADOR: P. SÁNCHEZ GODOY. *Madrid*

Resumen del foro de debate

En los últimos años estamos asistiendo a un aumento muy importante de la población en tratamiento anticoagulante oral (TAO), condicionado por la inclusión de nuevas indicaciones, especialmente la fibrilación auricular; a que la edad avanzada ha dejado de considerarse una contraindicación para el tratamiento y a la baja incidencia de complicaciones, debido a la mejora en los métodos de control analítico y clínico. Este incremento de la población anticoagulada está generando la necesidad de tener que modificar la forma en que los pacientes son atendidos, deficientemente en muchos casos, al haber quedado los modelos organizativos implantados insuficientes para poderles atender en las condiciones de calidad asistencial que actualmente demanda la sociedad.

El crecimiento de esta demanda asistencial está produciendo una gran controversia en todo el mundo, sobre la validez de estos modelos organizativos; contribuyendo a ella, de una forma muy determinante, la aparición de las nuevas tecnologías informáticas y de comunicación que están desarrollando las empresas especializadas en el diagnóstico de la coagulación, con las soluciones que están aportando. De tal manera, que mientras países que tienen muy implantado el modelo de atención dirigida por los médicos que indican el tratamiento y/o médicos de atención primaria, como es el caso de Estados Unidos, se plantean crear unidades especializadas; otros, se plantean lo contrario, pasar de un modelo especializado al atendido por médicos de cabecera. Por otro lado, la ausencia de estudios de coste-eficacia de la tecnología y de los modelos organizativos dificulta la toma de decisiones, lo que está enlenteciendo la necesaria puesta en práctica de las posibles soluciones.

En España la población anticoagulada ha sufrido un espectacular aumento en los últimos 10 años, de forma que actualmente se acerca al medio millón de personas, generando más de 4 millones de consultas anuales. El incremento de esta demanda asistencial no ha ido acompañado de la implantación de medidas correctoras, creación de la infraestructura necesaria, ni dotación de los recursos que permitieran hacerle frente, generando un desbordamiento de la capacidad de los Servicios Hospitalarios de Hematología, que han sido tradicionalmente los lugares donde han sido controlados, teniendo los pacientes que sufrir largas esperas en las extracciones y en las consultas, así como frecuentes desplazamientos, en algunos casos demasiado largos, para poder ser atendidos. Ello ha conducido a que se hayan tenido que poner en práctica una multitud de modelos, todos ellos diferentes, según los recursos disponibles en cada una de las comunidades autónomas, hospitales o áreas de salud.

En el momento actual, coincidiendo con que se han completado las transferencias sanitarias a las Comunidades Autónomas, se está produciendo un cambio, en el sentido de una mayor sensibilización de las autoridades sanitarias y se acaban de realizar propuestas más concretas por parte de las asociaciones profesionales, habiéndose publicado en octubre de 2002 un documento de consenso de la Asociación Española de Hematología y Hemoterapia (AEHH) y de la Sociedad Española de Trombosis y Hemostasia (SETH). Todo ello coincide con que las empresas especializadas en el sector del diagnóstico de la coagulación y hemostasia han empezado a aportar soluciones, basadas en nuevas tecnologías de comunicación, que pueden dar una mejor respuesta a los problemas actuales, consiguiendo mejorar la calidad de la atención prestada a estos pacientes.

La cuestión que se plantea en este debate, de si el control debe ser realizado por atención primaria o ser mantenido por la especializada, es analizada con detenimiento por las Dras. López y Sedano; ambos modelos tienen sus ventajas e inconvenientes y también varias formas de llevarlos a la práctica. El objetivo de acercar la atención al domicilio del paciente y ofrecer calidad clínica y analítica de su control de TAO, garantizando que todo paciente disponga de un médico con personal auxiliar capacitados que lo controle, debe ser irrenunciable, independientemente del modelo que sea elegido.

SÍ

M.F. LÓPEZ FERNÁNDEZ

Unidad de Hemostasia y Trombosis. Servicio de Hematología y Hemoterapia. Complejo Hospitalario Universitario Juan Canalejo. La Coruña.

Introducción

Diversos estudios clínicos bien diseñados han demostrado la efectividad del tratamiento anticoagulante oral (TAO) en la profilaxis primaria y secundaria del tromboembolismo venoso, y en la prevención del embolismo sistémico en pacientes con prótesis valvulares, con fibrilación auricular y con infarto agudo de miocardio. Una correcta intensidad en la anticoagulación y el mantenimiento del paciente dentro del rango terapéutico establecido constituyen los dos principales factores que determinan la efectividad y seguridad de los fármacos antivitaminas K. La calidad de la dosificación se puede ver influenciada por factores farmacológicos y fisiológicos tales como la dieta, interferencias de otros fármacos, factores gastrointestinales o procesos asociados, que determinan una gran variabilidad farmacodinámica interindividual. La educación del paciente y su aceptación activa del tratamiento y las habilidades y conocimientos del médico responsable de su control, son aspectos que también inciden en el mantenimiento del estrecho margen existente entre las dosis insuficientes y las excesivas, así como en la eficacia y seguridad del tratamiento.

Se estima que en España más de 400.000 personas/año (aproximadamente el 1 % de la población) reciben anticoagulantes orales. El incremento anual esperado es aproximadamente del 20 %. Para su seguimiento se efectúan aproximadamente 5 millones de controles anuales, lo que supone un gasto superior a 60 millones de euros por año. Sin embargo, gracias al TAO se evitan cada año más de 6.000 muertes, y se ahorran alrededor de 10.000 millones de euros, al evitarse los costes derivados de las complicaciones tromboembólicas que se previenen¹.

En España el control clínico y analítico del TAO desde su implantación ha sido responsabilidad de hematólogos adscritos a las Unidades de Hemostasia de los Servicios de Hematología, con dedicación exclusiva a esta labor en el 33,7 %, de los casos o a tiempo parcial en el 62,1 % de los centros (media global 0,78 hematólogos, con un rango de 0 a 4 y una desviación estándar de 0,98)².

El hematólogo es el único especialista, que en su programa de formación MIR, se contempla de forma reglada la rotación por Hemostasia para la adquisición de los conocimientos necesarios para el correcto control del TAO. El hematólogo así formado posee un conocimiento profundo de la hemostasia, que lo capacita para efectuar diagnósticos precisos clínicos y biológicos, y en base a ellos es capaz de tratar las posibles complicaciones hemorrágicas o trombóticas que puedan surgir. Además están habituados a reali-

zar técnicas con precisión y a aplicar los controles de calidad más adecuados.

Durante estos años, en nuestro país, los especialistas en Hematología han realizado una continua actualización de conocimientos y metódicas, han mejorado el control analítico y clínico disminuyendo las complicaciones. Todo ello, ha contribuido a la ampliación de las indicaciones del TAO, al incremento de la demanda y, finalmente a la masificación de las unidades de anticoagulación. A pesar de este gran esfuerzo, de su eficacia en la prevención de graves complicaciones que generan una alta morbimortalidad y del ahorro económico, ya comentado previamente, su labor no se ha visto recompensada con el reconocimiento merecido, pero tampoco con la dotación de recursos humanos y materiales necesarios para atender la nueva demanda que se ha generado. Para afrontar este importante reto sanitario fueron surgiendo diferentes modelos de gestión del TAO, liderados de nuevo por hematólogos, adaptados a cada ámbito sanitario, y a los recursos disponibles en cada centro³. Más recientemente, diferentes organismos sanitarios se han involucrado en el desarrollo de los distintos modelos asistenciales, algunos de los cuales contemplan la participación de la asistencia primaria en el control del TAO⁴⁻⁷.

Principales modelos de gestión y sus repercusiones en el control del TAO

Los tres modelos de gestión más difundidos en la actualidad son: *a)* el control del TAO realizado por personal especializado en unidades de anticoagulación; *b)* el control por médicos de atención primaria, y *c)* el autocontrol. Cualquiera de estos planes de ordenación del control del TAO debe basarse en tres objetivos prioritarios: *a)* la aproximación del control al domicilio del paciente; *b)* evitar la masificación de la asistencia, y *c)* mantener y garantizar la calidad clínica y analítica del control.

Disponemos de evidencias científicas que demuestran que la calidad analítica y clínica del control influye en la evolución clínica del paciente⁸. Se ha demostrado que un incremento mantenido del 10 % de índice normalizado internacional (INR) por debajo del rango terapéutico se asocia, en paciente con fibrilación auricular, con un aumento de la mortalidad (*odds ratio*: 1,29; $p < 0,001$), del número de accidentes cerebrovasculares isquémicos (*odds ratio*: 1,10; $p = 0,006$) y de otros episodios tromboembólicos (*odds ratio*: 1,11; $p < 0,001$)⁹. Además los INR excesivos favorecen las complicaciones hemorragias, incluidas las hemorragias cerebrales, y determinaciones con niveles fuera del rango idóneo incrementan el número de hospitalizaciones.

Control efectuado por hematólogos frente a médicos de atención primaria

Muchos estudios previos no aleatorizados han demostrado, que el seguimiento del control de TAO es

superior cuando se efectúa por personal especializado en unidades de anticoagulación (UA) que cuando lo realizan los médicos de atención primaria⁸. Por el contrario, existen otros dos estudios controlados y aleatorizados en los que no se demuestran diferencias significativas entre ambos modelos aunque los resultados observados en las UA fueron modestamente superiores que los obtenidos en atención primaria^{10,11}. Ambos estudios tienen grandes limitaciones. En el primero (publicado como un resumen), todos los pacientes fueron inicialmente controlados durante 3 meses en una UA, cuando la anticoagulación se encontraba estabilizada, eran aleatorizados para su seguimiento en la UA o en atención primaria durante otros 3 meses¹¹. Los resultados del segundo estudio, pueden estar influenciados por posibles sesgos en la selección de pacientes, a los cuales además se les permitía una gran movilidad, y por utilizar rangos de anticoagulación que no se ajustaban en ocasiones a las recomendaciones de las guías de actuación¹⁰. En una extensión de este estudio publicado más recientemente, en el que se eliminaron aquellos médicos de atención primaria que no desearon participar, no se observaron diferencias en el número de complicaciones, lo que puede estar en relación con el corto período de seguimiento (6 meses) y con el escaso número de pacientes incluidos¹². Sin embargo, sí se observó, que las UA eran significativamente superiores en relación al: número de INR dentro del rango terapéutico ($p = 0,034$), el menor número de INR en rangos de alto riesgo ($< 1,5$ y > 5) ($p = 0,005$), en el número de determinaciones efectuadas (superior en atención primaria) ($p = 0,001$) y en el grado de satisfacción del paciente, que prefería la atención recibida en las UA¹².

La aptitud del médico que realiza el control del TAO es otro aspecto que debe ser considerado. Un estudio de Gross et al¹³ en el que se valoraba la actitud del médico no especializado sobre el riesgo beneficioso del TAO, demostró un incremento significativo del temor al riesgo hemorrágico sobre la percepción del beneficio de la anticoagulación. Este hecho puede influir en el momento de indicar o pautar la dosis de los anti-vitamina K, con el riesgo de mantener niveles insuficientes para prevenir los episodios tromboembólicos. En el estudio aleatorizado comentado anteriormente, sólo incluyeron aquellos médicos de atención primaria que se sintieron motivados para participar en el mismo, lo que pudo influir en los resultados observados. La motivación que induce a participar en un estudio puede no ser la misma cuando se traspasa la misma labor a la práctica diaria. Es bien conocido que muchos médicos de atención primaria de nuestro sistema sanitario, no desean asumir la responsabilidad del control anticoagulante oral aunque se sepan respaldados por los hematólogos. Aquellos más motivados deberán adquirir de forma continuada nuevos conocimientos, garantizar la calidad del control y asumir una nueva carga asistencial, tarea no siempre fácil en algunos centros de salud.

Aunque algunos estudios sugieran, que el control del TAO pueda efectuarse por médicos de atención pri-

maria, son necesarios rigurosos estudios prospectivos aleatorizados, con importante número de pacientes y períodos de seguimiento prolongados, para poder demostrar que el control efectuado por los médicos de familia es superior al seguimiento efectuado en la actualidad por hematólogos pertenecientes a las UA. Mientras tanto adiestramientos insuficientes, como los sugeridos en algunos modelos (6 h de formación), del número de médicos de atención primaria necesarios, si el objetivo es evitar la masificación de los hospitales, nos puede conducir a un incremento de las visitas no planificadas a los servicios de urgencias, a un incremento de los ingresos hospitalarios y lo que es más grave, a una disminución en la calidad clínica del control de la anticoagulación y de su coste eficacia.

Autotratamiento

Sienbenhofer et al¹⁴ efectúan una revisión sistemática de los estudios aleatorizados controlados, con la finalidad de conocer si el autotratamiento era superior al control el TAO habitual. Solo cuatro estudios de los publicados entre 1966 y el 2003 cumplieron los criterios de inclusión. No se pudo efectuar un estudio estadístico por la gran variación, entre los distintos estudios, en los INR obtenidos por los pacientes. El estudio comparativo demostró que no existían diferencias significativas en la calidad del control del TAO cuando lo efectuaba el propio paciente o el médico especializado en anticoagulación. Sin embargo, se observaron mejores resultados con el autotratamiento que con el control realizado por médicos generales. La valoración de las complicaciones hemorrágicas y trombóticas contemplada en los estudios referidos no se evaluó por ser corto el período de seguimiento. Sin embargo, si se demostró un incremento de la calidad de vida de los pacientes del grupo de autotratamiento.

Recientemente hematólogos del Hospital de la Santa Creu y Sant Pau, han realizado un estudio aleatorizado (no ciego), para comparar la calidad del control en pacientes en seguimiento por su Unidad con pacientes adiestrados, por hematólogos, para efectuarse el control en su domicilio¹⁵. Se incluyeron 737 pacientes sometidos a TAO, 368 de los cuales fueron educados para efectuarse el INR semanal en su domicilio con un coagulómetro portátil y para ajustarse la dosis de tratamiento, el resto ($n = 369$) mantuvo los controles mensuales convencionales en la UA. La media del seguimiento fue 11,8 meses (rango: 0,3 a 16,9 meses). El 21 % de los pacientes del grupo de autotratamiento abandonaron el estudio. Según los resultados obtenidos, se puede concluir que la calidad del control fue similar en ambos grupos y que probablemente, con el autotratamiento, se disminuyan las complicaciones hemorrágicas.

Aunque se precisan más estudios con seguimientos prolongados y un mayor grado de evidencia, el autotratamiento parece ser un modelo seguro cuando: el paciente acepta el autocontrol, sea correctamente ade-

cuado y se mantenga bajo la supervisión del hematólogo, ya que mejora la calidad de vida del paciente y al incrementar la concienciación sobre el riesgo/beneficio del correcto control y del tratamiento, pueden reducirse secundariamente las complicaciones.

El mayor inconveniente de esta modalidad de control, al menos en nuestro país, es su elevado coste ya que el paciente debe adquirir el coagulómetro portátil, a lo que hay que sumar el gasto derivado del incremento del número de controles para cada paciente (1 INR semanal en el autocontrol y en vez del control mensual habitualmente realizado en las UA). Dado que además, deberían volcarse los resultados de cada coagulómetro en el sistema informático e introducir las complicaciones, con el fin de no perder el historial de anticoagulación del paciente, y que el hematólogo debería supervisar a los diferentes pacientes y efectuar controles de calidad consistentes, creemos que este modelo no va a solucionar el problema de la masificación de las UA. Sin embargo puede ser de sumo interés en pacientes seleccionados.

Modelo de gestión descentralizado-centralizado

Nuestra Unidad de Anticoagulación inició en el 2001 un programa de descentralización del control del TAO con el fin de aproximar dicho control al domicilio del paciente. El modelo vigente en la actualidad es el resultado del trabajo conjunto del personal de enfermería de los centros de atención primaria, de los hematólogos adscritos a la Unidad de Anticoagulación, y del Servicio de Informática y la Gerencia de nuestro Complejo Hospitalario. El sistema se basa en la realización del control del INR por punción digital por el personal de enfermería de atención primaria en coagulómetro portátil. El resultado es volcado automáticamente desde el coagulómetro al sistema informático de cada centro de salud, que está conectado al programa de anticoagulación situado en la UA hospitalaria. El Hematólogo, desde la UA, indica la pauta adecuada y trasmite el correspondiente calendario con la dosificación al centro de origen, donde lo imprimen y hacen llegar al paciente. El hematólogo por tanto es el responsable de garantizar la calidad del control analítico y clínico. En el momento actual tenemos descentralizados 33 centros de salud con un número de pacientes descentralizados próximo a los 5.000. En 2004 efectuamos un total de 84.306 INR de los cuales 43.466 se realizaron en atención primaria. No hubo diferencias significativas en el número de INR en rango idóneo, ni el % de excesos o defectos de anticoagulación, entre la UA y atención primaria, como se indica en la **tabla 1**. No se objetivaron tampoco diferencias significativas en cuanto a complicaciones hemorrágicas menores. En la actualidad estamos valorando las complicaciones mayores mediante análisis de los grupos relacionados de diagnóstico hospitalarios.

Este sistema permite la descentralización de un importante número de pacientes anticoagulados bajo supervisión y seguimiento por hematólogos, mante-

Tabla 1. Valoración de resultados: cortes de ficheros

	Fecha				
	10/11/03	3/1/04	18/12/04	11/4/05	
Nº de pacientes					Total 7.548
CAP	3.822	3.302	4.019	4.246	
UA	6.440	2.854	5.479	3.302	
% INR en rango idóneo					Media 56,69
CAP	58,12	58,67	60,53	62,11	
UA	61,44	51,28	54,24	52,90	
% INR en rango alto					Media 18,60
CAP	15,94	15,64	14,49	14,47	
UA	14,05	23,64	21,47	21,01	
% INR en rango bajo					Media 24,65
CAP	26,39	25,66	25,00	23,42	
UA	24,49	24,86	26,30	36,08	

En la UA Hospitalaria se efectúan los inicios, las altas, la preparación para intervenciones, se atienden las complicaciones. El resto se corresponden a pacientes pendientes de descentralizar.

CAP: centro de atención primaria; UA: unidades de anticoagulación; INR: índice normalizado internacional.

niendo la calidad de la anticoagulación y mejorando la calidad de vida de los pacientes.

Conclusiones

La evidencia, basada en datos de alta calidad, debe ser el factor decisivo para iniciar o modificar un procedimiento o modelo de actuación. El beneficio de un nuevo sistema de control del TAO debe superar a los posibles efectos adversos derivados del cambio y ser superior al modelo existente, en la reducción del riesgo de complicaciones tromboembólicas y hemorrágicas. El cambio estará justificado cuando existan estudios rigurosos y extensos que demuestren, una mayor eficacia de nuevos modelos de actuación en el control del TAO, o se disponga de una nueva terapéutica superior a la preexistente.

Actualmente el hematólogo desempeñando su trabajo desde las unidades especializadas de anticoagulación, en base a su formación, conocimientos en hemostasia y extensa experiencia, es el más capacitado para esta labor. La masificación por sí misma, no es un criterio suficiente para delegar el control de anticoagulación a los médicos de atención primaria, al menos hasta que exista evidencia científica que demuestre, un incremento de su beneficio sin deterioro de su eficacia y sin que se incrementen los efectos adversos. Mientras tanto sería preferible aunar nuestros esfuerzos para conseguir que las autoridades sanitarias potencien nuevos sistemas de gestión liderados por los hematólogos.

De todo lo comentado anteriormente, consideramos que en la actualidad el mejor sistema es el que se basa en el control por el hematólogo en las unidades de anticoagulación, complementado con el autotratamiento en pacientes seleccionados.

Bibliografía

1. Navarro JL, César JM, García Avelló A, Pardo A, Villarrubia J, López Jiménez J, et al. Tratamiento anticoagulante oral. *Haematologica* (ed. esp.). 2001;86 Supl 1: 252-5.
2. Noya Pereira MS, López Fernández MF, Batlle J. Gestión del tratamiento anticoagulante oral. Situación en nuestro país. Resultados de la encuesta nacional de tratamiento anticoagulante oral. *Haematologica* (ed. esp.). 2001;86 Supl 1:255-61.
3. Recomendaciones acerca del control del Tratamiento Anticoagulante Oral Ambulatorio. Documento de Consenso y Posicionamiento Oficial de la AEHH y SETH. Octubre 2002.
4. Noya MS, Batlle FJ, Martínez Bugallo A, Vázquez González G, López Fernández MF. Nuevo modelo de control de tratamiento anticoagulante oral utilizando coagulómetro Protim-Izasa®. *Haematologica*. 2002;87 Supl 2:56.
5. Perez-Holanda Fernández S, Suárez González TV, Pérez Suárez J, Fernández González A, González Fernández AP, Villaverde Barón S. La descentralización del tratamiento anticoagulante oral: experiencia del Area Sanitaria VI del Servicio de Salud del Principado de Asturias. *Gestión Clínica* 2005.
6. Ruin MA, Arroyo MP, Yurss I, Granado A, Calvo C, Elía F, et al. Evaluación del programa de descentralización del control, del tratamiento anticoagulante oral en el Servicio Navarro de Salud-Osasunbidea. *Med Clin (Barc)*. 2004;29:650.
7. Protocolos de tratamiento anticoagulante oral. Generalitat de Catalunya. Barcelona: Novatesa Gràfiques, 1998.
8. Ansell J, Hirsh J, Poller L, Bussey H, Jacobson A, Hylek E. The pharmacology and management of the vitamin K antagonists. The Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *CHEST*. 2004;126:S204-S33.
9. Jones M, McEwan P, Morgan CL, Peters JR, Goodfellow J, Currie CS. Evaluation of the pattern of treatment, levels of anticoagulation control and outcome of treatment with warfarin in patients with non-valvular atrial fibrillation: a record linkage study in a large British population. *Heart*. 2005;91:472-7.
10. Matchar DB, Samsa GP, Cohen SJ, et al. Improving the quality of anticoagulation of patients with atrial fibrillation in management care organizations: results of the managing anticoagulation services trial. *Am J Med*. 2002;113:42-51.
11. Anderson DR, Wilson J, Wells PC, et al. Anticoagulant clinic vs family physician based warfarin monitoring: a randomized controlled trial (abstract). *Blood*. 2000;96:846a.
12. Wilson SJA, Wells PS, Kovacs MJ, Lewis GM, Martin J, Burton E, Anderson DR. Comparing the quality of oral anticoagulant managements by anticoagulation clinics and by family physicians: a randomized controlled trial. *CMAJ*. 2003;169:293-8.
13. Gross CP, Vogel EW, Dhond AJ, Marple CB, Edwards RA, Hanch O, et al. Factor influencing physicians' reported use of anticoagulation therapy in non valvular atrial fibrillation: a cross-sectional survey. *Clin Ther*. 2003;25: 1750-64.
14. Siebenhofer A, Berghold A, Sawiski PT. Systematic review of studies of self-management of oral anticoagulation. *Thromb Haemost*. 2004;91:225-32.
15. Menendez Jandula B, Souto JC, Oliver A, Montserrat A, Quintana M, Gich I, et al. Comparing self management of oral anticoagulant therapy with clinic management: A randomized trial. *Ann Inter Med*. 2005;142:1-10.

NO

C. SEDANO

Hematólogo del Servicio de Hematología del Hospital Universitario Marqués de Valdecilla de Santander.

Introducción

Los cumarínicos descubiertos en los años 1930 y utilizados en el tratamiento anticoagulante desde los

años 1950, representan sobre todo en los últimos 20 años uno de los fármacos que se han conseguido de más impacto dada su progresiva y hasta ahora imparable utilización, gracias a que diferentes y relevantes estudios clínicos han demostrado su eficacia en la prevención y tratamiento a largo plazo del tromboembolismo arterial y venoso.

Se estima que el 1 % de la población general de los países occidentales toma anticoagulantes orales y su utilización se incrementa anualmente en un 20 %.

Para controlar su riesgo/beneficio de una forma eficaz sigue siendo imprescindible la monitorización mediante los controles sanguíneos periódicos.

Los Servicios de Hematología, hasta ahora los principales protagonistas en este control, continúan desarrollando diferentes estrategias tanto clínicas como organizativas para adecuar de la mejor manera posible la máxima eficacia con el mínimo riesgo tratando de mejorar la comodidad de los pacientes ante la realización del control y el buen desarrollo de los propios Servicios de Hematología¹.

Historia del tratamiento anticoagulante

Desde que comenzó su uso se pusieron dos cosas en evidencia, su efectividad en el tratamiento de los procesos trombóticos y también su alto riesgo hemorrágico.

El tiempo de protrombina demostró desde el inicio que era el parámetro más adecuado para controlar la dosis que tomar, pero no podía estandarizarse dado que cada laboratorio tenía que fabricar su propia tromboplastina.

Más tarde se consiguieron tromboplastinas comerciales que reemplazaron rápidamente a las anteriores; estos reactivos seguían mostrando poca concordancia entre los resultados obtenidos entre ellos y sus efectos clínicos ya que eran obtenidos de diferentes especies animales y su grado de contaminación era variable.

En 1962 el "Manchester Regional Thromboplastin Scheme" comenzó a utilizar una tromboplastina de cerebro humano². A la vista de los buenos resultados obtenidos interlaboratorios en 1969 la British Society of Haematology la adoptó como el reactivo nacional de referencia.

En 1983 Kirkwood propuso el sistema INR (índice normalizado internacional) como forma de expresión internacional que fue aprobado por la Organización Mundial de la Salud (OMS) y así se hizo realidad la estandarización internacional del tiempo de protrombina³.

Durante los años 1960-1980 uno de los problemas más importantes, derivados en gran parte de lo anteriormente descrito, fue el tratar de definir si las dosis altas utilizadas preferentemente en Estados Unidos eran más adecuadas que las dosis bajas manejadas en Europa y cuando se debía utilizar cada una. La publicación de Hull en 1982 aclaró la controversia mostrando que con igual efectividad había más seguridad con las dosis bajas.

Las técnicas manuales para la determinación del tiempo de protrombina utilizadas en los primeros años fueron reemplazadas progresivamente por los coagulómetros semiautomáticos, automáticos y más tarde aparecieron los portátiles.

Las primeras guías que se hicieron aconsejando rangos terapéuticos fueron publicadas por la British Society for Haematology en 1984 y desde 1985 el American College of Chest Physicians (ACCP) en "Consensus Meeting on Antithrombotic Therapy" publica periódicamente las guías que hoy son referencia obligada para quienes trabajamos en este campo. Ya en 1998 empezaron a aparecer también programas informáticos como ayuda en la dosificación del tratamiento anticoagulante oral (TAO) que se han ido desarrollando y hoy en día se reconocen como de inestimable ayuda⁴.

Este repaso de la historia es imprescindible para poner de manifiesto el papel fundamental de los hematólogos en el desarrollo y optimización del TAO. El éxito indudable obtenido ha permitido extender su uso a una población cada vez mayor en número y también en edad, aunque generándose también nuevos problemas, sobre todo logísticos, debido a la masificación que esto ocasiona y que afectan tanto a los usuarios como a la organización de los servicios sanitarios^{5,6}.

Control de la terapéutica anticoagulante oral

Tradicionalmente este control ha sido tarea del hematólogo dentro de los Servicios de Hematología hospitalarios, fundamentalmente por ser los autores imprescindibles del control analítico. Es obvio además que su formación específica en el campo de las enfermedades trombohemorrágicas les confieren una autoridad innegable, aunque no exclusiva, en el seguimiento clínico y asumiendo las dos funciones, analítica y clínica, se facilitaba la comodidad del paciente. Pero la disponibilidad de coagulómetros portátiles que no requieren extracción de sangre venosa sino que una muestra de sangre capilar obtenida por punción digital es suficiente para la realización del INR ha cambiado las cosas⁷.

Principales modelos organizativos actuales

En la actualidad en nuestro país existen fundamentalmente tres modelos diferentes para control del TAO⁸:

1. El clásico, en el que las muestras de sangre venosa son recolectadas bien en el mismo hospital o en diferentes centros de salud y enviadas al hematólogo.
2. El mixto, en el que la obtención de la muestra y su procesamiento mediante punción capilar y coagulómetro portátil se hace en los centros de atención primaria, este resultado es volcado al sistema informático hospitalario y los hematólogos, son los encargados de pautar la dosis que tomar.

3. El descentralizado, que está desarrollándose en los últimos años en los Centros de Salud, utiliza los coagulómetros portátiles y es el médico de atención primaria el responsable tanto del control analítico como clínico.

Ventajas y desventajas

La fórmula más conveniente para llevar a cabo este control no está unánimemente definida, de ahí este debate.

Pero a la hora de diseñar nuevas formas a aplicar hay tres premisas a las que no se puede renunciar:

1. El control del TAO no se debe reducir a un ajuste de dosis en función de un resultado analítico sino que parte fundamental del mismo es el consejo clínico basado en las múltiples variables que influyen el nivel de anticoagulación.
2. El mejor control es aquel realizado por quien tiene más experiencia analítica y clínica y más información actualizada disponible tanto en relación con la extracción de la muestra como la facilitada por el propio paciente para dosificar la nueva pauta.
3. Además, debe ser realizado en condiciones favorables de dedicación, tiempo y comodidad y la sobrecarga asistencial no puede hacernos renunciar a las mismas.

El primer modelo descrito, no elegido por sus ventajas sino impuesto por la masificación actual, trata de acercar el control al paciente utilizando el centro de salud para la extracción de muestra, recogida de hoja informativa y entrega de resultados, pero manteniendo el control tanto analítico como clínico en manos del hematólogo.

Este modelo a mi juicio presenta los siguientes inconvenientes:

1. El paciente necesita hacer varias visitas para obtener el resultado.
2. La muestra siempre debe ir acompañada de una hoja informativa con preguntas preestablecidas y puede haber dificultades u omisiones en la recolección de datos.

La segunda modalidad puede plantear los mismos inconvenientes que la anterior y además los resultados que se facilitan no han estado directamente bajo la supervisión del responsable final.

La tercera opción es la que hoy en día a mi juicio puede aprovechar mejor todos los avances conseguidos por los expertos en este campo, tanto analíticos como clínicos, aportando además comodidad y por tanto calidad de vida al paciente.

El médico de atención primaria es la persona que tiene más información global del paciente.

La incomodidad que supone para el paciente el tener que acudir periódicamente al control se minimiza al

poder utilizar la visita de forma global para todas las necesidades sanitarias.

Posibles soluciones

En la actualidad el médico de atención primaria tiene entrenamiento y experiencia demostrada con resultados muy satisfactorios en el control de diferentes patologías crónicas en situaciones estables que también precisan control analítico y clínico (diabetes, hipertensión, etc.). Para aplicar el control del TAO también se necesita un conocimiento y entrenamiento adecuado que hoy en día sólo es ofrecido en el sistema MIR a los médicos hematólogos; pero si buscamos soluciones a un problema, esto, que hoy en día ya se está haciendo aunque no de forma generalizada⁹⁻¹¹ unas veces con el acuerdo de los hematólogos y otras no, puede ser claramente mejorable mediante cursos teóricos y de entrenamiento dados por los hematólogos que tienen la experiencia, a los médicos de atención primaria y a los médicos residentes de familia dentro de la formación MIR.

Pero para que esta forma de control funcione bien es necesario establecer claramente dentro de que márgenes están los posibles beneficiarios. No todos los pacientes deben acogerse a esta modalidad de tratamiento; hay situaciones donde el control analítico mediante la punción venosa y determinación en coagulómetros automáticos es claramente superior y no debe ser sustituido por la comodidad del portátil, es el caso de pacientes que inician el tratamiento a los que se debe confirmar la indicación, establecer su duración y vigilar el nivel terapéutico en la fase inicial y hasta que su nivel de anticoagulación sea estable, descontrolos que pueden surgir por diferentes razones, pacientes con riesgo elevado de hemorragia o trombosis, preparación para procedimientos cruentos, embarazo, etc.

En los últimos años se han aprovechado las ventajas que aportan los coagulómetros portátiles fuera del laboratorio para extender su uso a un determinado perfil de pacientes que mediante entrenamientos y supervisiones adecuadas sean capaces de automedicarse en su domicilio. Diferentes estudios ponen de manifiesto la bondad de este método cuando se realiza en condiciones adecuadas de elección de pacientes¹²⁻¹⁴.

Si a todos aquellos pacientes que se incluyen en rangos terapéuticos estables o aceptables y sin características especiales que les haga ser susceptibles de riesgos trombohemorrágicos añadidos, se les puede ofrecer la comodidad de la cercanía del control a su domicilio (o si las condiciones lo permiten el autocontrol), se puede evitar la masificación y presión asistencial en los Servicios de Hematología y es indudable que a aquellos otros en los que el control por el hematólogo es necesario se les podrá dedicar toda la atención necesaria en las mejores condiciones.

Es evidente que el hematólogo puede perfectamente llevar un exhaustivo control de todos los pacientes anticoagulados con entrevista personal, conocimiento completo de su historia clínica, hábitos dietéticos,

cumplimiento terapéutico, etc., pero esto significa convertirle en un médico de cabecera, muy especializado en TAO y dado el actual volumen de usuarios, limitándole casi exclusivamente a esa tarea e impidiéndole desarrollar y aplicar todos los conocimientos para los que ha sido formado.

Conclusiones

Los hematólogos que trabajan en el campo de la Hemostasia y Trombosis a mi juicio deben ocuparse de aquellos problemas que por su complejidad se escapan de la rutina fácilmente manejable por otros profesionales que con otros recursos como es el conocimiento global del paciente y las guías terapéuticas orientativas hechas por los hematólogos pueden resolverlo con igual eficacia y mayor comodidad para el paciente. Esto permitirá que el crecimiento de las Unidades de Trombosis y Hemostasia pueda realizarse, incorporando los conocimientos que se van adquiriendo en investigación básica en biología molecular, genética, etc., a nuestros laboratorios con técnicas que permitan profundizar en campos tan importantes y en desarrollo como la trombofilia hereditaria y adquirida, etc., y aplicando los resultados a la práctica clínica así como participando en estudios en colaboración y ensayos clínicos que pueden dar soluciones a los problemas que tenemos ahora planteados entre los que se encuentra conseguir un fármaco que presente por lo menos todas las ventajas que tienen los dicumarínicos evitando las molestias de los pinchazos y los controles periódicos¹⁵⁻¹⁷.

Bibliografía

1. Ansell J, Hirsh J, Poller L, Bussey H, Jacobson A, Hylek E. The Pharmacology and Management of the Vitamin K Antagonist. The Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. 2004;126:204S-33S.
2. Poller L. The standardisation of oral anticoagulant treatment. The Manchester Regional Thromboplastin Scheme. *BMJ*. 1964;2:565-6.
3. Kirkwood TBL. Calibration of reference thromboplastin and standardisation of the prothrombin time ratio. *Thromb Haemost*. 1983;36:230-6.
4. Marco F, Sedano C, Bermúdez A, Duarte M, Zubizarreta A. Improving methods to assess therapeutic quality control of treatment with oral anticoagulants. *Thromb Haemost*. 2000; 84:920-1.
5. Mannucci PM, Poller L. Venous thrombosis and anticoagulant therapy. Historical review. *Br J Haematol*. 2001;114:258-70.
6. Poller L. International Normalized Ratio (INR): the first 20 years. *J Thromb Haemost*. 2004;2:849-60.
7. Van den Besselaar AM, Breddin K, Lutze G, et al. Multicenter evaluation of a new capillary blood prothrombin time monitoring system. *Blood Coagulation and Fibrinolysis*. 1995;6: 726-32.
8. Documento de Consenso y Posicionamiento Oficial de la AEHH y SETH. Recomendaciones sobre el Control del Tratamiento Anticoagulante Oral Ambulatorio. 2002.
9. Pell JP, Alcock J. Monitoring anticoagulant control in general practice: comparison of management in areas with and wit-

- hout access to hospital anticoagulant. *Br J Gen Pract.* 1994;44:357-8.
10. Fitzmaurice DA, Hobbs FDR, Murray JA: Monitoring oral anticoagulation in primary care. *BMJ.* 1996;312:1431-2.
 11. Alonso R, Barroso C, Álvarez I, Alcaraz A, Puche N, Gordillo FJ. Situación actual del control de la anticoagulación oral en atención primaria. *Aten Primaria.* 1999;24:127-33.
 12. Self-testing and self management of oral anticoagulant therapy: consensus of the Italian federation of anticoagulation clinics. *Haematologica.* 2003;88 Suppl 3:1-10.
 13. Tripodi A. Prothrombin time international normalized ratio monitoring by self-testing. *Curr Opin Hematol.* 2004;11:141-5.
 14. Menéndez-Jandula B, Souto JC, Oliver A, Montserrat I, Quintana M, et al. Management of Oral Anticoagulant Therapy with Clinic Management. A Randomized Trial. *Annals of Internal Medicine.* 2005;142:1-10.
 15. Vicente V. Formación del investigador clínico. *Haematologica* 2004. XLVI Reunión Nacional de la AEHH y XX Congreso Nacional de la SETH.
 16. Mannucci PM, Roberts HR. Uncertain times for research on hemophilia and allied disorders. *J Thromb Haemost.* 2005;3:423.
 17. Marongiu F, Barcellona D. The future of the anticoagulation clinics: a journey to thrombosis centres? *Haematologica.* 2005;90:298-301.

Valor diagnóstico de los anticuerpos antiplaquetarios

COORDINADOR: T. PINTADO. *Madrid*

SÍ: VALOR DIAGNÓSTICO DE LOS ANTICUERPOS ANTIPLAQUETARIOS

N. PUIG, E. REAL, M.J. ARILLA, R. IGLESIAS, M.D. CARRERA, I. GARCÍA, A. REGADERA, M. FERNÁNDEZ, M. GARCÍA. E. ALBA, F. MARTÍNEZ, R. ROIG Y J.A. MONTORO.

Centro de Transfusión de la Comunidad Valenciana. Hospital Lluís Alcanyis de Xàtiva, Hospital de Sagunto, Hospital General de Valencia, Hospital Arnau de Vilanova de Valencia, Hospital General de Castellón, Hospital de Requena, Hospital Peset Aleixandre de Valencia y Hospital Francisco de Borja de Gandía.

Introducción

Los antígenos plaquetarios se empezaron a estudiar cuando se relacionaron los anticuerpos frente a estos antígenos con ciertas patologías. La nomenclatura actual HPA (*human platelet antigen*), fue adoptada en 1990, y revisada en el 2003. se han definido 24 aloantígenos específicos de plaquetas, de los cuales 12 están agrupados en 6 sistemas bialélicos, la estructura molecular se conoce en 22 de los 24 alelos. Están localizados principalmente en las glucoproteínas IIb/IIIa, (CD41/CD61), Ib/IX/V(CD42) y Ia/IIa (CD49/CD29) VLA-2¹.

Las técnicas más comunes para el estudio de los anticuerpos antiplaquetarios son:

1. Inmunofluorescencia (PIFT), con citometría o microscopía.
2. *Monoclonal antibody immobilization of Platelet antigens* (MAIPA).
3. Técnicas de fase sólida (*solid phase red cell adherence assay*).
4. Técnicas de ELISA (*ELISA based techniques*).

Desde el año 1990, nosotros estamos utilizando la técnica de PIFT por citometría de flujo como técnica de rutina, tanto para detectar aloanticuerpos como para autoanticuerpos antiplaquetarios².

Aloanticuerpos

Los aloanticuerpos se producen después de un estímulo antigénico por transfusión, trasplante o embarazos; suelen ser IgG y son responsables de patologías como:

1. Púrpura postransfusional (PPT).
2. Trombocitopenia aloinmune postransfusional pasiva.
3. Trombocitopenia aloinmune asociada a trasplante.
4. Refratariedad a la transfusión de plaquetas (RTP).
5. Trombocitopenia neonatal aloinmune (TNA).

La utilidad de la detección de los aloanticuerpos está fuera de toda duda ya que su presencia da el diagnóstico y tiene importancia clave para el tratamiento. Son cuadros poco frecuentes y están producidos por anticuerpos dirigidos frente a los diferentes alelos específicos de las plaquetas, siendo el más frecuente frente al HPA-1a (PLA1).

Púrpura postransfusional

La PPT, es una complicación poco frecuente de la transfusión sanguínea, que consiste en la aparición inesperada de una trombocitopenia grave acompañada de diátesis hemorrágica dentro de los 7-10 días siguientes a una transfusión. Es más frecuente en mujeres de edad media, aunque también se han descrito casos en varones. Todos los componentes sanguíneos son capaces de desencadenar PPT, la transfusión de sangre total, concentrado de hematíes y el plasma.

El diagnóstico diferencial incluye otras causas de trombocitopenia, preferentemente de mecanismo inmunitario, como la púrpura trombocitopénica autoinmune (PTAI) o la inducida por fármacos, El diagnóstico de confirmación se basa en la demostración de la existencia de aloanticuerpos plaquetarios específicos en el suero del paciente. En la mayoría de los casos se detectan anticuerpos anti-HPA-1a (PLA1) en un paciente HPA-1a negativo, aunque también se han descrito anti-HPA-1b, HPA-3a, HPA-3b, HPA-4a, HPA-5a, HPA-5b, HPA-15a, HPA-15b y Nak.³ Los anticuerpos HLA suelen detectarse en muchos de los pacientes, pero su implicación en esta patología no está aceptada³⁻⁷.

El mecanismo patogénico de la PPT no se conoce con seguridad, ya que se destruyen las plaquetas del propio paciente, que son HPA-1a negativo por anticuerpos anti-HPA-1a. se barajan diferentes teorías como la de la absorción del antígeno HPA-1a soluble, la formación de complejos inmunitarios o la presencia de autoanticuerpos a la vez que los aloanticuerpos, pero ninguna de ellas ha podido ser demostrada. El tratamiento de elección son las inmunoglobulinas intravenosas a altas dosis, otros tratamientos como los esteroides y el recambio plasmático también pueden usarse pero los resultados son muy heterogéneos. Las transfusiones de plaquetas no están indicadas aunque pueden ser necesarias en caso de sangrados graves. No está claro el efecto beneficioso de usar plaquetas HPA-1a negativas y tampoco si la transfusión de nuevos productos HPA-1a positivos agrava o prolonga el cuadro.

Trombocitopenia aloinmune pasiva

La trombocitopenia aloinmune pasiva es otro cuadro postransfusional que se puede confundir con el cuadro anterior y se caracteriza por la aparición brusca de trombocitopenia pocas horas después de la transfusión. También se produce por aloanticuerpos plaquetarios pero en este caso no presentes en el enfermo sino en el producto transfundido. Se ha descrito por anti HPA-1a y HPA-5b. La duración de la trombocitopenia suele ser inferior a 1 semana⁸⁻¹¹.

Trombocitopenia aloinmune asociada a trasplante

La trombocitopenia aloinmune asociada a trasplante, es poco frecuente, se han descrito al menos 2 casos en leucemia mieloide crónica, por anti-HPA-1a y por anti-HPA-5b que produjo una trombocitopenia persistente postrasplante al reaccionar con las plaquetas de la médula implantada¹². Destaca el caso de 3 pacientes trasplantados de un mismo donante (2 de riñón y 1 de hígado) que desarrollaron una grave trombocitopenia después del trasplante. Un paciente murió, otro requirió una esplenectomía para resolver la trombocitopenia, y el tercero sufrió un rechazo del hígado trasplantado. La donante tenía anticuerpos anti-HPA-1a y los tres receptores eran homocigotos para este antígeno.

Refractariedad inmunitaria a las transfusiones de plaquetas

La refractariedad inmunitaria a las transfusiones de plaquetas es una de las complicaciones inducidas por las transfusiones de plaquetas que, en ocasiones, puede resultar muy grave. En general, se acepta que el paciente es refractario cuando tras dos transfusiones consecutivas no se produce el incremento esperado en el recuento plaquetario. El papel de los anticuerpos plaquetarios específicos en la refractariedad inmunitaria es muy limitado, siendo la causa más frecuente los

anticuerpos anti-HLA y los anticuerpos del sistema ABO, pudiendo también intervenir los complejos inmunitarios. En la mayoría de los casos se detectan combinados con anticuerpos HLA, pero en ocasiones pueden detectarse aislados. Las especificidades más comunes son anti-HPA-1b y anti-HPA-5b¹³⁻¹⁵.

Trombocitopenia neonatal aloinmune

La TNA es una de las complicaciones más grave de los anticuerpos antiplaquetarios aunque afortunadamente es poco frecuente. Es una alteración producida por incompatibilidad fetomaterna a antígenos plaquetarios. Se produce cuando las plaquetas de la madre carecen de un antígeno presente en las plaquetas del feto. En la mayoría de los casos el antígeno responsable es el HPA-1a, que se encuentra en el 98 % de la población caucásica, seguido del HPA-5b. La trombocitopenia se produce en el feto por paso a través de la placenta de los anticuerpos antiplaquetarios IgG. Se caracteriza por la presencia de una trombocitopenia aislada que se detecta en las primeras horas de vida. La clínica es hemorrágica dependiendo de la gravedad de la trombocitopenia, estimándose que en alrededor del 15-20 % de los casos se produce hemorragia en el sistema nervioso central que a veces ocurre intraútero. La confirmación del diagnóstico nos lo da la presencia del anticuerpo antiplaquetario en el suero de la madre que reacciona con las plaquetas del padre y/o del hijo. El tratamiento de elección también en este caso son las inmunoglobulinas intravenosas a altas dosis y la transfusión de plaquetas compatibles. En nuestra casuística hasta diciembre de 2004 hemos estudiado un total de 112 estudios de trombocitopenias neonatales en los que se sospechaba el origen aloinmune por paso de anticuerpos maternos; encontramos anticuerpos en la madre en 53 estudios, en 24 de ellos habían 26 anticuerpos antiplaquetarios específicos, entre los que destaca 1 caso por anti HPA-4a que es un anticuerpo casi inexistente en caucásicos¹⁶.

Autoanticuerpos

Los autoanticuerpos son responsables principalmente de las PTAI o PTI idiopáticas o asociadas a otras enfermedades o a la toma de ciertos medicamentos. Al contrario que los aloanticuerpos, suelen estar dirigidos frente a las glucoproteínas plaquetarias completas y no frente a los alelos específicos.

Para el estudio de los autoanticuerpos, utilizamos también la citometría de flujo, realizamos:

1. Test de antiglobulina directo (TDP) con anti-IgG, IgM, y antiglobulina polivalente de las plaquetas del enfermo.
2. Test de antiglobulina indirecto del suero (TIP) del paciente frente a plaquetas de donantes sanos tratadas y sin tratar con cloroquina (TIPcl) para evitar interferencia por anticuerpos anti-HLA.

3. El eluido de las propias células de los pacientes frente a plaquetas de donantes sanos.

La especificidad de la técnica nos la da principalmente el eluido, ya que el test directo aislado es muy inespecífico, y la positividad del suero sólo la encontramos en raras ocasiones, en general hay que valorar todos los resultados en conjunto.

En nuestra experiencia hemos revisado los resultados de 1.854 estudios realizados en 4 años. El TDP fue positivo en el 33 % de los pacientes mientras que el TIPcl solo en el 7 %. Una elución positiva confirmó el 60 % de los TDP positivos y además fue positiva en el 6,5 % de los TDP negativos. En 985 estudios (53 %) todas las pruebas fueron negativas, 341 (18 %) se consideraron positivos seguros, 182 (10 %) fueron positivos probablemente inespecíficos (por eluido negativo). En 335 (18 %) estudios no se pudo realizar el eluido debido a la escasez de plaquetas o de muestra (48 % de estos tenían positivo el TDP o TIPcl) y en 11 casos sólo fue positivo el test indirecto. Concluimos que aunque la citometría de flujo es una buena alternativa para el estudio de estos autoanticuerpos, hay un gran número de estudios incompletos debido a problemas de muestras y que además como no todos los estudios proceden de pacientes con trombocitopenia autoinmune es difícil valorar la utilidad de estas técnicas. Necesitaríamos analizar estos datos con una mayor información clínica para conocer el valor real de esta metodología en el diagnóstico.

Basándonos en esto hemos realizado un estudio de la significación clínica en cooperación con los diferentes hospitales de nuestra Comunidad que nos envían peticiones. El trabajo ha consistido en separar los estudios analizados previamente por orígenes y pedir a una persona de cada hospital que nos mandase información sobre los pacientes. Los parámetros clínicos solicitados eran fundamentalmente el diagnóstico final de la trombocitopenia, la presencia o no de diátesis hemorrágica, el tiempo de evolución de la trombocitopenia y si habían recibido tratamiento y cuál había sido la respuesta a éste. Se obtuvieron datos en 400 casos, 221 con anticuerpos negativos, 150 con anticuerpos positivos y 29 que se catalogaron de falsos positivos del test directo al no haberse confirmado con el eluido. En el 70,7 % de los positivos el diagnóstico de la trombocitopenia fue de PTAI primaria o secundaria, frente a un 29 % en los casos de anticuerpos negativos y un 41 % en los informados como inespecíficos. Asimismo en el grupo de anticuerpos positivos hubo un menor porcentaje de trombocitopenias no filiadas que en el anticuerpos negativos. Aplicando el sistema de análisis estadístico SPSS el resultado de los anticuerpos se correlacionó con el tiempo de evolución de la trombocitopenia, con el número de plaquetas, con el diagnóstico inmunitario de la trombocitopenia y con la administración de tratamiento inmunosupresor. Concluimos que la determinación de autoanticuerpos antiplaquetarios es una herramienta útil para el correcto diagnóstico de las trombocitopenias autoinmunes.

Bibliografía

1. Metcalfe P, Watkins NA, Ouwehand WH, et al. Nomenclature of human platelet antigens. *Vox Sanguinis*. 2003;85:240-5.
2. Von dem Borne AEKG, Verneugt FWA, Oosterhoof F, Von Piesz E, Brutel de la Rievère A, Engelfriet CP. A simple immunofluorescence test for detection of platelets antibodies. *Br J Haematol*. 1978;39:195-207.
3. Puig N, Sayas MJ, Montoro JA, Villalba JV, Pla A. Post-transfusion púrpura as the main manifestation of a trilineal transfusion reaction, responsive to steroids: flow-cytometric investigation of granulocyte and platelet antibodies. *Ann Hematol*. 1991;62:232-4.
4. Kickler TS, Ness PM, Herman JH, et al. Studies on the pathophysiology of post-transfusion purpura. *Blood*. 1986;68:347-50.
5. McCrae KR, Herman JH. Post-transfusion purpura: two unusual cases and a literature review. *Am J Hematol*. 1996;52:205-11.
6. Taaning E, Tonnesen F. Panreactive platelet antibodies in post-transfusion purpura. *Vox Sang*. 1999;76:120-3.
7. Howit J, Blumberg N, Snider J, et al. Post-transfusion purpura secondary to an alloantibody reactive with HPA-5a (Br^b). *Transfusion*. 2001;41:633-6.
8. Nijjar TS, Bonacosa IA, Israels LG. Severe acute thrombocytopenia following infusion of plasma containing anti-P1^{A1}. *Am J Hematol*. 1987;25:219-21.
9. Scott EP, Moilan-Bergeland J, Dalmasso AP. Post-transfusion thrombocytopenia associated with passive transfusion of a platelet-specific antibody. *Transfusion*. 1988;28:73-6.
10. Marzich C, Sthrom PL, Ayas M, et al. Neonatal alloimmune thrombocytopenia caused by passive transfer of anti P1^{A1} antibody by blood transfusion. *J Pediatr*. 1996;128:37-139.
11. Warkentin TE, Smith JW, Hayward CPM, et al. Thrombocytopenia caused by passive transfusion of anti-glycoprotein Ia/IIa alloantibody (anti-HPA-5b). *Blood*. 1991;77:2785-9.
12. Panzer S, Kiefel V, Bartram CR, et al. Immune thrombocytopenia more than a year after allogeneic bone marrow transplantation against donor platelets with anti-P1^{A1} specificity: Evidence for a host-derived immune reaction. *Br J Haematol*. 1989;71:259-64.
13. Legler TJ, Fischer I, Dittman J, et al. Frequency and causes of refractoriness in multiply transfused patients. *Ann Hematol*. 1997;74:185-9.
14. Sanz C, Freire C, Alcorta I, Ordinas A, Pereira A. Platelet-specific antibodies in HLA-immunized patients receiving chronic platelet support. *Transfusion*. 2001;41:762-5.
15. Kiefel V, König C, Kroll H, Santoso S. Platelet alloantibodies in transfused patients. *Transfusion*. 2001;41:766-70.
16. Puig N, Muñoz-Díaz E, Monteagudo E, Ribera A, Montoro JA. A second case of neonatal alloimmune thrombocytopenia by anti-HPA-4b (anti-Yuk^a) in a Caucasian family. *Transfusion Medicine*. 1993;2:164-5.

NO

M.L. LOZANO ALMELA

Centro Regional de Hemodonación. Universidad de Murcia.

Introducción

Los anticuerpos antiplaquetarios desempeñan un papel trascendental en una gran variedad de procesos, por lo que la detección serológica de éstos debería ser crucial para su diagnóstico. Sin embargo, a pesar de los avances producidos durante los últimos 50 años en el desarrollo de ensayos *in vitro* para el diagnóstico de trombocitopenias inmunitarias, todavía no se dispone

en diferentes contextos de técnicas lo suficientemente sensibles y específicas.

En general, se han empleado tres tipos de ensayos. Los de tipo I, tras la incubación de plaquetas normales con el suero problema, miden una respuesta plaquetaria, como la agregación o la liberación de serotonina. La mayoría de estas técnicas se han abandonado debido a su baja sensibilidad y especificidad, aunque el ensayo de liberación de serotonina se sigue empleando para el diagnóstico de trombocitopenias inducidas por heparina (HIT). Los ensayos de fase II evalúan la presencia de inmunoglobulinas asociadas a plaquetas. Estas se encuentran aumentadas en pacientes con trombocitopenias tanto de causa inmune como no inmune, por lo que su valor es limitado. Los ensayos de clase III detectan anticuerpos unidos a glucoproteínas plaquetarias específicas, evitando en gran medida los problemas relacionados con los ensayos fase I y II respecto a sensibilidad y especificidad, aunque no están completamente exentos de limitaciones diagnósticas en los desórdenes trombocitopénicos inmunitarios. Además de éstos, algunos laboratorios siguen empleando las técnicas de microlinfotoxicidad para demostrar la presencia de anticuerpos HLA (antígeno de histocompatibilidad) en el suero. Puesto que la célula diana es el linfocito, no se detectan anticuerpos contra antígenos plaquetarios. Las técnicas de detección de anticuerpos asociados a fármacos diferentes a heparina que causan trombocitopenias, son ensayos de fase II o III en los que la droga está presente en todos los tampones empleados. Ocasionalmente, los anticuerpos antiplaquetarios pueden afectar la función de glucoproteínas plaquetarias, por lo que los defectos funcionales habría que analizarlos con técnicas específicas. No obstante, puesto que lo más corriente es que el problema clínico causado por los anticuerpos antiplaquetarios sea la trombocitopenia, nos centraremos en estos cuadros. Así pues, con la gran variedad de técnicas disponibles, es importante para un laboratorio de inmunología plaquetaria elegir los procedimientos que son más eficaces en el diagnóstico de las trombocitopenias inmunitarias. La aproximación variará en función del diagnóstico de presunción, y a menudo incluirá una combinación de ensayos de entre las categorías citadas anteriormente.

Aloinmunidad

Los anticuerpos dirigidos contra antígenos plaquetarios (HPA), antígenos leucocitarios (HLA) y del grupo ABH, son responsables de tres síndromes distintos: la trombocitopenia neonatal aloinmune, la púrpura posttransfusional, y la refractariedad a las transfusiones plaquetarias.

Trombocitopenia neonatal aloinmune (NAIT)

La trombocitopenia fetal es el resultado de la transferencia de aloanticuerpos maternos a través de la ba-

rrera placentaria. La incompatibilidad fetomaterna más frecuentemente encontrada es la asociada al sistema HPA-1 seguida por el sistema HPA-5. Aunque existe cierta controversia, este síndrome también puede resultar de la transferencia de anticuerpos contra los sistemas HLA y ABH. Cuando se sospecha este diagnóstico, generalmente se extrae suero de la madre para la detección de anticuerpos, y sangre tanto de la madre como del padre del niño afectado, para el tipo HPA serológico o genético. Estudios de serie amplias indican que se detectan anticuerpos con especificidad anti-HPA en aproximadamente la tercera parte de los casos con elevada sospecha de NAIT¹, siendo los HPA-1a la mayoría de casos (80 %), y en menor medida HPA-5b, HPA-3a y HPA-1b. El isotipo de las inmunoglobulinas no se relacionan con la gravedad de la enfermedad², y existe discrepancia acerca de si el título de inmunoglobulina lo hace^{2,3}. Puesto que en embarazadas existen anticuerpos con especificidad anti-HPA-1a que son transitorios, y en otros casos se pueden producir tan sólo tras el parto, tiene más valor predictivo de gravedad de la enfermedad, no la determinación de anticuerpos anti-HPA-1a en embarazadas negativas para este antígeno, sino la presencia del antígeno HLA-DRB3*0101. En el 30 % de los casos con presunción de la enfermedad, tan sólo se identifican anticuerpos con especificidad HLA clase I, una frecuencia que por otra parte es similar a la descrita en embarazos normales, mientras que en el 30 % restante no hay evidencia de aloanticuerpos.

Cuando se sospeche este cuadro en recién nacidos con trombocitopenia o hemorragia en ausencia de enfermedad sistémica, teniendo en cuenta la necesidad del rápido tratamiento de estos pacientes para minimizar las complicaciones neurológicas, existe justificación clínica de tratar empíricamente a estos pacientes sin esperar los resultados serológicos, con plaquetas de donante único ABH, Rh (D) compatibles, y si se ignora la especificidad del anticuerpo, HPA-1a y HPA-5b negativas.

Púrpura posttransfusional (PPT)

La PPT cursa con trombocitopenia grave en un paciente que ha producido aloanticuerpos específicos contra las plaquetas poco tiempo después de una transfusión, habitualmente de concentrados de hematíes. En la fase aguda de la enfermedad, tanto las plaquetas autólogas antígeno negativas como las plaquetas transfundidas son destruidas, y a diferencia de la NAIT, los anticuerpos producidos contra los antígenos HPA tienen un título alto y son fácilmente detectables. Los ensayos de laboratorio para confirmar el diagnóstico de PPT conllevan la demostración de los aloanticuerpos plaquetarios por técnicas que empleen los antígenos plaquetarios inmovilizados (p. ej., MAIPA) o inmunofluorescencia, y la demostración de la ausencia del antígeno correspondiente en las plaquetas del paciente empleando un ensayo fase III con anticuerpos conocidos contra HPA, o mediante genotipo.

Los aloanticuerpos que ocasionan la PPT son IgG con especificidad anti-HPA-1a en la mayoría de casos, habiéndose también identificado anticuerpos contra HPA-1b, HPA-2b, HPA-3a, HPA-3b, HPA-4a y HPA-5b. Ocasionalmente se detecta más de un aloanticuerpo en un único paciente con PPT. Al igual que en la NAIT, la presencia de la enfermedad se asocia con antígenos HLA (HLA-DR3 y HLA-DRw52a)⁴. Sin embargo, se puede estar frente a un paciente con PPT con aloanticuerpos anti-HPA ya preformados, y éstos pueden no ser detectables en el momento de la trombocitopenia, posiblemente debido a la adsorción a las plaquetas infundidas⁵.

Además, ha sido propuesta la presencia de autoanticuerpos específicos contra las plaquetas durante la fase inicial de la respuesta inmunitaria anamnésica. Este fenómeno autoinmune que parece quedar limitado a las etapas iniciales de PPT, cursa contra las GPIIb/IIIa, GPIb/IX y GPIa/IIa, lo que sugiere una hipótesis de seudo especificidad⁶. La sospecha de este cuadro es por tanto importante, pues la identificación de estos autoanticuerpos no excluye el diagnóstico de PPT.

Asimismo, el diagnóstico diferencial entre HIT y PPT desde el punto de vista clínico es difícil en pacientes sometidos a intervenciones quirúrgicas bajo tratamiento con heparina y trombocitopenia aislada, lo que resulta trascendental pues el tratamiento del primero consiste en evitar las hemorragias, mientras que el del segundo son los episodios tromboembólicos. Debido a la falta de especificidad de la identificación de anticuerpos-HIT, este ensayo puede ser positivo a pesar de que los pacientes en realidad sufran de PPT⁴.

Refractariedad a las transfusiones plaquetarias

Muchos pacientes trombocitopénicos politransfundidos no tienen incrementos plaquetarios tras las transfusiones. Esto puede deberse hasta en un 80 % de los casos a factores no aloinmunes, habiéndose reducido de forma significativa la refractariedad inmunitaria en los últimos tiempos debido al mayor empleo de productos leucodeplecionados. En los casos de constatación inmunitaria del cuadro, la mayoría (82 %) se debe a inmunización contra antígenos del sistema HLA clase I, en menor proporción exclusivamente contra los sistemas HPA (5 %), mientras que en el 13 % se asocian ambos tipos de anticuerpos. En la actualidad, la determinación de aloanticuerpos en el suero de pacientes que no responden a transfusiones de plaquetas es una práctica habitual y en la práctica, aproximadamente la mitad de los pacientes referidos para soporte con plaquetas compatibles no tiene evidencia de anticuerpos HPA o HLA. Esto en parte puede ser debido a que en el momento de la determinación estuviera iniciándose la aloinmunización, a la adsorción de aloanticuerpos a las plaquetas infundidas en el momento de realizar la determinación, o porque se empleen técnicas de microlinfotoxicidad para detectar los anticuerpos anti-HLA que tienen menor sensibilidad que las anteriores. Es más adecuado el

uso de otros ensayos como el MAIPA, citometría o el ELISA, puesto que el porcentaje de anticuerpos anti-HLA que no son citotóxicos es elevado (hasta el 30 %), aunque éstos sí son capaces de destruir las plaquetas transfundidas incompatibles⁷.

Estudios previos no han demostrado que la positividad de estos ensayos se correlacione con la recuperación plaquetaria a transfusiones aleatorizadas de plaquetas^{8,9}. Respecto a la respuesta a transfusiones de plaquetas HLA-compatibles en pacientes inmunizados, un reciente estudio demuestra que la presencia de aloanticuerpos se asocia a una discreta significativa mejor recuperación de plaquetas, aunque las transfusiones consideradas con éxito (cifras de recuperación > 20 % tras 1 h, o > 10 % tras 16 h de la infusión) no son significativamente diferentes en función de la positividad o no de estos ensayos¹⁰. Adicionalmente, los pacientes refractarios a los que a pesar de la negatividad en las pruebas de detección de aloanticuerpos se infunden plaquetas HLA compatibles presentan también mejores recuperaciones, lo que parece indicar las limitaciones de estos ensayos¹⁰.

Autoinmunidad

Púrpura trombocitopénica autoinmune

La púrpura trombocitopénica autoinmune (PTI) es una enfermedad adquirida que presenta dos criterios diagnósticos: *a*) trombocitopenia aislada, con recuentos sanguíneos y examen del frotis de sangre periférica normales, y *b*) ausencia de condiciones clínicas aparentes asociadas que pudieran causar trombocitopenia¹¹. La etiología de la PTI es desconocida, pero parecen influenciarla tanto factores genéticos como ambientales. La patogenia se relaciona con la destrucción plaquetaria y/o inhibición de la producción de plaquetas a través de anticuerpos específicos. Sin embargo, estos anticuerpos no son demostrables en todos los pacientes, y los ensayos para la detección de anticuerpos antiplaquetarios todavía no han mostrado ser importantes para la toma de decisiones. Los anticuerpos antiplaquetarios también se han identificado en un porcentaje elevado (hasta el 40 %) de individuos sanos. Estos anticuerpos, no obstante, suelen tener un título más bajo, y generalmente se dirigen contra proteínas del interior de las plaquetas. A pesar de que durante 40 a 50 años se han buscado ensayos serológicos para el diagnóstico de PTI, el diagnóstico de presunción continúa realizándose cuando la historia es compatible (p. ej., ausencia de ingesta de fármacos que pueden causar trombocitopenia, como quinina, sulfonamidas o heparina), y el examen físico, el recuento sanguíneo completo, y el examen de frotis de sangre periférica no sugieren otras etiologías para una trombocitopenia aislada. Las únicas pruebas adicionales recomendadas de acuerdo a la Sociedad Americana de Hematología¹² son la detección de virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) en pacientes con factores de riesgo, el aspirado medular en pacientes

mayores de 60 años para excluir síndrome mielodisplásico, y ensayos de función tiroidea para descartar la presencia de hipertiroidismo o hipotiroidismo oculto antes de la esplenectomía electiva. Esta recomendación es diferente a lo que es la práctica habitual de muchos profesionales, pero de acuerdo a la ausencia de datos que indican que el examen de anticuerpos antiplaquetas pueda afectar a decisiones de manejo de los pacientes.

La falta de valor del análisis de los anticuerpos antiplaquetas puede ser ilustrado en las siguientes observaciones:

1. Un pequeño estudio compara pacientes con PTI con pacientes en los que inicialmente se sospechaba que pudieran tener PTI, pero que posteriormente el diagnóstico fue diverso¹³. Los ensayos comerciales comúnmente empleados para detectar tanto IgG unida a plaquetas como libre no tuvieron valor predictivo.
2. Una serie mayor incluyó a 90 pacientes con diagnóstico clínico de PTI, y a 160 pacientes con diagnóstico de trombocitopenia asociada al embarazo (trombocitopenia gestacional) y analizó muestras mediante ocho ensayos diferentes realizados en cuatro laboratorios con experiencia en anticuerpos antiplaquetas¹⁴. No se observaron diferencias entre los dos grupos con seis de los ensayos; con el séptimo se apreció diferencias a favor de las pacientes con trombocitopenia gestacional, y con el octavo a favor de los pacientes con PTI.
3. En el subgrupo de 40 pacientes con PTI que en el estudio previo tenían una diferencia estadísticamente significativa para la presencia de anticuerpos específicos contra glucoproteínas plaquetarias ($p = 0,02$)¹⁴, cuando las mismas muestras de estos pacientes se analizaron en ocho laboratorios diferentes, los resultados de estos ensayos fueron, sin embargo, contradictorios¹⁵.

Respecto a las técnicas empleadas en el contexto de esta enfermedad, los ensayos de fase I, por su falta de sensibilidad y especificidad, ya prácticamente no se emplean. Los ensayos de fase II, al medir la IgG asociada a plaquetas, de la cual sólo una pequeña proporción es autoanticuerpo específico plaquetario, pueden reflejar niveles circulantes de IgG, más que la presencia de anticuerpos antiplaquetas. Aunque estos ensayos pueden ser muy sensibles (78 %), tienen una baja especificidad (19 %), esto es, mientras que tienen un valor predictivo negativo alto, también presentan una alta tasa de resultados falsos positivos, lo que hace que no resulten ser herramientas diagnósticas útiles. Los estudios iniciales con ensayos de fase III mostraron resultados prometedores, con una sensibilidad entre el 75 y el 85 %, y una especificidad de casi el 100 %. Sin embargo, éstos eran pequeños estudios en pacientes seleccionados. Desgraciadamente, estudios recientes más amplios, prospectivos, han revelado una baja sensibilidad en la detección de anticuerpos unidos a plaquetas (45-60 %), pero una especificidad más elevada (60-80 %)¹⁶. La negatividad de estos

ensayos en pacientes que cumplen criterios de trombocitopenias inmunitarias idiopáticas no puede descartar el diagnóstico de la enfermedad. Esta baja sensibilidad podría justificarse por diferentes causas, como puede ser la supresión del autoanticuerpo por los tratamientos empleados, problemas con la técnica, como puede ser niveles bajos de anticuerpo o competición por el mismo sitio antigénico –o estérica– con el anticuerpo monoclonal empleado, y la implicación de antígenos plaquetarios o de subtipos de inmunoglobulinas diferentes a los analizados. Además, con estas técnicas el índice de reproducibilidad interensayos e interlaboratorio son relativamente bajos, en torno al 55-67 % en la detección de anticuerpos unidos a plaquetas, y menor en lo que concierne a anticuerpos circulantes. Por ello, para que los ensayos de fase III se empleen de forma rutinaria para el diagnóstico serológico de PTI, se debe aumentar la sensibilidad de éstos. Un reciente estudio prospectivo¹⁷ indica que la presencia de anticuerpos antiplaquetas pudiera tener relevancia como factor predictivo de empeoramiento clínico, aunque hay que destacar la heterogeneidad de los pacientes en dicho trabajo, algunos bajo tratamiento inmunosupresor, y otros sometidos a esplenectomía. Además, esto iría en contra del hecho bien conocido de remisiones de la PTI a pesar de la persistencia de autoanticuerpos plaquetarios. Por ello, serían necesarios estudios prospectivos más amplios que demuestren que la “seroconversión” precede al deterioro clínico en pacientes con PTI, e identificar si esta información pudiera así ser de algún valor.

Los datos actuales sugieren que la PTI es una enfermedad heterogénea, en la que diversos mecanismos pueden estar implicados, incluyendo la fagocitosis por macrófagos, la citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos y la destrucción mediada por células T^{18,19}. Esto podría justificar el que a pesar de que innumerables ensayos han sido definidos como diagnósticos de esta enfermedad, éstos sin embargo posteriormente han sido gradualmente enterrados, ante la continua incapacidad de encontrar la técnica ideal en la identificación de este trastorno.

Trombocitopenia debida a fármacos

Pueden ocurrir trombocitopenias, durante, o poco tiempo después de la terapia con ciertos fármacos. Aunque se han responsabilizado a muchos fármacos como inductores de trombocitopenia, la quinina (quinidina), las sulfonamidas, y la heparina son los más frecuentemente implicados. En los ensayos para la detección de estos anticuerpos, de forma típica, el fármaco debe estar presente para que el anticuerpo reaccione. Existen una serie de limitaciones en los métodos de detección de anticuerpos dependientes de fármacos. Por una parte, generalmente se emplean concentraciones del fármaco en exceso en el análisis de muestras, y además, el paciente puede no estar sensibilizado a la droga nativa, sino a un metabolito de ésta, lo que en ambos casos puede dar lugar a falsos resultados negativos de la técnica.

La trombocitopenia inducida por heparina es una seria complicación inmunitaria de la terapia con heparina caracterizada por trombocitopenia con/sin eventos tromboembólicos y/o necrosis cutánea en presencia de anticuerpos dependientes de heparina. Este cuadro continúa teniendo un diagnóstico clínico, apoyado por técnicas de confirmación de laboratorio. Para el diagnóstico de HIT, se emplean dos tipos de ensayos. Por una parte se detectan anticuerpos contra el complejo heparina-factor 4 plaquetario (PF4) por una técnica de ELISA, y en segundo lugar, la activación plaquetaria inducida por estos complejos puede ser demostrada por una serie de ensayos funcionales. La concordancia entre ambos tipos de técnicas varía entre un 80 a 90 %. Sin embargo, un inconveniente de ambos tipos de ensayos es su falta de especificidad cuando se emplean en pacientes asintomáticos antes de o durante la exposición a heparina. Así, la incidencia de falsos positivos en estos ensayos (resultados positivos en ausencia de HIT o de trombocitopenia) varía entre el 1 % en pacientes sometidos a diálisis, el 10-15 % en enfermos generales, superior a 20 % en cirugía vascular periférica, y cercano al 50 % en *bypass* cardiopulmonar. Por este motivo, no se justifica el empleo de estos ensayos en pacientes asintomáticos que deben recibir o están recibiendo terapia con heparina²⁰.

Conclusiones

La trombocitopenia de causa inmunitaria está causada por anticuerpos que reaccionan con antígenos plaquetarios. Los aloanticuerpos específicos plaquetarios son responsables de la trombocitopenia fetal aloinmune, la púrpura posttransfusional y en ocasiones de la refractariedad a las transfusiones de plaquetas. Los autoanticuerpos plaquetarios están implicados en la etiopatogenia de la púrpura trombocitopénica autoinmune y de la trombocitopenia debida a fármacos. El valor diagnóstico de los ensayos de anticuerpos antiplaquetas es controvertido, puesto que en ocasiones la falta de especificidad de estos métodos, la falta de reproducibilidad y la influencia de consideraciones técnicas, conlleva a que todavía no sea posible emplear estos ensayos para demostrar que un individuo tenga una trombocitopenia inmunitaria. Por ello, la toma de decisiones ante la sospecha de estos cuadros ha de basarse fundamentalmente en la sospecha clínica, aportando los resultados de estas técnicas, en muchos casos, una información no concluyente acerca de estas patologías.

Bibliografía

1. Davoren A, Curtis BR, Aster RH, McFarland JG. Human platelet antigen-specific alloantibodies implicated in 1162 cases of neonatal alloimmune thrombocytopenia. *Transfusion*. 2004; 44:1220-5.

2. Prouix C, Filion M, Goldman M, Bradley A, Devine D, Decary F, et al. Analysis of immunoglobulin class, IgG subclass and titre of HPA-1a antibodies in alloimmunised mothers living birth to babies with or without neonatal alloimmune thrombocytopenia. *Br J Haematol*. 1994;87:813-7.
3. Ohto H, Yamaguchi T, Takeuchi C, Tohyama Y, Sato A, Morita S. Anti-HPA-5b-induced neonatal alloimmune thrombocytopenia: antibody titre as a predictor. *British Journal of Haematology*. 2000;110:223-7.
4. Lubenow N, Eichler P, Albrecht D, Carlsson LE, Kothmann J, Rossocha WR, et al. Very low platelet counts in post-transfusion purpura falsely diagnosed as heparin-induced thrombocytopenia. Report of four cases and review of literature. *Thromb Res*. 2000;100:115-25.
5. Leitner GC, Stiegler G, Hetz H, Horvath M, Hocker P, Panzer S. Post-transfusion purpura without detectable antibodies: their adsorption from the plasma by multiple incompatible platelet transfusions. *Br J Haematol*. 2002;117:994-5.
6. Taaning E, Tonnesen F. Pan-reactive platelet antibodies in post-transfusion purpura. *Vox Sang*. 1999;76:120-3.
7. Internacional forum. Detection of platelet-reactive antibodies in patients who are refractory to platelet transfusions, and the selection of compatible donors. *Vox Sang*. 2003;84:73-88.
8. Levin MD, De Veld JC, Van der Holt B, Van 't Veer MB. Immune and nonimmune causes of low recovery from leukodepleted platelet transfusions: a prospective study. *Ann Hematol*. 2003;82:357-62.
9. Levin M-D, Van der Holt B, De Veld JC, Gratama JW, De Vries W, Van't Veer MB. The value of crossmatch tests and panel tests as a screening tool to predict the outcome of platelet transfusion in a non-selected haematological population of patients. *Vox Sang*. 2004;87:291-8.
10. Levin MD, Kappers-Klunne M, Sintnicolaas K, Van der Holt B, Van Vliet HH, Lowenberg B, et al. The value of alloantibody detection in predicting response to HLA-matched platelet transfusions. *Br J Haematol*. 2004;124:244-50.
11. Cines DB, Blanchette VS. Immune thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med*. 2002;346:995-1008.
12. 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.
13. Raife TJ, Olson JD, Lentz SR. Platelet antibody testing in idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blood*. 1997;89:1112-4.
14. Lescale KB, Eddleman KA, Cines DB, Samuels P, Lesser ML, McFarland JG, et al. Antiplatelet antibody testing in thrombocytopenic pregnant women. *Am J Obstet Gynecol*. 1996; 174:1014-8.
15. Berchtold P, Muller D, Beardsley D, Fujisawa K, Kaplan C, Komaki R, et al. International study to compare antigen-specific methods used for the measurement of antiplatelet autoantibodies. *Br J Haematol*. 1997;96:477-83.
16. Davoren A, Bussel J, Curtis BR, Moghaddam M, Aster RH, McFarland JG. Prospective evaluation of a new platelet glycoprotein (GP)-specific assay (PakAuto) in the diagnosis of autoimmune thrombocytopenia. *Am J Hematol*. 2005;78:193-7.
17. Fabris F, Scandellari R, Ruzzon E, Randi ML, Luzzato G, Girolami A. Platelet-associated autoantibodies as detected by a solid-phase modified antigen capture ELISA test (MACE) are a useful prognostic factor in idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blood*. 2004;103:4562-4.
18. Panitsas FP, Theodoropoulou M, Kouraklis A, Karakantza M, Theodorou GL, Zoumbou NC, et al. Adult chronic idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP) is the manifestation of a type-1 polarized immune response. *Blood*. 2004;103:2645-7.
19. Andersson PO, Wadenvik H. Chronic idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP): molecular mechanisms and implications for therapy. *Expert Rev Mol Med*. 2004;6:1-17.
20. Warkentin TE, Sheppard JJ, Horsewood P, Simpson PJ, Moore JC, Kelton JG. Impact of the patient population on the risk for heparin-induced thrombocytopenia. *Blood*. 2000;96:1703-8.