Colección
Trabajos Distinguidos
Serie
Hematología
es una publicación de la Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC)

Volumen 1, Número 2, Abril 2009

Dirección, Comité de Expertos, Fuentes Científicas.....1

Artículos distinguidos

A - Anticoagulación en Pacientes con Insuficiencia Cardíaca
Ferruccio De Lorenzo, SIIC.....2

Informes seleccionados

Reseñas seleccionadas

1 - La Terapia de Intensificación Posinducción Temprana Mejora la Supervivencia en los Niños y Adolescentes con Leucemia Linfoblástica Aguda de Alto Riesgo...
Seibel N, Steinherz P, Gaynon P y colaboradores
Blood 111(5):2548-2555, Mar 2008.....6

2 - El Bortezomib Asociado con Melfalán y Prednisona para el Tratamiento Inicial del Mieloma Múltiple
San Miguel J, Schlag R, Richardson P y col.
New England Journal of Medicine 359(9):906-917, Ago 2008.....7

3 - Resultados a Largo Plazo del Régimen de Fludarabina, Ciclofosfamida y Rituximab como Tratamiento Inicial de la Leucemia Linfocítica Crónica
Tam C, O'Brien S, Keating M y col.
Blood 112(4):975-980, Ago 2008.....9

4 - Resultados del Trasplante Singénico de Células Madre Hematopoyéticas en la Leucemia Aguda...
Fouillard L, Labopin M, Rocha V y col.
Haematologica 93(6):834-841, Jun 2008.....10

5 - Trasplante de Donante no Relacionado en Adultos con Leucemia Linfoblástica Aguda con Cromosoma Filadelfia Negativo en la Primera Remisión Completa
Marks D, Perez W, Weisdorf D y col.
Blood 112(2):426-434, Jul 2008.....12

6 - Valor Relativo de la ZAP-70, de CD38 y del Estado de Mutación de la Inmunoglobulina en la Predicción de Enfermedad Agresiva en la Leucemia Linfocítica Crónica
Rassenti L, Jain S, Kipps T y col.
Blood 112(5):1923-1930, Sep 2008.....14

7 - Linfocitosis Monoclonal de Células B y Leucemia Linfocítica Crónica
Rawstron A, Bennett F, Hillmen P y col.
New England Journal of Medicine 359(6):575-583, Ago 2008.....15

8 - Los Linfomas Difusos de Células B Grandes con Fenotipo de Centro Germinal o con Otro Fenotipo Tienen la Misma Evolución después del Trasplante Autólogo de Precursores Hematopoyéticos
Costa L, Feldman A, Ansell S y col.
British Journal of Haematology 142(3):404-412, Ago 2008.....17

Novedades seleccionadas

9 - Un Esquema de Tratamiento Intensivo con Decitabina en Bajas Dosis Optimiza la Modulación Epigenética y la Respuesta Clínica en el Síndrome Mielodisplásico
Kantarjian H, Oki Y, Issa J y col.
Blood 1091):52-57, Ene 2007.....19

10 - Factores Predictivos de Fracaso Terapéutico con los Inhibidores de la Tirosina Quinasa en la Leucemia Mieloide Crónica
Tam C, Kantarjian H, Cortes J y col.
Blood 112(3):516-518, Ago 2008.....21

11 - Tratamiento con Rituximab en la Púrpura Trombocitopénica Inmunitaria Crónica
Godeau B, Porcher R, Bierling P y col.
Blood 112(4):999-1004, Ago 2008.....22

12 - Comparan el Perfil de Riesgo y la Respuesta al Tratamiento en Función de la Edad en la Leucemia Mieloide Aguda
Büchner T, Berdel W, Hiddemann W y col.
Journal of Clinical Oncology 27(1):61-69, Ene 2009.....23

13 - La Respuesta Completa al Tratamiento y la Mejoría luego del Tratamiento Secuencial del Mieloma Múltiple se Asocian al Aumento de la Supervivencia
Lahuerta J, Mateos M, San Miguel J y col.
Journal of Clinical Oncology 26(35):5775-5782, Dic 2008.....25

Contacto Directo.....27
Autoevaluaciones de Lectura, Respuestas Correctas.....28

Conexiones Temáticas

Los artículos de Trabajos Distinguidos, Hematología, *pueden ser aprovechados por otras especialidades. A continuación se citan las comprendidas en esta edición:*

Especialidades	*Artículos, números*
Anatomía Patológica	4, 7, 8, 12
Bioquímica	4, 7-9, 12
Cardiología	A
Clínica Médica	A
Cuidados Intensivos	4
Diagnóstico por Laboratorio	4, 6-9, 12
Epidemiología	4
Farmacología	1, 2, 9, 10, 11
Genética Humana	6, 12
Geriatría	13
Hematología	A
Inmunología	3, 4, 6-8, 10, 11
Medicina Familiar	1
Medicina Farmacéutica	1-3, 12
Medicina Interna	4, 9-11, 13
Oncología	1-8, 10, 12, 13
Pediatría	1
Trasplantes	4, 5, 8, 13

Sociedad Iberoamericana
de Información Científica

Rafael Bernal Castro
Presidente

Directora PEMC-SIIC
Rosa María Hermitte

Consejo Superior
Programa SIIC de Educación Médica Continuada (PEMC-SIIC)

Elías N. Abdala, Miguel Aievato, Arturo Arrighi, Laura Astarloa, Michel Batlouni, Pablo Bazerque, Carlos Bertolasi †, Alfredo Buzzi, Rafael Castro del Olmo, Marcelo Corti, Carlos Crespo, Reinaldo Chacón, Juan C. Chachques, Blanca Diez, Bernardo Dosoretz, Ricardo Drut, Juan Enrique Duhart, Miguel Falasco, Germán Falke, Pedro Figueroa Casas †, Juan Gagliardi, Jorge García Badaracco, J.G. de la Garza, Estela Giménez, Vicente Gutiérrez Maxwell, Alfredo Hirschon Prado, Rafael Hurtado, León Jaimovich, Silvia Jovtis †, Miguel A. Larguía, Antonio Lorusso, Néstor P. Marchant, Olindo Martino, Carlos Mautalén, Pablo Mazure, José María Méndez Ribas, Alberto Monchablón Espinoza, Oscar Morelli, Amelia Musacchio de Zan, Roberto Nicholson, Domingo Palmero, Omar J. Palmieri, Rodolfo Sergio Pasqualini, Santiago Pavlovsky, Jorge A. Pilheu, Eduardo Pro, María Esther Río de Gómez del Río, Gonzalo Rubio, Ariel Sánchez, Amado Saúl, Elsa Segura, Fernando Silberman, Artun Tchoulajman, Norberto Terragno, Roberto Tozzini, Marcelo Trivi, Máximo Valentinuzzi, Eduardo Vega, Alberto M. Woscoff, Roberto Yunes, Ezio Zufardi.

SIIC, Consejo de Dirección:
Edificio Calmer
Avda. Belgrano 430,
(C1092AAR),
Buenos Aires, Argentina.
Tel.: +54 11 4342 4901
www.siicsalud.com

Registro Nacional de la Propiedad Intelectual en trámite. Hecho el depósito que establece la ley Nº 11723. Los textos que en esta publicación se editan expresan la opinión de sus firmantes o de los autores que han redactado los artículos originales. Trabajos Distinguidos/ Trabalhos Destacados y Temas Maestros son marcas y procedimientos internacionalmente registrados por la Sociedad Iberoamericana de Información Científica. Prohibida la reproducción total o parcial por cualquier medio sin previa autorización por escrito de la Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC).

Información adicional en
www.siicsalud.com

Artículo completo en
www.siic.info

Colección
Trabajos Distinguidos
Serie
Hematología

www.trabajosdistinguidos.com/trabdis.php

Director Ejecutivo
Santiago Pavlovsky

Comité de Expertos
Arturo Beltran Ortega, Angel N. Bracco †, Patricia Casais, Claudia Silvia Corrado, Jaime de la Garza Salazar, Alba de la Torre, Bernardo Dosoretz, Isolda Fernández, Eduardo Luis Huertas, Juan Carlos Lamattina †, Juliana Martínez Rolón, Susana Meschengieser, Marisol Michelet, Gustavo Milone, José Mordoh, Pablo Mountford, Astrid Pavlovsky, Carolina Pavlovsky, Miguel A. Pavlovsky, Santiago Pavlovsky, Guillermina Remaggi, Federico Sackmann Massa, Julio C. Sánchez Avalos.

Fuentes Científicas

Acupuncture & Electro-Therapeutics Research
American College of Neuropsychopharmacology
American Scientist
Anaemia Update (AWG)
Anais da Academia Brasileira de Ciencias
Annals of Internal Medicine
Annals of Saudi Medicine
Annual Review of Medicine
Archives of Internal Medicine
Archives of Pathology & Laboratory Medicine
Artificial Cells, Blood Substitutes, and Immobilization
Artificial Intelligence in Medicine
Assistants (JAAPA)
Atención Primaria
Biotechnology
Blood
Blood Cells, Molecules & Diseases
BMJ
Bone Marrow Transplantation
British Journal of Clinical Practice (BJCP)
British Journal of Hospital Medicine
British Medical Bulletin
Canadian Medical Association Journal
Chest
Chinese Medical Journal
Clinical Autonomic Research
Clinical Biomechanics
Clinical Immunology
Clinical Immunology
Clinical Medicine
Critical Care and Resuscitation
Critical Care Medicine
Critical Reviews in Oncology Hematology
Current Opinion in Biotechnology
Disease Management & Health Outcomes
European Journal of Pain
Folha Médica
Gaceta Médica de México
Gender Medicine
Haematologica
Headache
Health and Quality of Life Outcomes
Health Physics
Hematología
Hematological Oncology
Hematology
Hematology Journal
Hematology-Oncology Clinics of North America
Hipertensión
Hospital Medicine
Hypertension
In Vivo
Indian Journal of Medical Research
Indian Journal of Medical Sciences
Indian Journal of Palliative Care
International Journal of Clinical Practice
Investigation
JAMA
Jornal Brasileiro de Medicina
Journal of Clinical Hypertension
Journal of Clinical Pathology
Journal of Cystic Fibrosis
Journal of Evidence-Based Social Work
Journal of Experimental Medicine
Journal of General Physiology
Journal of Internal Medicine
Journal of International Medical Research
Journal of Laboratory and Clinical Medicine
Journal of Neuropathic Pain & Symptom Palliation
Journal of Postgraduate Medicine
Journal of Sexual Medicine
Journal of Social Work in End-of-Life & Palliative Care
Journal of the American Academy of Physician
Journal of the Formosan Medical Association
Journal of the Indian Medical Association
Journal of the Royal Society of Medicine
Kallawaya
Kaohsiung Journal of Medical Sciences
Laboratory Hematology
Lancet
Leukemia
Leukemia & Lymphoma
Leukemia Research
Lymphology
Medicina-Buenos Aires
Medicinal Research Reviews
New England Journal of Medicine
Palliative Medicine
Platelets
Postgraduate Medical Journal
Promotion & Education
QJM
Revista Argentina de Medicina
Revista Brasileira de Medicina
Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical
Revista de la Asociación Médica Argentina
Revista de la Facultad de Medicina
Revista de Medicina Interna
Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo
Revista Médica de Rosario
Revista Médica del Instituto Mexicano del Seguro
Salud(i)Ciencia
Santo Tomas Journal of Medicine
São Paulo Medical Journal
Saudi Medical Journal
Scandinavian Journal of Clinical & Laboratory
Sleep Medicine Reviews
Social
Thrombosis Journal
Thrombosis Research
Tohoku Journal of Experimental Medicine
Topics in Pain Management
Trauma
Tropical Medicine and International Health
West Indian Medical Journal

Artículos distinguidos

(http://www.siicsalud.com/main/expinv.htm)

Las normas de divulgación biomédica acotan las posibilidades de comunicación de los investigadores o los someten a rígidos esquemas editoriales que, en oportunidades, limitan la redacción y, en consecuencia, la posterior comprensión de los lectores. SIIC invita a renombrados médicos del mundo para que relaten sus investigaciones de manera didáctica y amena.
Las estrictas supervisiones científicas y literarias a que son sometidos los Artículos distinguidos aseguran documentos de calidad, en temas de importancia estratégica.

A - Anticoagulación en Pacientes con Insuficiencia Cardíaca

Ferruccio De Lorenzo, Columnista Experto de SIIC
Función que desempeña: Consultant Physician, Thrombosis Research Institute, Chelsea and Westminster Hospital NHS, Chelsea, Reino Unido
Otro trabajo de su autoría: De Lorenzo F, Xiao H, Kadziola Z, Scully M, Kakkar VV. Risk of recurrent thrombotic events in patients with coronary heart disease and left ventricular dysfunction, Int J Cardiol 89(1):93-93, 2003.
Página del autor: www.siicsalud.com/dato/dat047/06208006a.htm

Artículo completo en inglés *(full text)*, bibliografía completa, especialidades médicas relacionadas, producción bibliográfica y referencias profesionales del autor.

Abstract
Heart failure represents one of the most prevalent and morbid cardiovascular condition thorough the world. It is thought, that chronic heart failure is associated with the increased incidence of thromboembolic complications, including stroke, pulmonary, coronary and peripheral embolism. However, epidemiological data on this subject is very limited. Important pathophysiological features of heart failure syndrome encompass chronic procoagulant blood state, low-grade inflammation, vessel wall structure and function abnormalities – all changes, predisposing to thromboembolism. The place of anticoagulant therapy in heart failure management, despite long-standing active discussions and debates, remains to be established. In fact, there is a lack of firm evidence to date, suggesting, that oral anticoagulation could be beneficent to heart failure patients, unless they have atrial fibrillation or multiple risk factors of thromboembolism, including previous thrombotic episode. However, emerging data on alternative to oral anticoagulants approaches, including direct thrombin and factor Xa inhibitors, low molecular weight heparins and antiplatelet agents opens new avenues for pharmacological antithrombotic interventions in heart failure and dictates the need to test these promising hypotheses in prospective randomised clinical trials. This paper summarises data on pathobiological background, rationale and existing evidence on thromboembolism treatment and prevention in the setting of heart failure.

Artículo completo en inglés: www.siicsalud.com/dato/dat047/06208006i.htm

Resumen
La insuficiencia cardíaca es uno de los trastornos cardiovasculares mórbidos más prevalentes en el mundo. Se piensa que la insuficiencia cardíaca crónica está asociada con el aumento en la incidencia de complicaciones tromboembólicas como el accidente cerebrovascular y los embolismos pulmonares, coronarios y periféricos. Sin embargo, los datos epidemiológicos sobre este tema son muy limitados. El síndrome de insuficiencia cardíaca comprende importantes características fisiopatológicas como el estado procoagulante crónico, la inflamación de bajo grado, la estructura de la pared vascular y anormalidades en el funcionamiento. Todos estos cambios predisponen al tromboembolismo. Aún no se estableció el lugar que ocupa la anticoagulación en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca, a pesar de los debates y las discusiones prolongadas. De hecho, hasta la fecha se carece de pruebas que sugieran que la anticoagulación oral sea beneficiosa para los pacientes con insuficiencia cardíaca, a menos que presenten fibrilación auricular o numerosos factores de riesgo de tromboembolismo, como el antecedente de un episodio trombótico. Sin embargo, se dispone de nuevos datos acerca de enfoques alternativos a la anticoagulación oral, como los que incluyen los inhibidores directos de la trombina y del factor Xa, heparinas de bajo peso molecular y agentes antiagregantes plaquetarios, que abren nuevos caminos para la intervención farmacológica antiagregante en la insuficiencia cardíaca e imponen la necesidad de probar estas hipótesis promisorias en ensayos clínicos prospectivos y aleatorizados. Este trabajo resume los datos publicados acerca de las bases teóricas, resultados actuales y la base biopatológica sobre la prevención y el tratamiento del tromboembolismo en el contexto de la insuficiencia cardíaca.

La insuficiencia cardíaca es uno de los trastornos cardiovasculares mórbidos más prevalentes en el mundo.[1-13] Se estima que la mortalidad en los casos graves alcanza el 30% al 50% por año.[14-24] En el mundo occidental, la causa más frecuente de insuficiencia cardíaca es la enfermedad coronaria, que representa hasta el 60% de los casos.[7-10] La mayoría de los pacientes que sobreviven al infarto de miocardio presentan insuficiencia cardíaca o disfunción importante del ventrículo izquierdo en algún momento durante su evolución posterior.[13-17] Además, diversas fuentes de información sugieren con firmeza que la prevalencia de la enfermedad aterosclerótica carotídea, renal y periférica es mayor entre los pacientes con insuficiencia cardíaca en comparación con la población general.[21-22]

Se piensa que la insuficiencia cardíaca crónica (ICC) está asociada con el aumento en la incidencia de complicaciones tromboembólicas como accidente cerebrovascular (ACV) y los embolismos pulmonar, coronario y periférico.[25,26] Sin embargo, los datos epidemiológicos sobre este tema son muy limitados. En pacientes con ICC no anticoagulados, se informó que la incidencia clínica de tromboembolismo puede variar desde 0.9 a 42.4 fenómenos por cada 100 pacientes por año.[36-38] Los ensayos clínicos grandes (SOLVD, CONSENSUS-1, AIRE, SAVE) aportan cifras más exactas acerca de las complicaciones tromboembólicas asociadas con

Participó en la investigación: Olena Dotsenko. Thrombosis Research Institute, Chelsea, Reino Unido.

ICC. Estas cifras indican que la incidencia de fenómenos tromboembólicos en pacientes con insuficiencia cardíaca varía anualmente entre 1.6 a 2.5 casos por cada 100 pacientes.[39-42] La muerte súbita cardíaca –una de las causas más frecuentes de muerte en la ICC– está bien establecida y es resultado de la trombosis aguda de las arterias coronarias o del tromboembolismo sistémico mortal.[43,47]

Dentro de la compleja fisiopatología de la insuficiencia cardíaca se considera que los siguientes factores son los predisponentes más importantes para la trombosis: hipercoagulabilidad de la sangre, incremento de la activación neuroendocrina, daño oxidativo crónico, inflamación de bajo grado, disfunción del endotelio y deterioro del flujo sanguíneo.[48-63]

Anticoagulación oral con warfarina

Aún no se estableció el lugar que ocupa la anticoagulación en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca, a pesar de los debates y las discusiones prolongadas. De hecho, hasta la fecha se carece de pruebas firmes que sugieran que la anticoagulación oral con antagonistas de la vitamina K, como la warfarina, sean beneficiosos para los pacientes con insuficiencia cardíaca, a menos que presenten fibrilación auricular o múltiples factores de riesgo de tromboembolismo, como un episodio trombótico previo.[64] La mayoría de los estudios iniciales con warfarina, realizados en pacientes con miocardiopatía dilatada,[37,38,53,55] sugirieron un papel positivo de la terapéutica anticoagulante en la ICC y mostraron que la warfarina disminuyó significativamente la incidencia de fenómenos embólicos en los pacientes tratados. Además, los estudios clínicos más grandes fueron más firmes en el establecimiento del papel de la anticoagulación en la prevención primaria del tromboembolismo en pacientes con fibrilación auricular no valvular (FANV) asociada con insuficiencia cardíaca o con disfunción del ventrículo izquierdo.[63,66] Sin embargo, en estudios recientes realizados en pacientes con miocardiopatía isquémica y dilatada no se observaron beneficios con el tratamiento con warfarina.[57,58,67,68] En particular, el reciente estudio piloto WASH, en el cual el grupo de pacientes con insuficiencia cardíaca fue sometido a anticoagulación con warfarina por tiempos prolongados, no aportó indicios de que este agente fuese seguro o efectivo[69] en comparación con la aspirina o el placebo. Uno de los trabajos destinados a definir el enfoque óptimo para la terapéutica antitrombótica en el contexto de la insuficiencia cardíaca, WATCH, demostró que cuando los pacientes presentan ritmo sinusal no se observan diferencias entre los regímenes de warfarina contra aspirina y de aspirina contra clopidogrel en sus efectos sobre la mortalidad o el infarto de miocardio.[70]

Ximelagatrán

Aunque se comprobó que la warfarina evita los ACV isquémicos en pacientes con FANV, las hemorragias asociadas con su empleo, la necesidad del ajuste de las dosis y el control de los parámetros de laboratorio limitan notablemente su uso. Recientemente estuvieron disponibles los resultados de dos ensayos clínicos aleatorizados (SPORTIF-III y SPORTIF-IV), que compararon la seguridad y la eficacia de la warfarina y el representante de una nueva clase de anticoagulantes –los inhibidores directos de la trombina–, ximelagatrán, en el contexto de FANV.[71,72] El ximelagatrán se administró por vía oral a dosis fijas sin control de la coagulación. Los resultados de estos trabajos demostraron que la eficacia de este nuevo agente en la prevención del ACV y de los fenómenos de embolismo sistémico fue comparable a la del tratamiento con warfarina bien controlado en pacientes con FANV y con al menos un factor de riesgo para ACV. Las tasas combinadas de hemorragias mayores y menores fueron significativamente más bajas con ximelagatrán que con warfarina. Además, en los últimos años surgieron datos sobre su eficacia para la prevención y el tratamiento del tromboembolismo venoso en pacientes traumatológicos (estudios METHRO y EXPRESS).[73] Otro estudio reciente, el ESTEEM, informó una reducción alentadora en los fallecimientos, los fenómenos coronarios recurrentes y ACV con el uso de inhibidor oral en el tiempo posterior a la aparición del infarto de miocardio.[74] Aunque hasta el momento el ximelagatrán no fue evaluado en pacientes con insuficiencia cardíaca, su eficacia, seguridad y las características de su administración podrían ser consideradas como beneficios potenciales en este ámbito, el cual requiere probablemente anticoagulación continua y prolongada.

Antiagregantes plaquetarios

La eficacia de la aspirina en la prevención primaria[75] y secundaria de los ataques cardíacos y la muerte de origen cardiovascular en pacientes con angina inestable e infarto de miocardio está bien establecida.[76-80] En casos con ataques isquémicos transitorios y con fibrilación auricular, la aspirina demostró reducir el riesgo de ACV mortales y no mortales.[73,79] Sin embargo, el tratamiento con aspirina está asociado con un incremento en el riesgo (aunque dicho incremento es menor) de complicaciones hemorrágicas (cerca del 0.4%), en comparación con el placebo.[77,81,82]

Ensayos clínicos aleatorizados recientes confirmaron la eficacia de una «alternativa de la aspirina» (un agente antiagregante del grupo tienopiridina –clopidogrel–) en la prevención secundaria de ACV, fenómenos coronarios recurrentes y muerte de origen cardiovascular en diversos grupos de pacientes con presentaciones clínicas diferentes de enfermedad aterosclerótica (enfermedad carotídea, coronaria, renal y periférica).[79]

Por el contrario, hasta el momento no se establecieron los beneficios de otro agente antiagregante, el dipiridamol, para la prevención primaria o secundaria. Sin embargo, en un único estudio importante en pacientes con isquemia cerebral se halló que el tratamiento con dipiridamol evitó fenómenos vasculares futuros o adicionales[83] y, según indica el reciente análisis post-hoc del *European Stroke Prevention Study 2* (ESPS-2), este agente, administrado solo o en combinación con aspirina, reduce la recurrencia de ACV en pacientes con patología cerebrovascular previa.[84]

Se debe destacar que son limitados los datos que indican firmeza sobre los beneficios de la aspirina y de otros agentes antiagregantes en pacientes con ICC, debido principalmente a la falta de estudios apropiados en este ámbito. Sin embargo, datos surgidos de los ensayos V-eHFT I y II sugieren que la aspirina, el dipiridamol o ambos podrían reducir los fenómenos tromboembólicos en la insuficiencia cardíaca.[85] Además, el análisis retrospectivo del ensayo SAVE indica que la aspirina disminuye el riesgo de ACV en 56%.[42] Más aun, el análisis de este estudio sugiere que la ausencia de la terapéutica con aspirina es un factor de riesgo independiente para la aparición de ACV nuevos. El efecto protector de la aspirina fue todavía más pronunciado en pacientes con disfunción ventricular izquierda (con fracción de eyección menor del 28%), en donde la reducción del riesgo de ACV alcanzó el 66%.[51] Por otro lado, los ensayos SOLVD hallaron que el tratamiento antiagregante no evitó el tromboembolismo en los pacientes con insuficiencia cardíaca.[39]

Heparinas de bajo peso molecular e inhibidores del factor Xa

Recomendadas en la actualidad como alternativas a la heparina no fraccionada en los síndromes coronarios agudos,[86,87] las heparinas de bajo peso molecular (HBPM)

podrían considerarse hoy como una de las potenciales opciones de tratamiento antitrombótico para pacientes con insuficiencia cardíaca. Diversos ensayos realizados a gran escala y aleatorizados (FRISC, FRISC II, ESSENCE, TIMI IIB) evaluaron diferentes representantes de este grupo farmacológico para el tratamiento de los síndromes coronarios agudos.[88-94] Además, se demostró recientemente que las HBPM son alternativas razonables a la heparina no fraccionada en pacientes con infarto de miocardio con elevación del segmento ST que recibieron terapia trombolítica específica.[92] Se vio que el tratamiento con HPBM o con heparinoides luego de un ACV agudo disminuye la presencia de trombosis venosa profunda en comparación con el uso de heparina estándar no fraccionada.

El ensayo MEDENOX, de diseño aleatorizado, realizado en pacientes inmovilizados y críticos, demostró que la anticoagulación con enoxaparina fue superior a la heparina no fraccionada en cuanto a la mejoría de la supervivencia y a la reducción de la morbilidad en pacientes con trastornos «médicos» diversos y de larga evolución.[96] Al tomarse en conjunto estos resultados con los del informe del *Third American College of Chest Physician* en su Tercera Conferencia sobre el Consenso en Terapéutica Antitrombótica,[97] podrían sugerir que todos los pacientes con ICC podrían beneficiarse con la anticoagulación.

De Lorenzo y col. investigaron los efectos de la HBPM bemiparina sódica en una gama amplia de marcadores específicos de trombosis y coagulación.[98] La dosis profiláctica de este agente se comparó con placebo en 100 pacientes internados por deterioro de su insuficiencia cardíaca. Se halló que el tratamiento con esta HBPM provocó un descenso significativo de los niveles de dímero-D, de los complejos trombina-antitrombina, de los fragmentos 1+2 de protrombina y de la actividad del factor VII, y que se asoció con un aumento en las concentraciones plasmáticas de la proteína C, un anticoagulante natural. Este fue el primer estudio prospectivo y aleatorizado que mostró la supresión de los marcadores de hipercoagulabilidad en pacientes con insuficiencia cardíaca durante el tratamiento con dosis profilácticas de HBPM. En otro trabajo, De Lorenzo y col. demostraron un estado hipercoagulable en pacientes con enfermedad cardíaca con disfunción leve del ventrículo izquierdo al detectar deterioro de la fibrinólisis e incremento de la actividad del fibrinógeno y del factor VII.[99-100] Esta población de pacientes representa un subgrupo de alto riesgo que tendrá la probabilidad de «progresar» hacia la insuficiencia cardíaca manifiesta con un aumento en el riesgo de complicaciones tromboembólicas. Este subgrupo de casos podría beneficiarse ampliamente con una terapéutica antitrombótica debidamente ajustada. Las cuestiones sobre su inicio, duración e intensidad óptimas deberán ser establecidas en el futuro cercano.

Los primeros resultados promisorios con el empleo de inhibidores del factor Xa (fondaparinux sódico) surgieron hace poco tiempo, en el contexto del estudio de los síndromes coronarios agudos (estudios PENTUA y PENTALYSE).[101-103] En diversos ensayos grandes, se informó sobre la eficacia y seguridad de este agente para el tratamiento y la prevención de la trombosis venosa profunda y del tromboembolismo pulmonar agudo (estudios PENTATHLON, PENTAMAKS, EPHESUS, PENTHIFRA y PENTHIFRA-Plus; proyecto Matisse).[104-106] Si bien se comprobó que es un agente antitrombótico más potente que la heparina estándar y las HBPM, incrementó el número de complicaciones hemorrágicas.[101]

Conclusiones

Hoy existe una fuerte tendencia que sugiere que la incidencia y la prevalencia de la insuficiencia cardíaca continuarán creciendo a escala mundial. Esta estadística surge en paralelo con la elevada prevalencia de enfermedad aterosclerótica en países occidentales –el principal factor causante o de trastorno comórbido del síndrome de insuficiencia cardíaca–. Existe un riesgo aumentado de fenómenos tromboembólicos (principalmente ACV) en pacientes con insuficiencia cardíaca, aunque, según lo indican los resultados de los ensayos, la principal causa de muerte por este trastorno, aparte del deterioro progresivo de la función cardíaca, es la muerte súbita (fenómenos isquémicos del corazón o arritmias mortales provocadas por trombosis aguda de las arterias coronarias). En consecuencia, debería apuntarse tanto a las «porciones» arterial y venosa de la trombosis en el contexto de la insuficiencia cardíaca como a fuentes potenciales de trombosis local y de complicaciones tromboembólicas.

Los datos reunidos hasta la fecha a través de estudios de observación y de ensayos controlados y aleatorizados referentes a la eficacia de la anticoagulación en pacientes con insuficiencia cardíaca que presentan fibrilación auricular señalan de manera decisiva la reducción en la mortalidad y en la morbilidad cardiovascular con el empleo de anticoagulantes en comparación con los controles. Sin embargo, en pacientes con ritmo sinusal los datos disponibles no avalan el empleo rutinario de la anticoagulación. Además, no existen argumentos firmes hasta el momento para recomendar el empleo de agentes antiagregantes (aspirina o clopidogrel) en la población de pacientes con insuficiencia cardíaca.

Cada vez existe mayor consenso en cuanto a que las medidas destinadas a la identificación de pacientes con el riesgo más alto de trombosis puedan ayudar a guiar el tratamiento. En consecuencia, es necesario estudiar cuidadosamente las asociaciones entre los diferentes marcadores de trombosis/hipercoagulabilidad de la sangre y la gravedad de la insuficiencia cardíaca, la presencia y las características de la enfermedad coronaria, los antecedentes de fenómenos tromboembólicos y del establecimiento de estos marcadores en la predicción del curso futuro de la insuficiencia cardíaca.

Es necesario realizar ensayos clínicos prospectivos con diferentes regímenes antitrombóticos, como warfarina, HBPM y otros anticoagulantes disponibles para tratamientos por períodos cortos y prolongados (inhibidores de la trombina, pentasacáridos como los inhibidores del factor Xa) y agentes antiagregantes (aspirina, clopidogrel) para lograr consensos sobre el lugar que debe ocupar la terapéutica antitrombótica en el manejo clínico de la insuficiencia cardíaca.

Los autores no manifiestan «conflictos de interés».

Recepción: 22/6/2005 - Aprobación: 27/2/2006

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2009

Informes seleccionados

Amplias reseñas y trabajos de extensión convencional seleccionados de la literatura médica universal, resumidos en una o dos páginas.
Los textos se redactan en español en base a las pautas de estilo editorial de los resúmenes SIIC *que sintetizamos en los siguientes principios: calidad literaria, brevedad, objetividad y fidelidad a las opiniones de los autores.*

Reseñas seleccionadas

1 - La Terapia de Intensificación Posinducción Temprana Mejora la Supervivencia en los Niños y Adolescentes con Leucemia Linfoblástica Aguda de Alto Riesgo: Informe del *Children´s Oncology Group*

Seibel N, Steinherz P, Gaynon P y colaboradores

George Washington University School of Medicine and Public Health, Washington DC; Memorial Sloan Kettering Cancer Center, Nueva York; Children's Hospital of Los Angeles, Los Angeles, EE.UU.

[Early Postinduction Intensification Therapy Improves Survival for Children and Adolescents with High-Risk Acute Lymphoblastic Leukemia: A Report from the Children's Oncology Group]

Blood 111(5):2548-2555, Mar 2008

La terapia de intensificación posinducción más intensiva, pero no más prolongada, mejoró la supervivencia libre de eventos y la supervivencia global en niños y adolescentes con leucemia linfoblástica aguda de alto riesgo con respuesta inicial rápida a la inducción.

Señalan los autores que en los últimos años se produjo una mejoría sustancial en la evolución de los niños con leucemia linfoblástica aguda (LLA) mediante la intensificación del tratamiento. Como se ha comunicado previamente, la terapia de intensificación posinducción (IPI) más intensiva y prolongada produjo una mejoría en la supervivencia libre de eventos en los pacientes pediátricos con LLA de alto riesgo y respuesta inicial lenta (RIL) a la terapia de inducción. Sin embargo, este régimen no fue evaluado en pacientes de alto riesgo con una respuesta rápida a los 7 días del tratamiento de inducción (respuesta inicial rápida [RIR]), que tienen mejor pronóstico que aquellos con RIL. Por ello, se propusieron evaluar la eficacia de la terapia de IPI más intensiva y prolongada en niños con LLA de alto riesgo y RIR.

Métodos

El protocolo de estudio comenzó en septiembre de 1996 y se extendió hasta mayo de 2002. Se incluyeron pacientes entre 10 y 21 años o de 1 a 9 años con un recuento de glóbulos blancos de 50 000 células/µl o más al momento del diagnóstico. La terapia de inducción consistió en vincristina a 1.5 mg/m^2 por semana por 4 semanas, daunorrubicina a 25 mg/m^2 por semana por 4 semanas, prednisona 60 mg/m^2 por día por 28 días, L-asparaginasa 6 000 unidades/m^2 por vía intramuscular 3 veces por semana por 9 dosis y citarabina intratecal el día 0 y metotrexato intratecal los días 7 y 28. Se realizó aspiración de la médula ósea el día 7.

Los pacientes con un recuento de blastos igual o menor del 25% en el día 7 se consideraron como con RIR. Los participantes con RIR que lograron la remisión se dividieron al azar para recibir terapia de IPI estándar (IPIE) o de IPI intensiva (IPII) y una o dos fases de mantenimiento interino (MI)/intensificación tardía (IT). En el grupo de IPII, los pacientes recibieron adicionalmente ciclos de vincristina y L-asparaginasa pegilada durante las fases de consolidación y de IT y vincristina, metotrexato intravenoso sin rescate y L-asparaginasa pegilada durante las fases de MI.

Los niños y adolescentes sin compromiso del sistema nervioso central (SNC) al momento del diagnóstico recibieron metotrexato intratecal sin radioterapia. Los pacientes aleatorizados a dos fases de IT recibieron dexametasona los días 1 a 7 y 14 a 21 para intentar reducir la elevada incidencia de osteonecrosis. Todos los participantes asignados al grupo de IPII recibieron L-asparaginasa pegilada después de la inducción.

La terapia duró 2 años en las mujeres y 3 años en los varones a partir del primer período de MI. La asignación a los cuatro regímenes terapéuticos según la intensidad y la duración (régimen A: IPIE, 1 fase de MI/IT; régimen B: IPIE, 2 fases de MI/IT; régimen C: IPII, 1 fase de MI/IT y régimen D: IPII, 2 fases de MI/IT) se realizó con un diseño factorial 2 x 2. Los criterios principales de valoración fueron la supervivencia libre de eventos y la supervivencia global determinadas a partir de la aleatorización. Los eventos considerados fueron recaída en cualquier sitio, muerte durante la remisión o segundo tumor. La supervivencia libre de eventos y la supervivencia global se determinaron a 5 años con el procedimiento de Kaplan-Meier. Se estimaron las tasas del *relative hazard* (TRH) de los eventos.

Resultados

Después de la inducción, 1 299 pacientes alcanzaron una RIR y se dividieron al azar en un diseño factorial 2 x 2: 649 y 650 a IPIE y IPII y 651 Y 648 a una duración estándar o prolongada, respectivamente. No hubo diferencias significativas entre los grupos de IPIE y de IPII y mínimas diferencias entre los grupos de duración estándar y prolongada en cuanto al recuento de plaquetas y el cariotipo. La supervivencia libre de eventos y la supervivencia global a los 5 años para todos los pacientes incluidos en el estudio fue del 71.3% y del 80.4%, respectivamente.

Para todos los participantes con RIR que lograron la remisión, la supervivencia libre de eventos y la supervivencia a 5 años posinducción fueron del 75.5% y del 84.7%, respectivamente. La mediana del seguimiento de los participantes que no presentaron un evento fue de 3.5 años. La incidencia acumulativa de recaída aislada y combinada del SNC fue del 4.5% y del 7%, respectivamente a los 5 años y estas recaídas fueron más frecuentes en la LLA de células T.

La supervivencia libre de eventos a 5 años y la supervivencia global a 5 años para el grupo de IPII fue del 81.2% y del 88.7%; mientras que para el grupo de IPIE fue del 71.7% y del 83.4%, con diferencias estadísticamente significativas entre los grupos. Si bien en los primeros 2 años de seguimiento hubo pocas diferencias entre los grupos; a partir de los 4 años las diferencias se notaron

Información adicional en www.siicsalud.com:
otros autores, especialidades en que se clasifican, conflictos de interés, etc.

sustancialmente. La TRH de eventos y de muerte fueron 1.61 veces y 1.56 veces más altas, respectivamente, para la terapia de IPIE. Se produjeron 170 eventos en el grupo de IPIE y 110 en el de IPII, con 12 muertes durante la remisión en ambos grupos. La causa principal de fracaso terapéutico en ambos grupos fue la recaída aislada de la médula ósea (84 enfermos en el grupo de IPIE y 50 en el de IPII, p = 0.001, RHR 1.77); mientras que la recaída aislada en el SNC fue similar (n = 32 y 29, respectivamente, p = 0.61, THR 1.14). Los análisis no mostraron una interacción entre la intensidad y la duración de la terapia de IPI (p = 0.59).

Cuando se examinaron distintos subgrupos (LLA de células T y células B, 1-9 años de edad y mayores de 10 años), los resultados también fueron superiores con la IPII con respecto a la IPIE. No se encontraron diferencias significativas en los resultados en cuanto a la duración de los tratamientos (supervivencia libre de eventos a 5 años 76% con 1 fase de MI/IT y 76.8% con 2 fases de MI/IT, p = 0.94, TRH 1). Tampoco hubo diferencias cuando se analizaron los distintos subgrupos. La supervivencia global a 5 años fue también similar, con 86 muertes con la duración estándar del tratamiento y 78 muertes con la duración más prolongada (p = 0.58, THR 1.08). La duración no provocó diferencias en los pacientes tratados con IPII o con IPIE.

Las toxicidades más comúnmente observadas fueron la osteonecrosis (necrosis avascular) y las infecciones. La incidencia de osteonecrosis fue similar en los grupos de IPII y de IPIE (n = 59 y 44, respectivamente, p = 0.13), pero fue más alta con la duración estándar de la terapia (10.8%) comparada con la duración más prolongada (5.5%, p = 0.001). La prevalencia de infecciones no fue estadísticamente diferente para la IPII y la IPIE y la duración de los tratamientos. En los pacientes aleatorizados, se produjeron 24 muertes (12 en el grupo de IPII y 12 en el de IPIE) como primer evento. Hubo un total de 140 fallecimientos después de una recaída u otro evento inicial como la aparición de un segundo tumor. Se produjeron 4 segundos tumores en el grupo de IPIE y 2 en el de IPII.

Discusión y conclusión

Comentan los autores que los resultados de su estudio muestran que la terapia de IPII produjo una mejoría significativa en la supervivencia libre de eventos y la supervivencia global en comparación con la IPIE, y estas diferencias comenzaron a notarse a partir de los 2 años de seguimiento. Por el contrario, la duración más prolongada de la terapia de IPI no produjo beneficios en cuanto a la supervivencia libre de eventos o la supervivencia global. Señalan los investigadores que estos resultados indican que la oportunidad para erradicar los clones leucémicos resistentes se da con el incremento en la intensificación de la terapia; pero que los clones residuales después de una fase de MI/IT probablemente representen una resistencia intrínseca a las drogas y la intensificación con los mismos agentes no aporta beneficios.

En conclusión, la terapia de IPI más intensiva, pero no más prolongada, mejoró la supervivencia libre de eventos y la supervivencia global en los niños y adolescentes con LLA de alto riesgo con RIR a la inducción.

Información adicional en
www.siicsalud.com/dato/resiic.php/98937

2 - El Bortezomib Asociado con Melfalán y Prednisona para el Tratamiento Inicial del Mieloma Múltiple

San Miguel J, Schlag R, Richardson P y colaboradores

Hospital Universitario Salamanca, Salamanca, España; Praxisklinik Dr. Schlag, Würzburg, Alemania; Dana-Farber Cancer Institute, Boston, EE.UU.

[Bortezomib plus Melphalan and Prednisone for Initial Treatment of Multiple Myeloma]

New England Journal of Medicine 359(9):906-917, Ago 2008

El agregado de bortezomib al melfalán y a la prednisona para el tratamiento inicial del mieloma múltiple mejora la tasa de remisión completa y la supervivencia y puede constituir una alternativa inicial para los pacientes con contraindicaciones para la quimioterapia con altas dosis.

La combinación de melfalán y prednisona ha sido el esquema inicial para el tratamiento del mieloma múltiple por más de 40 años, con una mediana de supervivencia comprendida entre 29 y 37 meses. En los pacientes de menos de 65 años puede aplicarse una quimioterapia de dosis elevadas en asociación con el trasplante de células madre hematopoyéticas. Sin embargo, la edad habitual de diagnóstico de esta enfermedad es de 70 años, por lo cual la mayor parte de las personas afectadas no toleran esta alternativa terapéutica.

El bortezomib es un inhibidor de los proteosomas que sensibiliza a las líneas celulares del mieloma al tratamiento con melfalán. En los estudios de fases I y II, la combinación de melfalán, prednisona y bortezomib (MPB) se asoció con una remisión completa en el 32% de los casos y con una mediana de supervivencia mayor de 3 años.

Los autores presentan un estudio de fase III en que se compara la terapia convencional con melfalán y prednisona con el esquema de MPB en sujetos con diagnóstico reciente de mieloma múltiple con contraindicaciones para el tratamiento con altas dosis de quimioterapia.

Métodos

Se diseñó un trabajo en fase III aleatorizado y abierto con enfermos procedentes de 151 centros de salud de 22 países, con diagnóstico de mieloma múltiple que, debido a la edad o a la presencia de comorbilidades, no podían tratarse con altas dosis de quimioterapia y trasplante de células madre hematopoyéticas.

Los participantes recibieron nueve ciclos de 6 semanas cada uno con 9 mg/m^2 de melfalán y 60 mg/m^2 de prednisona, ya sea solos o en combinación de 1.3 mg/m^2 de bortezomib. La dosis de melfalán y de corticoides se redujo ante la presencia de efectos adversos hematológicos graves predefinidos. Del mismo modo, se disminuyó la dosis de bortezomib ante la aparición de neuropatía o de dolor neuropático, de acuerdo con las normas establecidas.

Se definió como criterio de valoración primario el tiempo transcurrido hasta la progresión de la enfermedad. Entre los criterios secundarios se incluyeron la tasa de remisión completa, la duración de la respuesta, el tiempo hasta la indicación de un nuevo tratamiento y la supervivencia global.

Se efectuaron análisis estadísticos de acuerdo con el protocolo por intención de tratar, con el examen de variables múltiples (edad, sexo, raza, nivel inicial de microglobulina beta 2, albúmina plasmática, región geográfica y estadio de la enfermedad). Asimismo, se realizó un segundo control posterior de correlación con el *clearance* de creatinina.

Los investigadores destacan que en un tercer análisis interino el comité de monitorización recomendó la interrupción del estudio, ya que el límite estadístico preespecificado (alfa = 0.0108) para el criterio de valoración primario fue superado en el grupo que recibía bortezomib ($p < 0.001$).

Resultados

Se incluyeron 682 pacientes, los cuales fueron distribuidos de modo aleatorio para recibir melfalán y prednisona (grupo control, n = 338) o MPB (n = 344). Las características demográficas eran similares en ambos grupos. De manera global, el 30% de la población tenía más de 75 años. Además, un 33% de los sujetos tenía niveles de microglobulina beta 2 elevados y la prevalencia de neuropatía previa a iniciar el tratamiento alcanzaba el 10%.

La mediana del tiempo transcurrido hasta la progresión de la enfermedad fue de 24 meses en el grupo MPB y de 16.6 meses en el grupo de control (riesgo relativo = 0.48, $p < 0.001$), de manera independiente de otras variables como la edad, la raza, el sexo, los niveles basales de microglobulina beta 2 y albúmina, la región geográfica, el estadio clínico y la función renal.

Al aplicar los criterios del *European Group for Blood and Marrow Trasplantation* (EBMT), la tasa de respuesta al menos parcial fue de 71% en quienes recibieron bortezomib, mientras que en el grupo de control alcanzó el 35% ($p < 0.001$). Los índices de remisión completa fueron de 30% y 4%, respectivamente, con el mismo nivel estadístico de significación. De los 79 sujetos tratados con bortezomib con enfermedad estable, se observó en 19 individuos un reducción mayor del 50% del componente monoclonal de las proteínas en plasma o en orina.

Asimismo, la mediana de la duración de la respuesta fue de 19.9 meses entre los pacientes del grupo MPB, en comparación con 13.1 meses del grupo de control. La mediana del lapso transcurrido hasta recibir un nuevo tratamiento resultó significativamente mayor en las personas tratadas con bortezomib. En otro orden, después de una mediana de seguimiento de 16.3 meses, la tasa de mortalidad alcanzó el 13% y el 22% en los grupos MPB y control, respectivamente ($p = 0.008$).

Los autores analizaron separadamente la eficacia del bortezomib en tres subgrupos de pacientes de mayor riesgo. Entre los enfermos mayores de 75 años, la tasa de remisión completa y la mediana de supervivencia fueron levemente menores, pero sin relevancia estadística ($p = 0.29$ y $p = 0.17$, respectivamente). Del mismo modo, en los sujetos con insuficiencia renal, no se observaron diferencias significativas en relación con la tasa de remisión completa, el tiempo de progresión y la supervivencia global. Por otra parte, el subgrupo de pacientes con alteraciones citogenéticas de alto riesgo no presentó diferencias estadísticas en los índices de remisión completa, supervivencia y tiempo de progresión.

En relación con la toxicidad, los efectos adversos hematológicos tuvieron una prevalencia similar en ambos grupos. En cambio, la neuropatía periférica sensitiva fue más frecuente entre los enfermos tratados con bortezomib, aunque, al concluir el estudio, esta complicación se había mejorado o había desaparecido en el 74% de los individuos afectados. De la misma manera, la incidencia de efectos adversos gastrointestinales fue más elevada en el grupo MPB, así como la aparición de herpes zóster. Por el contrario, la incidencia de neumonía y de trombosis venosa profunda resultó similar en ambos grupos. Por otra parte, los investigadores comentan que la tasa de efectos adversos graves alcanzó cifras superiores entre quienes recibieron bortezomib.

Discusión

Los autores afirman que, de acuerdo con los resultados de este estudio, el agregado de bortezomib al esquema convencional de melfalán y prednisona se asoció con una mejoría significativa en el pronóstico de los pacientes con mieloma múltiple de reciente diagnóstico sin posibilidades de recibir un tratamiento con altas dosis de quimioterapia. El criterio de valoración primario –la mediana del tiempo transcurrido hasta la progresión– fue significativamente mayor entre quienes recibieron bortezomib que en los sujetos del grupo de control ($p < 0.001$), incluso en los distintos subgrupos definidos de acuerdo con las características demográficas y de la enfermedad.

De la misma manera, se observaron mejorías significativas en todos los criterios secundarios de valoración, como la tasa de remisión completa, el período transcurrido hasta iniciar otro tratamiento y la supervivencia global. Además, la respuesta al tratamiento fue más rápida y más duradera entre los integrantes del grupo MPB.

Los investigadores señalan que, según algunos trabajos previos, tanto el bortezomib como la talidomida se relacionan con una mayor eficacia del tratamiento del mieloma cuando se los combina con el esquema terapéutico convencional. Por lo tanto, opinan que la asociación formada solamente por el melfalán y la prednisona no debe considerarse como el tratamiento de elección en los mayores de 65 años. Además, sugieren que los resultados de este estudio no pueden compararse con los de otros trabajos de fase III en los que se empleó talidomida, debido a las diferencias entre las poblaciones estudiadas, en la duración del tratamiento y en los criterios de definición de remisión y progresión de la enfermedad.

Por otra parte, las características y el índice de los efectos adversos en el grupo MPB coincidieron con la toxicidad conocida para el bortezomib, el melfalán y la prednisona. De la misma manera, la incidencia de neuropatía periférica sensitiva fue semejante a la que se describió en otras publicaciones anteriores. De todos modos, después de un seguimiento de 16.3 meses, esta complicación mejoró o se resolvió en la mayoría de los pacientes al aplicar la modificación de la dosis del bortezomib propuesta en las normativas. En cambio, los efectos adversos hematológicos tuvieron una prevalencia similar en ambos grupos y la incidencia de trombosis venosa profunda fue muy baja, por lo cual no se utilizó profilaxis durante el protocolo.

Conclusiones

Los investigadores destacan que el agregado de bortezomib al esquema de melfalán y prednisona se asoció con mejores resultados en el tratamiento del mieloma de reciente diagnóstico en los pacientes con contraindicaciones para la quimioterapia de altas dosis, si bien la incidencia de efectos adversos se incrementó levemente. De esta manera, concluyen que la combinación de melfalán, prednisona y bortezomib puede considerarse como un tratamiento de elección del mieloma en los sujetos mayores de 65 años con imposibilidad de recibir un esquema terapéutico más agresivo.

Información adicional en
www.siicsalud.com/dato/resiic.php/99778

3 - Resultados a Largo Plazo del Régimen de Fludarabina, Ciclofosfamida y Rituximab como Tratamiento Inicial de la Leucemia Linfocítica Crónica

Tam C, O'Brien S, Keating M y colaboradores

University of Texas, M.D. Anderson Cancer Center, Houston, EE.UU.

[Long-Term Results of the Fludarabine, Cyclophosphamide, and Rituximab Regimen as Initial Therapy of Chronic Lymphocytic Leukemia]

Blood 112(4):975-980, Ago 2008

La asociación de fludarabina, ciclofosfamida y rituximab parece ser el predictor más importante de la supervivencia en la leucemia linfocítica crónica, independientemente de los factores de riesgo al inicio del tratamiento.

Los progresos en el tratamiento de la leucemia linfocítica crónica (LLC) permiten obtener la remisión completa de la enfermedad confirmada por biopsia de médula ósea. Si bien el esquema habitual que combina fludarabina y ciclofosfamida se asocia con una tasa de remisión del 24% al 39%, el agregado de rituximab, un anticuerpo anti-CD20, aumenta la efectividad del tratamiento hasta lograr la remisión completa en el 70% de los enfermos. De todos modos, no se ha definido con exactitud la duración de la remisión y el impacto de este tratamiento en la supervivencia global.

Los autores se proponen en esta revisión evaluar el pronóstico a largo plazo de las personas tratadas con la asociación de fludarabina, ciclofosfamida y rituximab (FCR) y establecer si se trata del mejor esquema terapéutico inicial para la LLC.

Métodos

Se incluyeron 300 pacientes con diagnóstico de LLC sintomática o con enfermedad progresiva, que no habían recibido tratamiento previo. Se les administró 375 a 500 mg/m^2 de rituximab en el primer día y 25 a 30 mg/m^2 de fludarabina con 250 a 300 mg/m^2 de ciclofosfamida en los tres primeros días de cada ciclo de quimioterapia. Este esquema se repitió cada 4 semanas con un objetivo planificado de 6 ciclos.

Todos los participantes fueron estadificados después del tercer y del sexto ciclo. Además de la evaluación de los criterios convencionales de remisión completa y de respuesta ganglionar parcial, se realizaron en las muestras de médula ósea exámenes de citometría de flujo y de reacción en cadena de la polimerasa (RCP), la cual fue normalizada con el oncogén *RAS.*

Se eligió para la comparación un primer grupo de 190 individuos que habían recibido fludarabina con prednisona o sin ella y un segundo grupo de 140 pacientes tratados con mitoxantrona y fludarabina.

Resultados

La mediana de edad de los participantes fue de 57 años, aunque el 14% de los enfermos tenía más de 70 años. El 61% de los sujetos tenía un estadio de Rai de I o II. Los niveles de microglobulina beta-2 duplicaban al máximo valor normal en el 43% de los casos. En los 222 pacientes en los que fue posible efectuar un cariotipo convencional en el aspirado de la médula ósea se observaron proliferaciones clónicas en un 30%. Los investigadores comentan que este estudio fue realizado antes de la disponibilidad clínica de la determinación de la mutación de la región variable de las inmunoglobulinas, del fenotipo ZAP-70 y de otras pruebas de detección de aberraciones citogenéticas ocultas, por lo cual no pudo determinarse el impacto de estos factores en el pronóstico.

La tasa de respuesta fue del 95%, con remisión completa en el 72% de los pacientes, con respuesta ganglionar parcial en un 10%, enfermedad residual en un 5% y recuperación incompleta de los parámetros del hemograma en un 7%. Por otra parte, la supervivencia global fue del 77% dentro de los 6 años, mientras que la supervivencia libre de fracasos terapéuticos alcanzó el 51% en el mismo período. Entre los sujetos con remisión completa, la supervivencia global llegaba al 88% dentro de los 6 años.

Los enfermos con recuperación incompleta de los parámetros del hemograma tuvieron una supervivencia menor que aquellos con respuesta ganglionar parcial ($p = 0.01$), pese a una duración similar del período de remisión ($p = 0.28$). Los autores atribuyen esta diferencia a que el eventual tratamiento de rescate fue distinto para uno y otro grupo.

Por otra parte, la citometría de flujo negativa en la médula ósea se asoció con un período de remisión más prolongado ($p < 0.001$) y con una mayor supervivencia ($p = 0.001$). De la misma manera, los resultados de la RCP tuvieron un valor predictivo en el pronóstico, ya que la mediana de supervivencia de los pacientes fue de 40, 80 y 89 meses en caso de una RCP positiva, positiva débil o negativa, respectivamente ($p < 0.001$). De todos modos, no se observaron diferencias con relevancia estadística cuando se efectuó la prueba de RCP en aquellos individuos con citometría de flujo negativa ($p = 0.07$).

Los investigadores afirman que, de acuerdo con el análisis multivariado, los factores que se asociaron con remisión completa incluían la edad menor de 70 años ($p = 0.02$, *odds ratio* [OR] = 2.8), un nivel de microglobulina beta-2 menor del doble del máximo normal ($p = 0.002$, OR = 3.0), un recuento leucocitario < 150 x 10^9/l ($p = 0.02$, OR = 2.8) y la ausencia de anomalías en el cromosoma 17 ($p = 0.01$, OR = 9.2).

Por otra parte, la supervivencia se relacionó de manera independiente con la edad menor de 70 años ($p = 0.001$), el nivel de microglobulina beta-2 menor del doble del máximo normal ($p = 0.003$), un recuento leucocitario < 150 x 10^9/l ($p = 0.002$), una determinación de deshidrogenasa de lactato (LDH) menor del doble del máximo normal ($p = 0.001$) y la ausencia de anomalías en el cromosoma 17 ($p = 0.002$). Por el contrario, las demás alteraciones del cariotipo no se vincularon con cambios en la tasa de remisión completa o en la supervivencia.

En relación con la toxicidad del tratamiento con FCR, el 19% de los pacientes persistía con neutropenia o trombocitopenia durante más de 3 meses aun después de completado el esquema terapéutico. La incidencia de citopenias recurrentes dentro del primer y del sexto año de remisión fue de 18% y 23%, respectivamente. Los autores señalan que en cerca del 8% de estos casos se observó la aparición de infecciones. Asimismo, la presencia de un estadio de Rai avanzado se relacionó con neutropenia persistente y prolongada de manera significativa ($p = 0.03$). El riesgo de infecciones graves u oportunistas se calculó en un 10% dentro del primer año de remisión de la LLC.

Entre otras complicaciones, se describieron en el grupo estudiado 6 casos de síndrome de Richter, con un riesgo de 2.5% dentro de los 6 años, así como la aparición de mielodisplasia en 8 individuos, con un riesgo de 2.8% en el mismo período.

Información adicional en www.siicsalud.com:
otros autores, especialidades en que se clasifican,
conflictos de interés, etc.

Cuando se comparó a los pacientes que recibieron FCR con los enfermos que habían sido tratados con esquemas basados en la fludarabina, se observó que la terapia combinada con rituximab era el predictor más importante de supervivencia ($p < 0.001$), con la edad y el nivel de microglobulina beta-2 como cofactores significativos.

Discusión

La adición de rituximab al tratamiento con fludarabina y ciclofosfamida duplica las tasas de remisión completa y del período de remisión. Los investigadores destacan que, en la comparación histórica con los pacientes que recibieron otros esquemas terapéuticos para la LLC, el tratamiento con FCR fue el determinante más importante de la supervivencia a largo plazo. Además, el perfil de seguridad de esta combinación de fármacos fue favorable, con una incidencia de mortalidad temprana menor del 1%. En la quinta parte de los participantes se observó una recuperación lenta de la médula ósea al finalizar el tratamiento. Por otra parte, el riesgo de infecciones fue mayor durante el primer año de remisión, con un posterior descenso al 1.5% transcurridos los primeros 3 años. En coincidencia con el perfil farmacocinético de la fludarabina, la aparición de infecciones oportunistas se limitó al primer año de la remisión.

Los autores subrayan que la remisión completa fue el principal predictor de la supervivencia a largo plazo y ningún factor previo al inicio del tratamiento se asoció de manera independiente con una menor duración del período de remisión. Por lo tanto, consideran que el tratamiento actual puede alterar la historia natural de la LLC y, en consecuencia, los factores pronósticos tradicionales pierden relevancia.

Ciertos subgrupos, como los portadores de anormalidades en el cromosoma 17 y aquellos con LDH aumentada, se relacionaron con menores tasas de remisión completa. De hecho, la deleción del *locus* p53 del cromosoma 17 se asocia con resistencia a la quimioterapia y peor pronóstico. En cambio, el motivo de la asociación entre los valores elevados de LDH y la resistencia de la LLC al tratamiento no se encuentra completamente definido.

Por otra parte, la microglobulina beta-2 es un factor determinante de la remisión completa y de la supervivencia, según el análisis de regresión de la población completa. Los investigadores destacan que los valores elevados de esta sustancia se relacionan con un peor pronóstico en distintas enfermedades hematológicas. En el presente ensayo, esta asociación se observó incluso en los sujetos con otros factores de riesgo. Asimismo, en un modelo de estratificación simple, se observó que los pacientes con niveles elevados de microglobulina beta-2 y una edad menor de 70 años pueden beneficiarse con tratamientos agresivos que incluyan el agregado de alemtuzumab, ya que el riesgo de mortalidad por mal control de la enfermedad supera al riesgo de mortalidad vinculada con el esquema terapéutico.

Conclusiones

La combinación de fludarabina, ciclofosfamida y rituximab se vincula con la mayor tasa de remisión completa, el período más prolongado de remisión y la mejor supervivencia en los pacientes con diagnóstico de LLC. Esta asociación de fármacos es un esquema terapéutico que puede constituir la base para futuros estudios que busquen una estrategia curativa para esta enfermedad.

Información adicional en
www.siicsalud.com/dato/resiic.php/99781

4 - Resultados del Trasplante Singénico de Células Madre Hematopoyéticas en la Leucemia Aguda: Factores de Riesgo para la Evolución en Adultos en la Primera Remisión Completa

Fouillard L, Labopin M, Rocha V y colaboradores

Hôpital Saint-Antoine AP-HP; University of Pierre et Marie Curie-Paris 6, París, Francia

[Results of Syngeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Acute Leukemia: Risk Factors for Outcomes of Adults Transplanted in First Complete Remission]

Haematologica 93(6):834-841, Jun 2008

Los resultados del trasplante singénico de células madre hematopoyéticas en adultos con leucemia aguda son mejores si el trasplante se realiza en la primera remisión completa, luego de un solo ciclo de quimioterapia de inducción.

El trasplante singénico de células madre hematopoyéticas (TSCMH) para el tratamiento de la leucemia aguda es poco frecuente. De 8 890 trasplantes alogénicos del *European Group for Bone and Marrow Trasplantation* (EBMT) sólo 57 (0.64%) fueron de donante gemelo. El estudio del *International Bone and Marrow Trasplantation Registry* (IBMTR) mostró que luego del trasplante alogénico para la leucemia incipiente, la tasa de incidencia de recaída más alta se observó luego de trasplantes singénicos, y la tasa más baja luego de trasplantes con enfermedad injerto contra huésped (EICH). Esto demostró que el efecto inmunológico postrasplante singénico posiblemente no fuera de injerto contra leucemia; sin embargo, la EICH se observó en alrededor de un 10% de los casos, lo que parece señalar que este efecto es posible.

Los autores informan en este estudio los resultados de la mayor serie de TSCMH para leucemia mieloblástica aguda (LMA) y leucemia linfoblástica (LLA) en adultos, registrada en el EBMT por distintos grupos europeos.

Diseño y métodos

Se seleccionaron 162 pacientes mayores de 16 años, en los que se realizó TCMH de un donante gemelo singénico por presentar LMA o LLA, del registro de *Acute Leukaemia Working Party* del EBMT desde enero de 1975 a diciembre de 2003 (mediana: 1994). El 72% de los pacientes fueorn trasplantados a partir de enero de 1990. Todos los pacientes recibieron un régimen de acondicionamiento mieloablativo.

Se realizaron análisis descriptivos de todos los pacientes, y los análisis pronósticos se llevaron a cabo en el subgrupo de 116 pacientes trasplantados en la primera remisión completa.

El objetivo principal del estudio fue determinar el resultado final, definido como tiempo hasta la muerte o recaída, mortalidad no relacionada con recaída y supervivencia libre de leucemia.

Resultados

De 162 pacientes, 109 tuvieron LMA y 53 LLA. La mediana de la edad fue 36 años (rango 16-68). Se trasplantaron 116 pacientes en la primera remisión completa (82 LMA y 34 LLA), 21 en segunda remisión completa y 25 en un estadio más avanzado de la enfermedad. Los estudios citogenéticos al diagnóstico estuvieron disponibles en 78/162 pacientes, 59 con LMA y 25 con LLA. Ocho pacientes con LMA se hallaban en el grupo con pronóstico favorable, 47 en el grupo intermedio y 4 en el grupo de mal pronóstico (según la clasificación del *South Western Oncology Group).* En el grupo con LLA se hallaron anomalías citogenéticas en 9 pacientes y

ninguna en 16. Las anomalías halladas fueron: t(4;11) en 2 pacientes y t(9;22) en 7 pacientes.

En los 116 pacientes trasplantados en primera remisión completa, el tiempo (mediana) entre el diagnóstico y la primera remisión completa fue de 43 días (rango 14-196); desde la primera remisión completa hasta el trasplante, 107 días (rango 13-321), y desde el diagnóstico hasta el trasplante, 162 días (49-358). El número de ciclos de inducción de quimioterapia para alcanzar la primera remisión completa fue 1 para el 68% de los pacientes, 2 ciclos para el 21% y más de 2 ciclos para el 11% de los pacientes. En 7 pacientes el trasplante fue realizado > 6 meses después de la primera remisión completa. Todos los pacientes recibieron un régimen de acondicionamiento mieloablativo de irradiación corporal total (58%).

La fuente de células madre fue médula ósea en el 70% de los pacientes (68% en el subgrupo de 116), sangre periférica en el 29%, y el 1% recibieron de ambas fuentes (médula ósea y sangre periférica). La mayoría de los pacientes (86.5%) no recibieron profilaxis para EICH (84.5% en el subgrupo de 116), mientras que los restantes pacientes sí la recibieron. Veintidós pacientes mujeres eran nulíparas y 21 no lo eran, y 19 donantes eran nulíparas y 20 no lo eran.

En el subgrupo, la serología para citomegalovirus (CMV) fue negativa para donante y receptor en el 31% de los casos.

Se definió el injerto funcionante *(engraftment)* al momento de alcanzar un recuento de neutrófilos de 0.5 x 10^9/l y un recuento de plaquetas de 0.5 x 10^9/l, lo que ocurrió en todos los pacientes menos en uno. La mediana de tiempo en el trasplante de médula ósea para alcanzar el recuento de neutrófilos planteado fue 15 días (desde el día del trasplante) (rango 10-51) y el recuento de plaquetas fue 24 días (rango 12-247). La mediana de tiempo en el trasplante de sangre periférica para alcanzar el recuento de neutrófilos planteado fue 12 días (rango 8-42) y el recuento de plaquetas 16 días (rango 8-73).

Los pacientes que tuvieron EICH aguda fueron 19: 13 grado I, 4 grado II, y 2 grado III-IV. En 6 pacientes se confirmó el diagnóstico por biopsia: 5/6 se confirmaron como gemelos monocigotos por serología o biología molecular. En 8/22 pacientes que recibieron profilaxis para EICH se produjo EICH aguda. La EICH crónica ocurrió sólo en 3 pacientes.

La mediana de seguimiento de los pacientes que sobrevivieron fue de 60 meses (rango 1-275). Murieron 69/162 pacientes: 49 como resultado de la enfermedad de base, y el resto (20) por EICH aguda (1), toxicidad cardíaca (2), hemorragias (2), falla del injerto (1), infecciones (6), neumonitis intersticial (4), malignidad secundaria (1), y otras causas diferentes a recaída (3). Los pacientes presentaron una supervivencia libre de leucemia de 43 ± 3%, una incidencia de recaídas de 49 ± 8% y una tasa de mortalidad diferente de la causada por recaída de 8 ± 5%, a los 5 años. El subgrupo en primera remisión completa presentó supervivencia libre de leucemia de 53 ± 5%, una incidencia de recaídas de 40 ± 4% y un tasa de mortalidad diferente de la causada por recaída de 7 ±2%, a los 5 años. Al año, la tasa de supervivencia libre de leucemia fue 40 ± 45% y 42 ± 17% para pacientes con LMA (n = 10) o LLA (n = 11), respectivamente, trasplantados en segunda remisión completa. A los 3 años los pacientes trasplantados en segunda remisión completa presentaban una supervivencia libre de leucemia de 28 ± 11%, una incidencia de recaídas de 62 ± 10% y una tasa de mortalidad diferente a la causada por recaída de 10 ± 7%. Los valores correspondientes en pacientes trasplantados en estadios más avanzados de la enfermedad fueron 27 ± 9%, 69 ± 7% y 4 ± 4% a los 3 años, respectivamente.

Se detectó en los pacientes trasplantados en la primera remisión completa, el cromosoma Filadelfia t(9;22) en 5 pacientes por citogenética, y en uno se halló el rearreglo bcr/abl detectado por biología molecular, con cariotipo normal. Entre ellos, dos pacientes murieron por recaída 865 y 778 días luego del trasplante. Los restantes 4 pacientes se encuentran con vida, en seguimiento.

En el análisis de los factores de riesgo asociados con los resultados finales de los pacientes con leucemia aguda que recibieron TSCMH en primera remisión completa, no se halló asociación estadísticamente significativa con: la situación de serología para CMV, fuente de células madre, año del trasplante, tipo de leucemia aguda (LMA o LLA), e irradiación corporal total en el régimen de acondicionamiento mieloablativo. El número de ciclos de inducción de quimioterapia para la primera remisión completa fue un factor importante asociado con la supervivencia libre de leucemia, incidencia de recaídas y mortalidad no relacionada con recaídas. La supervivencia libre de leucemia fue del 66 ± 6% cuando se había alcanzado la primera remisión completa luego de un ciclo, y sólo fue del 20 ± 9% cuando la primera remisión completa se alcanzó luego de al menos 2 ciclos (p = 0.0001). La incidencia de recaída fue 30 ± 6% y 64 ± 10%, respectivamente (p = 0.007), y la tasa de mortalidad no ocurrida por recaída 4 ± 3% y 15 ± 8%, respectivamente (p = 0.052). La menor edad del receptor del trasplante se asoció a mayor supervivencia libre de leucemia.

La única variable estadísticamente significativa en el análisis multivariado, fue el uso de un solo ciclo de quimioterapia de inducción para alcanzar la primera remisión completa, lo que se asoció a mayor supervivencia libre de leucemia y a tasa más baja de recaída.

Discusión

Los autores analizan en este trabajo la serie más numerosa de TSCMH, en adultos con leucemia aguda. La supervivencia libre de leucemia hallada a los 5 años fue del 53% para los trasplantados en primera remisión completa, y 66% cuando la primera remisión se obtuvo luego de un ciclo de inducción, comparable a resultados previos informados. Esto se explica por la muy baja tasa de mortalidad no ocasionada por recaída. Sin embargo, la incidencia de recaída a los 5 años entre pacientes trasplantados en primera remisión completa fue del 40% y del 30% cuando la primera remisión completa se obtuvo luego de un solo ciclo de quimioterapia. Por lo tanto, la baja tasa de mortalidad no relacionada con recaída y un efecto singénico posible injerto *vs.* leucemia, muestra una supervivencia adecuada. Esto ha sido sugerido en estudios previos retrospectivos que compararon TSCMH con TCMH de hermanos con HLA idéntico en leucemia aguda, leucemia mieloide crónica y mieloma múltiple. Los dos tipos de trasplantes mostraban supervivencia libre de leucemia sin diferencias estadísticamente significativas.

Por otra parte, en este estudio, la EICH aguda ocurrió sólo en el 11% de los pacientes (n = 19) y la EICH crónica en el 1.8% (n = 3). Dado este bajo número de casos, no fue posible realizar análisis de asociaciones de la EICH y los resultados, en especial con relación a las recaídas.

Además, en un estudio del IBMTR, la dosis de células nucleadas singénicas mostró efecto en la supervivencia: se observaron mejores resultados cuando el trasplante era > 3 x 10^8 células/kg, con tasa más baja de recaída.

En otro estudio reciente se identificaron factores de riesgo para EICH en 126 pacientes con TSCMH. La incidencia acumulativa de EICH fue 18%. La EICH fue más frecuente cuando el donante de sexo femenino había tenido hijos que cuando la donante era de sexo femenino nulípara o de sexo masculino, y cuando el receptor de sexo femenino había tenido hijos que cuando era nulípara. Otros factores de riesgo incluyeron: edad, uso de busulfán, melfalán y tiotepa en el régimen de acondicionamiento mieloablativo, interleuquina 2 postrasplante, HLA-A26, y año de trasplante

más reciente. Algunos de estos factores de riesgo son los mismos que para trasplantes alogénicos. En este estudio, el factor pronóstico más importante que influyó en los resultados fue el número de ciclos de inducción para alcanzar la primera remisión completa. Esto ha sido reconocido como factor pronóstico mayor en todos los trasplantes de leucemia aguda. Ningún estudio ha podido identificar otros factores que pudieran influir en la aparición de EICH singénica y efecto singénico injerto *vs.* leucemia.

En conclusión, el estudio muestra que el TSCMH puede dar mejor tasa de supervivencia en pacientes adultos trasplantados en primera remisión completa, por una baja tasa de mortalidad no ocasionada por recaída, y también por un posible efecto injerto *vs*. leucemia.

Información adicional en
www.siicsalud.com/dato/resiic.php/99786

5 - Trasplante de Donante no Relacionado en Adultos con Leucemia Linfoblástica Aguda con Cromosoma Filadelfia Negativo en la Primera Remisión Completa

Marks D, Perez W, Weisdorf D y colaboradores

United Bristol Healthcare Trust, Bristol, Reino Unido; Medical College of Wisconsin, Milwaukee; University of Minnesota, Minneapolis, EE.UU.

[Unrelated Donor Transplants in Adults with Philadelphia-Negative Acute Lymphoblastic Leukemia in First Complete Remission]

Blood 112(2):426-434, Jul 2008

El trasplante de células madre de donante no relacionado realizado en la primera remisión completa de la enfermedad podría aumentar la supervivencia libre de enfermedad de estos pacientes.

Según un estudio publicado recientemente, sólo el 38% de los pacientes con leucemia linfoblástica aguda (LLA) permanece con vida a los 5 años del diagnóstico. La respuesta al trasplante de células madre hematopoyéticas de donante relacionado (hermano) realizado en la primera remisión completa de la enfermedad es superior al tratamiento con quimioterapia y, según algunos estudios, este tipo de trasplante también sería superior al autotrasplante.

De acuerdo con la información proveniente del estudio MRC-ECOG, en el que se incluyeron 2 000 pacientes a lo largo de 13 años, los factores que predicen una respuesta inadecuada al tratamiento con quimioterapia son la leucocitosis importante al momento del diagnóstico (mayor de 30 x 10^9 en las leucemias por linfocitos B y mayor de 100 x 10^9 en las producidas por linfocitos T), la edad mayor de 35 años, la presencia de rearreglos genómicos considerados de alto riesgo y los indicadores de la sensibilidad y de la respuesta al tratamiento inicial con quimioterapia. La presencia de enfermedad residual en diversos momentos de la evolución también estaría relacionada con el pronóstico.

El trasplante de donante vivo relacionado sería la mejor estrategia para el tratamiento de la LLA de alto riesgo; sobre esta base, algunos autores postulan que el trasplante de donante no relacionado también podría ser una opción. Según los resultados de un estudio, entre el 40% y el 50% de los pacientes que habían recibido un trasplante de médula de donante no relacionado en la segunda remisión completa presentaron una supervivencia libre de enfermedad más prolongada. Asimismo, el trasplante de donante no relacionado es una opción terapéutica eficaz en la LLA con cromosoma Filadelfia positivo en la primera remisión completa y más efectiva que el tratamiento con quimioterapia.

En este estudio los autores analizan la evolución de los pacientes con LLA con cromosoma Filadelfia negativo que recibieron un trasplante de células madre de donante no relacionado en la primera remisión completa. Otros objetivos del estudio fueron identificar los factores dependientes de los pacientes, la enfermedad y el trasplante que podrían influir en el pronóstico y la supervivencia.

Métodos

Los autores obtuvieron la información de la base de datos del *Center for International Blood and Marrow Trasplant Research,* perteneciente al *International Bone Marrow Trasplant Registry, Autologous Blood and Marrow Registry and the National Marrow Donor Program,* que reúne la información acerca de los trasplantes autólogos y alogénicos de células madre hematopoyéticas realizados en más de 450 centros en el mundo y del seguimiento de los pacientes. Los datos pueden ser de dos tipos: los registros, que incluyen la enfermedad de base, edad, sexo, estadio de la enfermedad antes del trasplante, fecha del diagnóstico, respuesta a la quimioterapia, tipo de injerto, tratamiento de condicionamiento previo al trasplante, progresión de la enfermedad luego del trasplante, supervivencia, aparición de nuevos cánceres y causa de muerte. Los otros son datos de investigación, más detallados, y acerca de la enfermedad antes y después del trasplante.

En el estudio se incluyeron 169 pacientes mayores de 16 años. La mediana del tiempo de seguimiento fue de 54 meses.

La clasificación usada para determinar la compatibilidad HLA fue la *best available typing,* en la que la compatibilidad completa se define como la ausencia de diferencias en los alelos HLA A, B, C y DRBl, la compatibilidad parcial cuando existe una diferencia en algún *locus* entre los alelos del donante y del receptor, y la incompatibilidad cuando se encontraban diferencias en más de un *locus.*

El 41% de los pacientes eran compatibles y otro 41% presentaba compatibilidad parcial. Estos dos grupos fueron analizados en conjunto debido a que los resultados obtenidos fueron muy similares.

Los criterios principales de valoración fueron la mortalidad asociada al tratamiento, la aparición de la enfermedad injerto versus huésped (EIVH), la recaída de la leucemia (medular o extramedular), la supervivencia libre de enfermedad y el tiempo de supervivencia. Los autores definieron la mortalidad asociada al tratamiento como la que se producía mientras el paciente se hallaba en remisión completa de la enfermedad de base. La recaída se definió como la recurrencia de una leucemia. La fecha del trasplante fue el punto de inicio del seguimiento.

Para el cálculo del tiempo de supervivencia sin enfermedad y la supervivencia se utilizó el estimador de Kaplan-Meier. La mortalidad asociada al tratamiento y las recaídas se analizaron utilizando curvas de incidencia acumulada para tener en cuenta los diferentes factores de riesgo. Los factores pronósticos se calcularon a través del modelo de riesgos proporcionales de Cox. Las variables evaluadas fueron la edad al momento del trasplante, sexo, índice de Karnofsky antes del trasplante, si la leucemia era por linfocitos B o linfocitos T, leucocitosis al momento del diagnóstico, tiempo transcurrido entre el diagnóstico y la primera remisión completa, tiempo entre el diagnóstico y el trasplante, tiempo entre la remisión completa y el trasplante, la

presencia de enfermedad fuera de la médula ósea, la citogenética, régimen de condicionamiento anterior al trasplante, dosis de radiación corporal total recibida, dosis de ciclofosfamida, edad del donante, compatibilidad de sexo entre el donante y el receptor, serología de citomegalovirus (CMV) del donante y del receptor, compatibilidad HLA, tipo de injerto (médula ósea o células madre de sangre periférica), año en que se realizó el trasplante y depleción de linfocitos T antes del trasplante.

Resultados

Se incluyeron 169 pacientes que tenían entre 16 y 59 años, la mediana de la edad fue de 33 años y aproximadamente el 40% de los pacientes eran mayores de 35. El 60% eran hombres. Ciento cincuenta y siete pacientes presentaban por lo menos una característica de riesgo.

La mediana del tiempo entre el diagnóstico y el trasplante fue de 6.5 meses. El 42% de los pacientes presentó la primera remisión completa después de la octava semana de tratamiento. El 25% presentaba citogenética de alto riesgo y el 50%, leucocitosis considerada de mal pronóstico.

La supervivencia a los 5 años de los pacientes que presentaban 1, 2 y 3 factores de mal pronóstico fue de 59%, 29% y 16%, respectivamente.

En el 96% de los pacientes se produjo el prendimiento de la serie mieloide. El 45% logró un número de plaquetas mayor de 20 x 10^9/l a los 28 días del trasplante y el 73% a los 100 días. Los 37 pacientes en los que el injerto de plaquetas no se implantó, fallecieron, al igual que los 6 que no tuvieron recuperación de la serie mieloide.

Más de un tercio de los pacientes falleció por causas relacionadas con el tratamiento y el 20% recayó. El 39% sobrevivió a los 5 años y no se encontraron diferencias entre los resultados obtenidos a los 3 años de tratamiento con los obtenidos a los 5 años.

Veintinueve sujetos presentaban incompatibilidad HLA y tuvieron una mortalidad relacionada con el tratamiento que fue 83% más alta que entre quienes tenían compatibilidad total o parcial. No se encontraron diferencias en cuanto a esta variable en relación con la edad de los pacientes.
En 16 casos se logró la depleción de linfocitos T, y 13 de éstos presentaron más del doble de mortalidad asociada al tratamiento que los que no habían logrado la depleción completa. Las causas de muerte fueron EIVH, infecciones, toxicidad pulmonar, neumonía intersticial, hemorragia e insuficiencia multiorgánica. Cuando los autores analizaron este grupo por separado, encontraron que quienes habían logrado la depleción total de linfocitos T habían tenido un lapso mayor entre la remisión completa y el trasplante, que en este grupo se habían utilizado más injertos provenientes de médula ósea, que más pacientes habían sido trasplantados antes de 2001 y, finalmente, que en este grupo había mayor incompatibilidad HLA con los donantes. Sin embargo, en el análisis multifactorial, tanto la depleción total de linfocitos T como la incompatibilidad HLA resultaron ser factores independientes de mal pronóstico para la mortalidad relacionada con el tratamiento.

El valor de la leucocitosis (mayor de 100 x 10^9/l) al momento del diagnóstico es el único factor asociado a la recaída y ni la EIVH ni la irradiación corporal total fueron factores asociados con la reducción de este riesgo.

Los factores asociados a la mortalidad por cualquier causa fueron la leucocitosis mayor de 100 x 10^9/l al momento del diagnóstico, la incompatibilidad HLA, la incompatibilidad de la serología para CMV, un tiempo mayor de 8 semanas hasta lograr la remisión completa y la depleción total de linfocitos T. La supervivencia a 5 años fue similar en los pacientes con compatibilidad total y en los que presentaban compatibilidad parcial y si bien los autores describen mayor supervivencia en los menores de 35 años, esta diferencia no fue significativa.

El 57.4% de los pacientes incluidos en el estudio fallecieron durante el seguimiento. El 26%, por recaída de la enfermedad; el 23%, debido a infecciones, y el 15%, por EIVH. Otras causas de muerte fueron neumonitis intersticial, síndrome de distrés respiratorio del adulto, insuficiencia multiorgánica, toxicidad pulmonar y cardíaca y hemorragia, entre otras.

Discusión

En este estudio se analizó la evolución de los pacientes con LLA luego del trasplante de células hematopoyéticas de un donante no relacionado realizado tras lograr la primera remisión completa. La mayoría de estos pacientes presentaba por lo menos un factor de mal pronóstico.

En relación con este tema, los autores mencionan en primer lugar la necesidad de seleccionar adecuadamente los candidatos para el trasplante, con el objetivo de mejorar el pronóstico y la evolución.

En esta investigación, la mortalidad relacionada con el tratamiento fue elevada y la causa principal fue la incompatibilidad HLA entre el donante y el receptor. La mortalidad fue mayor entre los pacientes que habían logrado la depleción de linfocitos T antes del trasplante, cuyo propósito es disminuir la incidencia de EIVH.

Los autores explican que para analizar la importancia de estos datos habría que comparar los resultados con la evolución que hubieran tenido estos pacientes si hubiesen recibido únicamente tratamiento con quimioterapia. Según su opinión, el tiempo de supervivencia libre de enfermedad fue más prolongado en los que recibieron el trasplante, aun entre aquellos que presentaban más factores pronósticos adversos.

En segunda instancia, destacan la importancia de que la edad no parece afectar en forma adversa la evolución luego del trasplante. Sin embargo, a pesar de los resultados observados, aún no hay información suficiente para determinar que el trasplante de células madre hematopoyéticas debe ser el tratamiento recomendado en la LLA de alto riesgo. Sobre la base de los datos analizados, provenientes de diferentes centros donde se llevaron a cabo los trasplantes, consideran que hay otros factores que se deberían optimizar antes de tomar esta conducta, como mejorar la selección del tratamiento inicial con quimioterapia para evitar la recaída.

Además, consideran necesario evaluar los resultados obtenidos con el trasplante cuando de utilizan esquemas de condicionamiento con dosis menores de quimioterapia –que en estudios pequeños se ha relacionado con una menor mortalidad secundaria al tratamiento– y con la utilización de células de cordón umbilical de donantes no relacionados.

Los autores comentan que próximamente se realizarán estudios para evaluar la eficacia del trasplante de donante no relacionado en pacientes de alto riesgo, en los que se utilizará un esquema de condicionamiento de bajo riesgo en los mayores de 35 años.

Concluyen que no se pueden hacer recomendaciones a partir de este estudio, pero que los datos aportados son de utilidad para considerar este tratamiento en los pacientes con LLA de alto riesgo y para diseñar trabajos que analicen prospectivamente su eficacia.

Información adicional en
www.siicsalud.com/dato/resiic.php/99788

Información adicional en www.siicsalud.com:
otros autores, especialidades en que se clasifican,
conflictos de interés, etc.

6 - Valor Relativo de la ZAP-70, de CD38 y del Estado de Mutación de la Inmunoglobulina en la Predicción de Enfermedad Agresiva en la Leucemia Linfocítica Crónica

Rassenti L, Jain S, Kipps T y colaboradores

Chronic Lymphocytic Leukemia Research Consortium, La Jolla, EE.UU.

[Relative Value of ZAP-70, CD38, and Immunoglobulin Mutation Status in Predicting Aggressive Disease in Chronic Lymphocytic Leukemia]

Blood 112(5):1923-1930, Sep 2008

La expresión de la tirosina quinasa ZAP-70 predice fuertemente la necesidad de tratamiento en los enfermos con leucemia linfocítica crónica.

La evolución clínica de la leucemia linfocítica crónica (LLC) es muy variable. Algunos pacientes tienen enfermedad asintomática durante muchos años mientras que otros requieren tratamiento en un lapso relativamente corto, por progresión de la enfermedad. La identificación del riesgo de los enfermos es esencial para tomar decisiones terapéuticas más apropiadas ya que, por ejemplo, el tratamiento innecesario puede asociarse con complicaciones importantes y con deterioro sustancial de la calidad de vida.

La ausencia de mutación en los genes de las regiones variables de las cadenas pesadas de las inmunoglobulinas (IgHV) *(unmutated* IgHV [U-IgHV]) y la expresión de CD38 suelen predecir una evolución más desfavorable. Las células con un estado U-IgHV parecen diferir de las que presentan mutación *(mutated* IgHV [M-IgHV]) en términos de la expresión de otros genes, por ejemplo, el que codifica la proteína de 70 kDa asociada con la cadena zeta (ZAP-70), una tirosina quinasa intracelular que participa en la señalización de las células T. Por lo tanto, la medición de esta proteína intracelular permite, indirectamente, conocer el estado U-IgHV.

Con el objetivo de definir el valor pronóstico relativo de cada marcador, los autores establecieron el umbral de expresión de CD38 en 307 enfermos (cohorte de prueba) en quienes previamente se determinó la expresión de ZAP-70 y el estado del IgHV. A partir de la información obtenida predicen el tiempo que transcurre hasta la necesidad de tratamiento en una cohorte de validación de 705 pacientes con LLC seguidos por el CLL *Research Consortium* (CRC).

Métodos

Las células mononucleares de sangre periférica se separaron con gradiente de Ficoll-Hypaque 1077, se suspendieron en un medio con suero fetal bovino y dimetilsulfóxido al 10% y se conservaron en nitrógeno líquido.

La cohorte de prueba estuvo integrada por 307 enfermos con LLC (201 hombres y 106 mujeres) y una mediana de 52 años en el momento del diagnóstico. La cohorte de validación abarcó 705 enfermos con LLC (466 hombres y 239 mujeres) de 56 años (mediana). El 20%, 50% y 30% de los pacientes de la primera cohorte tenía riesgo bajo (estadio Rai 0), riesgo intermedio (estadios Rai I y II) y riesgo elevado (estadios Rai III y IV), respectivamente. Los porcentajes en la cohorte de validación fueron de 22%, 47% y 31%, en igual orden. Los participantes fueron evaluados durante 5.4 años.

Los enfermos que presentaron síntomas o enfermedad progresiva recibieron tratamiento según el protocolo establecido por el *National Cancer Institute.* El 27% de los pacientes de la cohorte de prueba y el 26% de los de la cohorte de validación fueron tratados antes de la toma de la muestra. El tiempo desde el diagnóstico hasta la terapia inicial de 1.8 años y de 1.5 años, respectivamente. El 31% de los pacientes de la cohorte de prueba y el 33% de los sujetos de la muestra de validación recibieron tratamiento después de la toma de la muestra. En ellos, el tiempo que transcurrió entre el diagnóstico y el tratamiento fue de 4 años y de 3.6 años.

En las muestras de todos los integrantes de la cohorte de validación se realizó citometría de flujo para conocer la expresión de la ZAP-70 y de CD19, CD20, CD23 y CD38 con los anticuerpos monoclonales correspondientes. La muestra se consideró positiva cuando más del 20% de las células expresaron la ZAP-70.

Se aplicó hibridación fluorescente *in situ (fluorescent in situ hybridization* [FISH]) para conocer el estado U-IgHV o M-IgHV en los núcleos en interfase de los linfocitos. Los autores recuerdan que esta técnica también permite detectar aberraciones en las regiones 11q22, en el centrómero 12, en 13q14.3 y en 17p13. Se dispuso de resultados de la FISH en el 19% de los pacientes de la cohorte de prueba y en el 46% de los pacientes de la cohorte de validación.

Resultados

En la cohorte de prueba, el umbral óptimo de expresión de CD38 para distinguir los enfermos que deberán ser tratados después de un período breve o prolongado fue de 34% o más. Al aplicar este umbral, los pacientes con células de LLC CD38 negativas pasaron 7.8 años (mediana) hasta el primer tratamiento, mientras que los enfermos con células de LLC CD38 positivas pasaron 3.4 años (mediana) hasta que debieron ser tratados ($p < 0.001$).

Cuando se aplicaron estos criterios de definición para clasificar a los 705 individuos de la cohorte de validación se comprobó que los 374 enfermos con células CD38 negativas tuvieron un tiempo hasta el tratamiento de 5.7 años mientras que los 333 pacientes con células CD38 positivas (34% o más) pasaron 4 años hasta el tratamiento ($p < 0.001$).

En los 331 pacientes en la cohorte de validación con células ZAP-70 negativas, el lapso hasta la terapia fue de 8.4 años mientras que en los 374 sujetos con células ZAP-70 positivas pasaron 2.6 años entre el momento del diagnóstico y el tratamiento ($p < 0.001$).

Los 251 enfermos de la cohorte de validación con un estado M-IgHV tuvieron un tiempo significativamente más prolongado hasta el primer tratamiento en comparación con los 454 pacientes con células de LLC U-IgHV (8.6 y 3.8 años, respectivamente; $p < 0.001$).

El análisis univariado reveló un *hazard ratio* (HR) asociado con la expresión de la ZAP-70 de 4.08, con el estado U-IgHV de 3.14 y con la expresión del CD38 de 1.53.

En el subgrupo de pacientes de la cohorte de validación con células ZAP-70 positivas, la expresión del CD38 y el estado de mutación de IgHV no modificó la estimación de que dichos enfermos estaban en mayor riesgo de requerir tratamiento tempranamente. Por el contrario, los 331 pacientes con células de LLC ZAP-70 negativas pudieron ser clasificados en dos subgrupos de riesgo según el estado de mutación IgHV e independientemente de la expresión del CD38. Los resultados en conjunto sugieren que la determinación de la expresión del CD38 no se asocia con un beneficio adicional en términos del pronóstico, en pacientes en quienes se conoce la expresión de la ZAP-70 y el estado de mutación del IgHV. En cambio, cuando de conoce el estado de mutación, la valoración de la expresión de la ZAP-70 permite una mejor discriminación de la evolución.

En el modelo de variables múltiples, el HR asociado con la expresión de la ZAP-70 no se modificó sustancialmente al considerar el estado U-IgHV o la expresión del CD38. El HR asociado con la expresión de la ZAP-70 permaneció significativo en el modelo que contempló el estado U-IgHV y la expresión del CD38. No obstante, el HR asociado con el estado U-IgHV se redujo de 3.14 a 1.87 cuando en el modelo se incluyó la expresión de la ZAP-70; en cambio, el HR no se modificó al considerar la expresión del CD38 (HR de 3.05). Más aun, el HR asociado con el CD38 se tornó insignificante

cuando se consideró la expresión de la ZAP-70 o el estado de mutación del IgHV.

Cuando se evaluaron los 152 pacientes de la cohorte de validación de 65 años o más se observó el mismo patrón. Los enfermos tuvieron, en el momento del diagnóstico, una mediana de edad de 70 años, semejante a la edad del conjunto de la población con LLC. En este subgrupo de pacientes, el HR asociado con la expresión de la ZAP-70 no se modificó al considerar el estado U-IgHV o la expresión del CD38. En cambio, el HR asociado con el estado U-IgHV se redujo de 2.14 a 1.43 cuando en el modelo se agregó también la expresión de la ZAP-70 (no así cuando se consideró la expresión del CD38). Nuevamente, el HR bajo asociado con la expresión del CD38 se mantuvo insignificante cuando en el modelo se consideró la expresión de la ZAP-70 o el estado U-IgHV.

En el modelo de variables múltiples, el valor de la ZAP-70 en la predicción de la necesidad de terapia temprana también se observó en los 521 sujetos de la cohorte de validación en quienes la muestra de sangre se obtuvo antes del comienzo del tratamiento. En esta subpoblación de pacientes, el HR asociado con la expresión de la ZAP-70 fue más alto en los enfermos de riesgo bajo o alto (según el estadio Rai) pero similar al riesgo asociado con el estado U-IgHV en los sujetos con riesgo intermedio. El HR asociado con la expresión del CD38 fue el más bajo en todos los subgrupos, independientemente del estadio de la enfermedad.

En un subgrupo de 199 enfermos de la cohorte de validación en quienes se realizó el diagnóstico de enfermedad en estadio temprano a intermedio (estadio Rai 0 a 2) se observó que el 15% de los pacientes sin expresión de ZAP-70 recibieron tratamiento, mientras que el 47% de los sujetos con expresión de dicha proteína debieron ser tratados ($p < 0.001$). Igualmente, el 30% de los casos CD38 negativos y el 34% de los enfermos con células CD38 positivas recibió terapia ($p = 0.60$). El 20% con M-IgHV y el 38% de los individuos con células U-IgHV debió ser tratado ($p = 0.01$). En conjunto, el HR asociado con la expresión de la ZAP-70 fue de 4.85 ($p < 0.001$), el HR asociado con la presencia de U-IgHV fue de 2.26 ($p < 0.01$) y el HR asociado con la expresión del CD38 fue de sólo 1.26 ($p = 0.35$).

Según la expresión de la ZAP-70 y de la mutación del IgHV se establecieron tres subgrupos de enfermos que difirieron en términos del período que transcurrió hasta que debieron ser tratados. En los pacientes de la cohorte de validación con células ZAP-70 positivas y con U-IgHV pasaron 2.5 años (mediana) desde el diagnóstico hasta el primer tratamiento; este lapso no difirió significativamente del registrado en los enfermos células ZAP-70 positivas y con M-IgHV (3.0 años). Por el contrario, los enfermos sin expresión de ZAP-70 y con U-IgHV debieron ser tratados 6.3 años (mediana) después del diagnóstico en comparación con 10 años en los sujetos con células sin expresión de ZAP-70 y con M-IgHV. Los análisis de otros subgrupos confirmaron el importante valor predictivo pronóstico de la expresión de la ZAP-70.

Discusión

La expresión de la ZAP-70 y del CD38 y el estado de mutación del gen de IgHV son los marcadores pronósticos que suelen considerarse en pacientes con LLC. Los resultados de esta investigación indican que la expresión de la ZAP-70 representa el marcador con mayor poder predictivo pronóstico ya que se asocia con un tiempo significativamente más breve entre el diagnóstico y el tratamiento.

La mediana de edad de los pacientes que integraron la cohorte de validación de este estudio fue de 56 años, sustancialmente inferior a la edad de los enfermos en general con diagnóstico de LLC (70 años). Esta diferencia, señalan los autores, es atribuible a las características demográficas de los enfermos que se estudian en los centros de referencia, por ejemplo, el del CRC.

El trabajo reveló que en los 199 individuos de la cohorte de validación con LLC, la expresión de ZAP-70 mantuvo su poder predictivo en comparación con el estado de mutación del IgHV o la expresión de CD38. La expresión de la ZAP-70 fue el factor que predijo más fuertemente la necesidad de tratamiento. Algunos estudios, en cambio, no encontraron que la expresión de la ZAP-70 sea un factor independiente de riesgo de enfermedad agresiva. Sin embargo, añaden los expertos, las diferencias podrían ser atribuibles a los distintos métodos utilizados para conocer la expresión de la proteína; de allí la importancia de la estandarización del procedimiento y de los reactivos que se utilizan. En general, los hallazgos de esta investigación parecen sugerir que la mayoría de los enfermos con LLC con expresión de CD38 o con un estado U-IgHV pero sin expresión de la ZAP-70 no requerirá tratamiento durante muchos años. Más aun, alrededor de la cuarta parte de los pacientes con LLC con células con U-IgHV pero sin expresión de ZAP-70 tiene una evolución favorable y se mantiene asintomática durante largos períodos. Por el contrario, los enfermos con expresión de la ZAP-70 deberán ser tratados unos 3 años después del diagnóstico.

Algunos estudios en marcha analizan el posible beneficio del tratamiento temprano en los enfermos con LLC de reciente diagnóstico y con factores pronósticos adversos. Sin embargo, añaden los autores, mientras no estén disponibles los resultados de dichas investigaciones, el monitoreo clínico de los pacientes sigue siendo crucial. La decisión de tratar no debería basarse en dichos marcadores, al menos en el contexto de la práctica clínica diaria. La información brindada por el estudio actual indica que la expresión de la ZAP-70 representa el factor con mayor valor pronóstico. El conocer el estado de mutación del IgHV o la expresión del CD38 no mejora la capacidad para predecir el tiempo hasta el tratamiento, con excepción de los enfermos con LLC ZAP-70 negativa. Estos últimos pueden clasificarse en dos subgrupos según el estado de mutación del IgHV: pacientes con riesgo intermedio y enfermos con riesgo bajo. El valor de la ZAP-70 se mantiene aun en los sujetos con enfermedad temprana asintomática. Aunque todavía es prematuro establecer pautas terapéuticas en función de este marcador, la información en conjunto sugiere que los casos de LLC, ZAP-70 positivos deberían ser monitoreados muy de cerca ya que se estima que en ellos será necesario el tratamiento, alrededor de 3 años después del diagnóstico, concluyen los especialistas.

Información adicional en
www.siicsalud.com/dato/resiic.php/99790

7 - Linfocitosis Monoclonal de Células B y Leucemia Linfocítica Crónica

Rawstron A, Bennett F, Hillmen P y colaboradores

Leeds Teaching Hospitals, Leeds, Reino Unido

[Monoclonal B-Cell Lymphocytosis and Chronic Lymphocytic Leukemia]

New England Journal of Medicine 359(6):575-583, Ago 2008

Las células B con un fenotipo correspondiente al de las células de la leucemia linfocítica crónica, presentes en la sangre de personas normales y en los enfermos con linfocitosis, tienen las mismas características citogenéticas y moleculares que las de los linfocitos de la leucemia.

El grupo de trabajo del *National Cancer Institute* (NCI) establece que el diagnóstico de la leucemia linfocítica crónica (LLC) se determina en presencia de un recuento de linfocitos

de 5 000/mm^3 o más alto, con expresión de CD5, CD19 y CD23, con expresión débil de CD20 y de CD79b y con presencia de cadenas livianas kappa o lambda. La citometría de flujo permite evaluar muchas células y detecta con una gran sensibilidad el fenotipo celular. Con este método se observó que las células características de la LLC están presentes en más de un 3% de los sujetos adultos con un recuento normal de glóbulos blancos.

La linfocitosis monoclonal benigna de células B (LBB) se diagnostica en presencia de menos de 5 000 células B monoclonales por mm^3 en sangre periférica sin otros hallazgos que sugieran un trastorno linfoproliferativo. La LBB representa la expansión monoclonal de células B con "significado clínico incierto". Por lo general, las células B de la LBB tienen el fenotipo correspondiente al de las células de la LLC.

Recientemente, el *International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia* ha revisado los criterios diagnósticos de la LLC establecidos por el NCI ya que según estos últimos la linfocitosis reactiva de células T podría confundirse con la LLC. Por ahora no se sabe si la LBB con fenotipo de LLC se asocia con las características genotípicas y moleculares de la LLC, tales como, la deleción de 13q14 o la utilización de ciertos genes de las regiones variables de las cadenas pesadas de las inmunoglobulinas (IgHV). En este trabajo, los autores analizan dos grupos de enfermos con LBB con fenotipo de LLC: el primero de ellos con recuento linfocitario normal y el segundo con linfocitosis. El objetivo primario del estudio es evaluar la presencia de las anormalidades cromosómicas que definen la LLC en la LBB con fenotipo de LLC y estimar el riesgo de progresión de la LBB a LLC, una situación que justificaría el tratamiento temprano.

Métodos

La primera cohorte estuvo integrada por 890 mujeres y 630 hombres de 60 a 80 años, con un recuento linfocitario normal, plaquetas normales y una concentración normal de hemoglobina sometidos a un estudio de rutina hematológico. Se excluyeron los pacientes que habían sido derivados por un hematólogo, un oncólogo o desde una clínica de trasplante como también los individuos con antecedente de algún tipo de cáncer. En todos los enfermos de este grupo se evaluó la presencia de LBB.

La segunda cohorte abarcó 2 228 pacientes derivados para estudio de la LBB previa o actual entre 1995 y 2000. Los pacientes tenían un recuento de linfocitos de 1 000 a 4 500/mm^3 (los autores recuerdan que el límite superior de la LBB difiere según la institución).

Las células se estudiaron mediante citometría de flujo con los anticuerpos monoclonales correspondientes. En las células B monoclonales se efectuó estudio citogenético (hibridación con fluorescencia *in situ* [FISH]) y molecular para detectar la deleción 13q14. El ADN se amplificó con un sistema comercial para evaluar la expresión de los genes de IgHV. Un subgrupo de 185 pacientes con LBB con fenotipo de LLC y linfocitosis fue observado durante 6.7 años en promedio.

Resultados

El 5.1% de los 1 520 sujetos que integraron la primera cohorte (recuento celular normal y sin antecedente de cáncer) tuvo LBB con fenotipo de LLC mientras que el 1.8% tuvo LBB sin fenotipo de LLC (por ejemplo células CD19+ sin expresión de CD5 y con fuerte expresión de CD20). La mayoría de estos pacientes tenía un recuento absoluto normal de células B (25 y 490/mm^3).

El 13.9% de los 2 228 enfermos con LBB (recuento de linfocitos actual o pasado de más de 4 000/mm^3) presentó un fenotipo de LLC. En 1 031 de los 2 228 pacientes se diagnosticó LLC mientras que en el 39.9% se identificó una anormalidad B sin fenotipo de LLC o linfocitosis reactiva.

En 71 enfermos de cada cohorte con LBB con fenotipo de LLC se efectuó estudio FISH. Se detectó la deleción 13q14 en el 48% de los casos y la trisomía 12 en el 20% de los pacientes (porcentajes similares a los referidos en una serie anterior). En ninguno de los pacientes con LBB con fenotipo de LLC y recuento celular normal se encontraron marcadores de mal pronóstico que, en cambio, se encontraron en el 9% de los sujetos con LBB con fenotipo de LLC y linfocitosis.

Los autores recuerdan que más de un 2% de mutación en el IgHV en la secuencia germinal representa un criterio de buen pronóstico en la LLC, presente en el 55% de estos pacientes. Un 88% de los enfermos con LBB con fenotipo de LLC tuvo más del 2% de mutación en el IgHV. No se encontraron diferencias en el repertorio del IgHV entre los pacientes con un recuento celular normal y los enfermos con linfocitosis. El repertorio de IgHV en todos los sujetos con LBB con fenotipo de LLC fue semejante al observado en los individuos con LLC, asociado con un pronóstico favorable: más de 2% de mutación en la secuencia de la línea germinal. En cambio, el repertorio difirió sustancialmente del observado en pacientes con LLC y pronóstico desfavorable (mutación del IgHV del 2% o menor).

Los 185 enfermos con LBB con fenotipo de LCC derivados para estudio y con un recuento actual o pasado de linfocitos de más de 4 000/mm^3 fueron evaluados durante 6.7 años (mediana). El 28% (51 de los 185) presentó linfocitosis progresiva durante el período de seguimiento. Treinta y uno de estos 51 pacientes presentaron un recuento linfocitario de más de 30 000/mm^3. En el modelo de variables únicas (aunque no así en el de variables múltiples), el recuento inicial fue un factor predictivo significativo de progresión. El recuento de linfocitos B en el momento del diagnóstico fue la única variable significativa pronóstica de linfocitosis progresiva. Después de 6.9 años de seguimiento se observaron pocos cambios (o ninguno) en el recuento total de linfocitos entre los pacientes con un recuento inferior a los 1 900/mm^3. El *hazard ratio* (HR) de linfocitosis progresiva fue de 1.46 para cada 1 000 células B/mm^3 más en el momento del diagnóstico ($p = 0.005$).

El 55% de los 51 individuos con linfocitosis reactiva tuvo indicios de progresión a LLC, esencialmente con linfadenopatías. Trece de los 51 pacientes necesitaron quimioterapia, alrededor de 4 años después (mediana) del diagnóstico inicial. El índice de progresión a LLC con necesidad de tratamiento –en los sujetos con LBB con fenotipo de LLC y linfocitosis– fue del 1.1% por año. La edad, el sexo, la concentración de hemoglobina, el recuento de linfocitos, el recuento de células T o B y la expresión de CD38 en los linfocitos B no fueron factores predictivos de progresión de la enfermedad o de necesidad de tratamiento. Siete de los 13 enfermos que recibieron tratamiento estaban vivos 1.9 año después (mediana) de comenzado el tratamiento.

Sesenta y dos pacientes con LBB con fenotipo de LLC y linfocitosis fallecieron durante el período de observación. La edad y los niveles de hemoglobina en el momento del diagnóstico fueron los únicos factores predictivos pronósticos. Trece de los 62 pacientes que fallecieron tuvieron LLC progresiva; sin embargo, esta evolución sólo explicó el fallecimiento en 4 enfermos.

Discusión

La citometría de flujo permite detectar células con un fenotipo correspondiente a la LLC, incluso en muy bajas cantidades, en estudios hematológicos de rutina. La distinción entre las células de la LBB con fenotipo de LLC y las de la LLC es muy importante en términos clínicos porque la LBB no siempre evoluciona a LLC.

Los estudios previos encontraron células con fenotipo de LLC en más del 3% de los sujetos adultos sanos y en más del 10% de los pacientes con antecedentes familiares de LLC; ciertas

investigaciones sugieren que algunas de las proteínas que se expresan anormalmente en las células de la LLC tienen un patrón similar al que se observa en las células de la LBB con fenotipo de LLC. Los resultados de este estudio indican que las células de la LBB con fenotipo de LLC pueden presentar anormalidades cromosómicas, especialmente la deleción 13q14, con la misma frecuencia que las células de la LLC. Además, más del 87% de los enfermos con LBB con fenotipo de LLC tuvieron indicios de un repertorio de IgVH restringido. En conjunto, estos hallazgos indican que las células B con fenotipo de LCC en pacientes con un recuento linfocitario normal son biológicamente iguales a las que se observan en los individuos con LLC.

En el transcurso del seguimiento de 6.7 años, el 15% de los enfermos con LBB con fenotipo de LLC y recuento linfocitario inicial de más de 4 000/mm^3 presentó indicios de progresión, tales como, linfadenopatía, esplenomegalia, anemia, trombocitopenia, tiempo de duplicación linfocitaria de menos de 6 meses, infección persistente o sudoración nocturna). En estos enfermos, el riesgo anual de necesidad de quimioterapia fue del 1% al 2% (los autores recuerdan que un porcentaje similar de enfermos con gammapatía monoclonal de "significado incierto" evoluciona a mieloma). Por su parte, la mayoría de los fallecimientos en los pacientes con LBB con fenotipo de LLC no obedecieron al trastorno hematológico. En este contexto, la edad y la concentración de hemoglobina fueron los únicos factores predictivos de muerte en la serie presentada en esta ocasión.

En conjunto, los datos obtenidos sugieren que existe una relación biológica entre la LLC y la LBB con fenotipo de LCC. Aunque la mayoría de los fallecimientos en estos últimos pacientes no obedece al trastorno hematológico, un porcentaje considerable requiere tratamiento, concluyen los autores.

Información adicional en
www.siicsalud.com/dato/resiic.php/99794

8 - Los Linfomas Difusos de Células B Grandes con Fenotipo de Centro Germinal o con Otro Fenotipo Tienen la Misma Evolución después del Trasplante Autólogo de Precursores Hematopoyéticos

Costa L, Feldman A, Ansell S y colaboradores

Mayo Clinic, Rochester, EE.UU.

[Germinal Center B (GCB) and Non-GCB Cell-Like Diffuse Large B Cell Lymphomas Have Similar Outcomes Following Autologous Haematopoietic Stem Cell Transplantation]

British Journal of Haematology 142(3):404-412, Ago 2008

En los pacientes con linfomas difusos de células B grandes refractarios al tratamiento inicial o en recidiva, el fenotipo (de centro germinal o diferente) no influye en la respuesta al trasplante de precursores hematopoyéticos y a la quimioterapia en dosis elevadas.

El linfoma difuso de células B grandes (LDCBG) es el tipo de linfoma no Hodgkin más común en todo el mundo. El tratamiento incluye quimioterapia, radioterapia, inmunoterapia y, en casos particulares, el trasplante autólogo de médula ósea. Debido a la gran variabilidad de la enfermedad en términos biológicos, el tratamiento debe adaptarse a cada paciente en particular.

El patrón genético permite distinguir tres tipos de LDCBG: con células B similares a las del centro germinal (BCG), el de células similares a los linfocitos B activados y el tipo en el que predominan las células T. Los pacientes con la forma BCG tienen un pronóstico sustancialmente más favorable que los enfermos con los otros tipos de LDCBG (no BCG).

La identificación de los LDCBG de tipo BCG y no BCG no es sencilla en la práctica diaria. Sin embargo, recientemente un grupo de Nebraska propuso un algoritmo más sencillo para la distinción de los dos tipos de LDCBG en función de la expresión de los marcadores CD10, BCL6 y MUM1. Mediante este proceso, los autores lograron discriminar los tumores BCG y no BCG con una sensibilidad del 71% y con una especificidad del 88%.

Los pacientes que no presentan una respuesta completa al tratamiento convencional y los sujetos con enfermedad recurrente tienen pocas probabilidades de mejorar con las estrategias estándar de terapia. En cambio, la quimioterapia en dosis elevadas seguida del trasplante autólogo de médula ósea se asocia con un índice de curación de alrededor del 40%. En la actualidad, recuerdan los autores, esta modalidad representa la alternativa terapéutica estándar en estos casos. Si bien el LDCBG tipo BCG se asocia con menos riesgo de recurrencia y con menor índice de resistencia a la quimioterapia inicial en comparación con LDCBG no BCG no se sabe con precisión cuál es la evolución de estas dos formas de tumores luego de la recurrencia. En este estudio, los autores analizan la expresión de CD10, BCL6, MUM1 y BCL2 en 59 enfermos con LDCBG refractario o recidivante sometidos a quimioterapia en dosis elevadas y trasplante de médula ósea.

Métodos

Se revisaron las historias clínicas de todos los enfermos con LDCBG sometidos a la terapia de rescate mencionada en la *Mayo Clinic* entre 2001 y 2006. Los pacientes evaluados en esta ocasión no presentaron una respuesta completa a la terapia de primera línea (tumor refractario) o tuvieron progresión de la enfermedad después de la respuesta completa (recurrencia).

El trasplante autólogo de médula ósea sólo pudo realizarse en los pacientes con función cardíaca normal (con una fracción de eyección en el ecocardiograma de más del 45% y sin síntomas de insuficiencia cardíaca congestiva). La función pulmonar también debía estar dentro del espectro de normalidad (volumen espiratorio forzado en el primer segundo de más del 50% y capacidad de difusión de monóxido de carbono de más del 50% del valor esperado). Los enfermos debían presentar una concentración de creatinina inferior a 2.5 veces por encima del límite superior de normalidad (LSN), bilirrubina inferior a 1.5 veces por encima del LSN y un estado general de 2 puntos o menos en la escala *Eastern Cooperative Oncology Group.*

En todos los pacientes se intentó al menos una vez obtener células hematopoyéticas precursoras con el factor estimulante del crecimiento de colonias de granulocitos (G-CSF) o con el factor estimulante del crecimiento de colonias de granulocitos y macrófagos (GM-CSF).

Los pacientes recibieron carmustina en dosis de 300 mg/m^2 el día -6; etopósido en dosis de 200 mg/m^2 por día, dividido en dos dosis diarias los días -5 a -2; citarabina, 200 mg/m^2 por día divididos en dos dosis diarias los días -5 a -2, y melfalán, 140 mg/m^2 el día -1. Todos los enfermos recibieron GM-CSF en dosis de 500 µg/día a parir del sexto día posterior al trasplante. Se indicó profilaxis para las infecciones oportunistas.

Se revisaron las muestras para confirmar el diagnóstico de LDCBG según los criterios de la *Organización Mundial de la Salud.* En las muestras se evaluó la expresión de CD20, CD3, CD10, BCL6, MUM1 y BCL2.

La clasificación de los LDCBG en BCG y no BCG siguió las pautas establecidas por Hans y col. Los autores recuerdan

que si bien la expresión de BCL2 no se incluye en el algoritmo original, la expresión de este marcador se ha relacionado con el pronóstico de la enfermedad y con la respuesta al tratamiento. En los pacientes con LDCBG BCG y no BCG refractario o en recidiva se compararon las características clínicas y demográficas.

Resultados

La muestra de estudio abarcó 59 pacientes: 44 (75%) presentaban una recidiva tumoral después de la respuesta completa, mientras que en el 15% la respuesta completa no se alcanzó con la terapia de primera línea (enfermedad refractaria). Los 59 enfermos tuvieron indicios de enfermedad sensible a la quimioterapia de rescate antes del trasplante. La mediana de edad en el momento del trasplante fue de 60 años; el 63% de los pacientes era de sexo masculino.

La quimioterapia previa al trasplante se pudo completar en todos los pacientes. En el 76% de los enfermos (n = 45) se obtuvieron cantidades adecuadas de precursores hematopoyéticos a partir de sangre periférica; se administraron 4.99 x 10^6 células CD34+ por kg. Ocho enfermos recibieron precursores de sangre periférica y de médula ósea y 6 pacientes sólo recibieron precursores de médula ósea. Un sujeto falleció por sepsis; en los 58 pacientes restantes se logró el injerto de neutrófilos a los 12 días (mediana). En el 91% se observó el injerto de plaquetas a una mediana de 14.5 días.

El análisis inmunohistoquímico reveló expresión de CD10 en el 42% de los casos; de BCL6 en el 55% de los pacientes, de MUM1 en el 32% y de BCL2 en el 87% de los casos. Treinta y dos linfomas (54%) se clasificaron como BCG mientras que 27 tumores (46%) se clasificaron como no BCG. En los 20 pacientes en quienes se dispuso de más de un estudio, el fenotipo del tumor (BCG o no BCG) en el momento del diagnóstico se mantuvo cuando la enfermedad evolucionó.

Los pacientes con tumores BCG y no BCG fueron semejantes en términos de edad, sexo, indicación para el trasplante, tratamiento previo con rituximab, número de terapias previas y estado de la enfermedad en el momento del trasplante. La expresión de BCL2 fue similar en los dos grupos.

En un estudio previo, señalan los autores, se observó que en los LDCBG en recidiva, sensibles a la quimioterapia, el tiempo hasta la progresión desde la quimioterapia de primera línea se correlacionó con la evolución de la enfermedad luego del trasplante. En la serie actual, el tiempo hasta la progresión fue semejante en los pacientes con tumores BCG y no BCG (mediana de 11 meses y de 12.5 meses, respectivamente, p = 0.81).

Asimismo, la distribución del índice pronóstico internacional (IPI-R) fue similar en los dos grupos; el 30% de los tumores no BCG y el 28% de los tumores BCG (p = 0.90) correspondieron al grupo IPI-R alto o alto-intermedio.

Los enfermos fueron seguidos durante 13 meses (mediana); los sobrevivientes se observaron durante 25 meses. Se registraron 24 fallecimientos (4 de ellos sin indicios de progresión de la enfermedad, 0.5, 18, 26 y 50 meses después del trasplante).

Al momento de la publicación de este estudio, el 47% de los pacientes tuvo progresión del tumor (mediana de 2.8 meses después del trasplante). Ninguno de los marcadores evaluados en la inmunohistoquímica se asoció directamente con la progresión. Sin embargo, la expresión del MUM1 tendió a conferir un riesgo más alto de progresión (p = 0.08). Ninguno de los marcadores se asoció con la supervivencia global y no se registraron diferencias sustanciales en el índice acumulado de progresión o la supervivencia global entre los enfermos con tumores BCG o no BCG.

Los LDCBG BCG y no BCG presentaron el mismo riesgo de progresión después del trasplante (riesgo relativo de 1.12 para los no BCG, p = 0.56) Sólo el tiempo hasta la progresión fue significativamente diferente en el modelo de variables únicas y tendió a persistir de este modo en el modelo de variables múltiples. El fenotipo no BCG no confirió un aumento del riesgo de mortalidad (RR de 1.24, p = 0.32). El tiempo hasta la progresión fue el único factor independientemente asociado con la supervivencia.

Discusión

En este trabajo se evaluaron enfermos no seleccionados con LDCBG refractario o en recidiva, tratados con quimioterapia en dosis elevadas y trasplante de precursores hematopoyéticos. Los hallazgos indican que las diferencias en términos pronósticos que se observan en los LDCBG BCG o no BCG de reciente diagnóstico no existen en el momento del trasplante por enfermedad refractaria o recurrente.

La distinción de los diferentes tipos de LDCBG sólo fue posible después de la introducción de los procedimientos diagnósticos que permiten analizar todo el genoma. Sin embargo, estas técnicas no son accesibles a todos los pacientes y es por ello que se intentó remplazar el análisis de los marcadores genéticos con técnicas inmunohistoquímicas, más fáciles de realizar. El protocolo descripto por Hans y col. y que se aplicó en el trabajo actual es el único que se comparó con el análisis genético. Las diferencias en los resultados de un estudio a otro posiblemente tengan que ver con los umbrales distintos en la inmunohistoquímica, con las estrategias terapéuticas implementadas y con las poblaciones evaluadas.

Los autores recuerdan que la expresión de CD10 habitualmente se limita al centro germinal de los ganglios linfáticos reactivos; este marcador se observa en los LDCBG y en otras neoplasias hematológicas que se originan en el centro germinal. Aunque todavía no hay información firme, se asume que la expresión de este marcador se asocia con un pronóstico más favorable. El BCL6 es un represor de la transcripción expresado en los linfocitos B del centro germinal; su expresión excesiva es común en los LDCBG y también se asoció con un pronóstico benigno. La proteína MUM1 es un factor de transcripción que se expresa en las células plasmáticas y en casi la mitad de los LDCBG. A diferencia de los otros dos marcadores, esta proteína conferiría un pronóstico adverso.

La expresión exagerada de la BCL2 –una proteína antiapoptótica– también se expresa en numerosos LDCBG y se asocia con poca respuesta a la quimioterapia. En este estudio, un elevado porcentaje de LDCBG en recidiva o refractarios expresó la proteína BCL2 y no se registraron diferencias entre los subtipos BCG o no BCG. Por el momento, el efecto sobre la evolución clínica todavía no ha podido ser esclarecido.

En este trabajo, ninguno de los marcadores evaluados se correlacionó con la evolución luego del trasplante; la única excepción fue la expresión de MUM1 que tendió a asociarse con un mayor riesgo de progresión. En conjunto, los datos obtenidos en esta investigación parecen indicar que los enfermos con LDCBG BCG o no BCG en este estadio tienen un pronóstico semejante, tal vez por las dosis elevadas de los agentes citotóxicos. En resumen, la investigación presente indica que el fenotipo del LDCBG –BCG o no BCG– no debería influir en la decisión terapéutica y especialmente no debería limitar la posibilidad de trasplante de precursores hematopoyéticos, concluyen los expertos.

Información adicional en
www.siicsalud.com/dato/resiic.php/99796

Novedades seleccionadas

9 - Un Esquema de Tratamiento Intensivo con Decitabina en Bajas Dosis Optimiza la Modulación Epigenética y la Respuesta Clínica en el Síndrome Mielodisplásico

Kantarjian H, Oki Y, Issa J y colaboradores

Blood 109(1):52-57, Ene 2007

Muchos tumores, como el síndrome mielodisplásico (SMD) presentan como patogenia la metilación aberrante del ADN. Los agentes hipometiladores como la azacitidina y la decitabina han mostrado actividad anti-SMD, y están aprobados para el tratamiento del SMD y la leucemia mielomonocítica crónica (LMMC). Las tasas de respuesta a estos agentes es baja, con respuestas completas (RC) en menos del 10% de los pacientes en estudios aleatorizados de fase III. En este estudio, los autores evaluaron los enfoques para optimizar el tratamiento con decitabina en el SMD y la LMMC.

Participaron en el estudio pacientes adultos con diagnóstico de SMD y LMMC derivados al *MD Anderson Cancer Center.* Los criterios de elección de los pacientes fueron: 16 años o más; diagnóstico de SMD con riesgo intermedio o alto según el *International Prognostic Scoring System* (IPSS) o diagnóstico de LMMC; función normal de órganos incluyendo creatinina: 176.8 µM (2 mg/dl) o menor; y bilirrubina: 34.2 µM (2 mg/dl) o menor. Se excluyó a los pacientes que habían recibido tratamiento previo con citarabina a 1 mg/m^2 o más.

Los pacientes fueron aleatorizados para recibir decitabina en uno de tres esquemas: 20 mg/m^2 intravenoso (IV) durante 1 hora diaria por 5 días; 20 mg/m^2 durante 5 días, en 2 dosis subcutáneas (SC) diarias, o 10 mg/m^2 IV durante 1 hora diaria por 10 días. Los pacientes recibieron la misma dosis total de decitabina por curso, 100 mg/m^2. A partir del paciente número 45 se inició una aleatorización preferencial hacia el grupo que mostraba una tasa de RC más alta.

Los cursos de decitabina se dieron cada 4 semanas, al menos los 3 primeros, independientemente de los recuentos, siempre y cuando no hubiera mielosupresión significativa, complicaciones amenazantes para la vida: neumonía, infección grave o hemorragia, o daño de órgano grave, y hubiera evidencia de enfermedad persistente. Las aspiraciones de médula ósea y biopsias se realizaron antes de cada curso de tratamiento para tomar las decisiones de realizar el curso cada 4 semanas, hasta la RC o hasta los 3 primeros cursos, y luego cada 2 a 3 cursos. Los pacientes se consideraron como sin respuesta luego de 3 cursos de tratamiento, con excepción de situaciones de toxicidad grave, progresión clara a leucemia mieloide aguda (LMA) o requerimiento de suspensión por parte del paciente. Se realizaron reducciones de dosis entre 25% y 30%, ante toxicidad no mielosupresora de grado 3 o 4, complicaciones asociadas a la mielosupresión grave o por mielosupresión prolongada. Se consideraron modificaciones mayores de la dosis por complicaciones más graves.

La aleatorización se basó en la incidencia de RC en los tres esquemas. Se utilizaron los criterios del *International Working Group* (IWG) modificados para reclasificar las respuestas al tratamiento y poder comparar los resultados con otros agentes y regímenes.

Los criterios para RC y respuesta parcial (RP) fueron iguales a los utilizados para LMA. La RC requirió normalización de la médula ósea y recuentos periféricos con 5% o menos de blastos medulares; granulocitos, 1 x 10^9/l o más, y plaquetas, 100 x 10^9/l o más, por al menos 4 semanas. La RP fue similar a la RC, excepto por la persistencia de blastos por encima de 5%, disminuidos en un 50% o más con el tratamiento. La RC medular consistió en reducción de los blastos medulares a 5% o menos, sin normalización de los recuentos periféricos.

Las mejorías hematológicas (MH) se clasificaron como MH-E: aumento de la hemoglobina (Hb) en al menos 1.5 g/dl o sin dependencia de transfusiones; MH-P: aumento absoluto de los recuentos plaquetarios de menos de 20 a más de 20 x 10^9/l y al menos de un 100%, o si los niveles eran > 20 x 10^9/l, por un incremento absoluto de al menos 30 x 10^9/l; MH-N: aumento de granulocitos de al menos 100% y aumento absoluto de al menos 0.5 x 10^9/l. Las MH debían durar al menos 2 meses.

Las respuestas citogenéticas se definieron como completa ante la desaparición de la anomalía, y parcial ante la reducción en un 50% o más de la anomalía.

Las muestras de sangre periférica se tomaron el primer día de tratamiento o antes cuando fue posible (día 0 o día 1), al final de la primera semana (días 5 a 7), al final de la segunda semana (día 12) y en la recuperación de los recuentos. Se aisló ADN y ARN de muestras de sangre periférica. Se midió la metilación y el nivel de expresión.

Se trataron 95 pacientes (77 con SMD y 18 con LMMC) con decitabina. Estos tenían SMD relativamente avanzado, el 66% era elegible para la clasificación IPSS (SMD no secundario y LMMC con recuento de glóbulos blancos > 12 x 10^9/l) de grado intermedio 2 o de alto riesgo. A partir del paciente 45, más sujetos fueron tratados con decitabina de 20 mg/m^2 diarios IV durante 5 días, ya que este esquema mostró una tasa más alta de RC que los otros dos. Desde el paciente 65, se eligió este esquema de acuerdo con el diseño estadístico del estudio como el que más se asoció a la tasa de RC mayor. Por lo tanto, los 30 pacientes restantes recibieron este esquema.

Alcanzaron RC 32 (34%) pacientes, 1 (1%) tuvo RP, 23 (24%) tuvieron RC de la médula sin MH (n = 10, 11%) o con otras MH (n = 13, 14%), y 13 (14%) tuvieron MH incluyendo 2 o más MH en 5 (5%). Se observaron respuestas objetivas en 69/95 pacientes (73%). La tasa de RC fue mayor con el esquema de 5 días IV (39%) en comparación con 21% para el esquema de 5 días SC y 24% para el de 10 días IV. Con una mediana de seguimiento de 10 meses, 16 (17%) pacientes progresaron a LMA (10 mientras recibían decitabina) y 31 murieron. Las causas de muerte fueron complicaciones de la progresión a LMA en 15, complicaciones del SMD en 12, y complicaciones asociadas a la mielosupresión en 4. La tasa de supervivencia estimada a los 18 meses fue del 56%; la estimación de la tasa de supervivencia libre de eventos (LMA o muerte) a los 18 meses fue de l51%. La mediana de supervivencia general fue 19 meses. La tasa estimada de transformación a LMA a los 18 meses fue de 27%. Entre 18 pacientes con LMMC, 9 (50%) alcanzaron RC y en general 12 (67%) tuvieron una respuesta objetiva; su tasa de supervivencia estimada a los 18 meses fue 57%.

La mediana del número de cursos de tratamiento administrados fue 6+ (rango 1-18). Aún reciben decitabina 48/95 individuos. Entre 62 pacientes con un seguimiento de al menos 6 meses, la mediana del número de cursos fue 9 (rango, 1-18). Sólo 7/62 sujetos recibieron menos de 3

Información adicional en www.siicsalud.com:
otros autores, especialidades en que se clasifican,
conflictos de interés, etc.

cursos de tratamiento. La mediana del número de cursos para alcanzar RC y RP fue 3 y 5, respectivamente.

La toxicidad extramedular grave (grado 3-4) asociada al fármaco fue infrecuente; se registró toxicidad hepática transitoria (elevación de las enzimas hepáticas) en 4 pacientes (4%) y otra en 1 paciente (1%). Ningún paciente requirió interrupción del tratamiento o presentó recurrencia con reducción de la dosis. En 32/95 pacientes (34%) no hubo requerimiento de internación por el tratamiento. No hubo mortalidad directamente atribuida al fármaco.

Las incidencias de complicaciones asociadas a la mielosupresión y de mielosupresión prolongada tendieron a empeorar con el esquema de 10 días IV, así como la incidencia de internación. La mediana de los días de los cursos de tratamiento subsecuentes fue 40 con el esquema de 10 días IV *vs.* 35 con los esquemas de 5 días.

Se requirió reducir la dosis de decitabina en 14/95 (14%) pacientes y en 88/622 (14%) cursos de tratamiento. La mayoría de los pacientes recibieron el esquema de dosis completo.

Los autores utilizaron un ensayo LINE1 como sustituto de la metilación global. Se calcularon los porcentajes de hipometilación LINE relativos. En el día 5 la hipometilación fue más prominente en el esquema de 20 mg/m^2 IV en comparación con el de 20 mg/m^2 SC ($p = 0.09$) y el de 10 mg/m^2 IV ($p = 0.02$). Se observó remetilación LINE pero el nivel no volvió al basal. La metilación LINE volvió a recuperarse luego de cada curso de decitabina. La hipometilación relativa no fue diferente entre los grupos con RC, otro beneficio de la RC, y sin respuesta clínica, dentro del esquema de 20 mg/m^2 IV.

La metilación del promotor del gen *p15^{INK4B}* se observó en 11/80 pacientes (14%). La incidencia fue similar entre los que alcanzaron RC, en pacientes con otro beneficio, y en aquellos con enfermedad resistente. Los niveles de expresión fueron similares en el basal y día 5 en los 3 esquemas. En el día 12 y en la recuperación, el esquema de 20 mg/m^2 IV tendió a tener mayor nivel de expresión de *p15* en comparación con los otros dos grupos. Los niveles de expresión de *p15^{INK4B}* no fueron diferentes en el grupo con RC y en los que no tuvieron RC en el basal y el día 5, y fueron significativamente mayores en el grupo con RC el día 12 y en la recuperación.

Entre 68 pacientes que presentaban previo al tratamiento recuento de plaquetas < 100 x 10^9/l, 33 (49%) alcanzaron recuentos de al menos 100 x 10^9/l. La supervivencia al año desde los 3 meses de tratamiento de acuerdo con la respuesta de plaquetas fue 86% para los que tuvieron respuesta y 54% para los que no respondieron ($p = 0.03$). Según los criterios del IWG, el 57% de los pacientes tuvo respuesta MH-P.

Las anomalías citogenéticas estuvieron presentes antes del tratamiento en 53 pacientes. Se observó una RC citogenética luego del tratamiento en 17/51 (33%): 12/16 con RC morfológica, 4/22 con otras respuestas, y 1/13 sin respuesta morfológica. En 12 sujetos hubo RP citogenética. Hubo recurrencia de las anomalías previas al tratamiento, pero no nuevas anomalías cromosómicas, en 3 pacientes con RC citogenética. La supervivencia fue más larga entre 38/53 individuos que alcanzaron respuesta, independientemente de si tuvieron persistencia de la anomalía citogenética o RP citogenética o no. La mediana del tiempo de respuesta citogenética fue 2.1 meses. Las tasas estimadas de supervivencia a los 18 meses de los pacientes según la respuesta citogenética a los 3 meses fue 87% con RC citogenética, 54% con RP citogenética y 37% sin respuesta citogenética ($p = 0.017$).

Los autores muestran que una dosis baja pero en un esquema intensivo de decitabina optimiza la modulación epigenética (inducción de hipometilación, activación de *p15^{INK4B}* y los resultados clínicos basados en los criterios del IWG. La dosis óptima en este estudio, 20 mg/m^2 IV durante 5 días en 1 hora diaria, brinda una alta tasa de respuesta (RC: 39%) en un grupo de pacientes de mal pronóstico. El tratamiento es bien tolerado, con pocas complicaciones no asociadas a la mielosupresión, por lo que es una excelente opción terapéutica.

Los puntos clave de este régimen fueron: los cursos de decitabina cada 4 semanas en vez de cada 6 a 8 semanas, independientemente de la mielosupresión, sin complicaciones prohibitivas o mielosupresión prolongada; la administración de al menos 3 cursos del fármaco antes de evaluar la respuesta, y la reducción de la dosis de decitabina de 135 mg/m^2 a 100 mg/m^2 para aliviar las complicaciones mielosupresoras y optimizar la inducción de hipometilación. La tasa de RC en el mejor esquema de este estudio fue 39% *vs.* 9% en el otro estudio aleatorizado de decitabina. La mediana del número de cursos de tratamiento fue 6+ *vs.* 3 en el otro estudio. Comparando con el estudio aleatorizado de azacitidina, el grupo de pacientes con SMD estaba más avanzado y se dio un número comparable de ciclos de tratamiento. A pesar de esto, la tasa de RC en el estudio de azacitidina fue sólo de 6%.

Una desventaja de este estudio es que las células analizadas eran una mezcla de células normales y neoplásicas, si bien la mayoría pertenecían al clon neoplásico. La observación de que el esquema más conveniente desde lo clínico se asocia con la mejor y más rápida inducción de hipometilación y de *p15^{INK4B},* avala que la decitabina es un agente hipometilador *in vivo.* Las diferentes respuestas no correlacionadas con el grado de hipometilación sugieren que hay otros factores clave posteriores para la actividad de la decitabina. Las respuestas citogenéticas indican que los efectos epigenéticos llevan a una eventual limpieza del clon del SMD. Sin embargo, algunos individuos con respuesta hematológica no mostraron respuesta citogenética, lo que podría explicarse por la heterogeneidad clonal y la eliminación de clones más avanzados o por la posibilidad de diferenciación como parte de la respuesta a la decitabina. No se conocen los mecanismos posteriores a la hipometilación, pero la lentitud de las respuestas sugiere un proceso inmunológico activado por cambios en la expresión del antígeno tumoral, un efecto de renovación en las células madre del SMD, o un efecto en células madre normales suprimidas por el clon del SMD y reactivadas por el efecto epigenético del tratamiento. Estas hipótesis podrían explicar que el aumento de la dosis provoca pérdida de las respuestas.

El diseño estadístico del estudio permitió que más pacientes fueran tratados con los esquemas sugeridos como más efectivos, y requirió un reducido número de pacientes para evaluar los objetivos.

En conclusión, la decitabina provee actividad anti-SMD y LMMC con un perfil de toxicidad seguro. El aumento de la intensidad de la dosis en un esquema de 20 mg/m^2 IV en 1 hora diaria durante 5 días produjo reactivación epigenética mejorada y la mejor tasa de respuesta. La combinación con tratamiento epigenético y la comprensión de los mecanismos clave de la respuesta podrían optimizar el manejo del SMD.

Información adicional en
www.siicsalud.com/dato/resiic.php/98940

10 - Factores Predictivos de Fracaso Terapéutico con los Inhibidores de la Tirosina Quinasa en la Leucemia Mieloide Crónica

Tam C, Kantarjian H, Cortes J y colaboradores

Blood 112(3):516-518, Ago 2008

Se determinó previamente que alrededor del 30% de los pacientes con leucemia mieloide crónica (LMC) tratados con imatinib como terapia de primera línea interrumpen la droga a los 5 años debido a la resistencia de la enfermedad o toxicidad.

Los inhibidores de la tirosina quinasa (ITQ) como el dasatinib y el nilotinib constituyen tratamientos nuevos aprobados para los casos con fracaso a la terapia de primera línea. Estos agentes producen una respuesta hematológica completa en el 77% al 91% de los pacientes y una respuesta citogenética en el 41% al 53%, según los resultados de estudios previos. Sin embargo, en algunos casos puede presentarse una respuesta inadecuada o fracaso terapéutico a los agentes de segunda línea como los ITQ, y al respecto no hay recomendaciones establecidas sobre cuándo considerar terapias alternativas como los ITQ de tercera generación, la homoharringtonina o el trasplante de células madre. A fin de determinar cuándo debe considerarse un tratamiento alternativo en los enfermos con respuestas incompletas a la terapia de segunda línea con los ITQ, los autores analizaron la evolución de 113 personas con LMC tratados con nilotinib o dasatinib.

Entre noviembre de 2003 y abril de 2007, 43 pacientes fueron tratados con nilotinib (38%) y 70 con dasatinib (62%). Ochenta y siete personas (77%) se encontraban en la fase crónica y 26 (23%) en la fase acelerada. Se realizó citogenética de médula ósea cada 3 meses durante el primer año de terapia con los ITQ y posteriormente cada 6 meses. La progresión se definió como la recaída hematológica o la progresión a la fase acelerada o blástica. La supervivencia se estimó desde el comienzo de la terapia con los ITQ hasta la muerte o el último seguimiento mediante el método de Kaplan-Meier y las diferencias se compararon con la prueba del rango logarítmico. Las variables categóricas se compararon con la prueba exacta de Fisher o de chi cuadrado. Se utilizó el análisis de regresión logística para determinar el impacto de las variables sobre el criterio de valoración. Todos los valores de p fueron de dos colas.

La edad mediana de los participantes fue de 56 años (21-83), la mediana del tiempo a partir del diagnóstico fue de 65 meses (4-227), el recuento de glóbulos blancos fue de al menos 11 x 10^9/l en 62 de 113 pacientes (55%), el de plaquetas de al menos 450 x 10^9/l en 39/113 (35%), el de basófilos de al menos el 5% en 27/113 (24%), el de blastos de al menos 5% en 5/113 (4%) y se encontró esplenomegalia en 7/113 (6%). Noventa y cuatro pacientes (83%) presentaron fracaso con la terapia con imatinib debido a la aparición de resistencia a la enfermedad y 19 (17%) interrumpieron el tratamiento por la toxicidad. La dosis inicial diaria de nilotinib fue de 400 mg en el 5% de los casos y de al menos 800 mg en el 95%; el 70% de los participantes recibió al menos 800 mg/día por 6 meses o más. La dosis inicial diaria de dasatinib fue menor a 100 mg en el 17% de los casos, de 100 mg en el 21% y de 140 mg o más en el 61%; el 72% de los pacientes recibió al menos 100 mg/día por 6 meses o más.

La mediana de seguimiento de los supervivientes fue de 27 meses (6-45) y la supervivencia global (SG) proyectada a 2 años fue del 87%. La mejor respuesta acumulativa a los 3, 6 y 12 meses de terapia con los ITQ fue: respuesta citogenética completa (RCC) 35%, 42% y 48%; respuesta citogenética parcial (RCP) 12%, 8% y 12%; respuesta citogenética mínima (RCmi) 14%, 14% y 12%; respuesta hematológica completa (RHC) 24%, 24% y 19% y fracaso hematológico (FH) 15%, 12% y 10%, respectivamente. A los 12 meses, se observó una ventaja significativa en la supervivencia en los 67 pacientes (59%) que lograron una respuesta citogenética importante (RCC, RCP) en comparación con los 35 (31%) con RCmi o RHC (SG a 2 años 94% *versus* 81%, p = 0.05). No se observaron diferencias en la supervivencia entre los casos con RCC y RCP o entre aquellos con RCmi o RCH. Un análisis a los 12 meses, mostró que la probabilidad de supervivencia para los próximos 12 meses fue del 97% para las personas con respuesta citogenética importante (RCC y RCP), del 84% para la RCmi o RHC y del 88% para el FH.

La diferencia en la supervivencia fue significativa para los individuos con respuesta citogenética importante en comparación con el resto (p = 0.01), pero no entre aquellos con RCmi, RHC y FH. Un análisis similar para la progresión de la enfermedad mostró que la probabilidad de progresión para el año siguiente fue del 3% en los casos con respuesta hematológica importante y del 17% para aquellos con RCmi o RHC (p = 0.003). El logro de una respuesta citogenética importante a los 12 meses confirió una ventaja tanto en la supervivencia como en la progresión de la enfermedad con respecto a las otras categorías de respuesta. El fracaso para conseguir una respuesta citogenética importante a los 12 meses indicaría una respuesta inadecuada a la terapia con ITQ. En relación con la respuesta citogenética temprana, a los 3 meses, los pacientes que alcanzaron una RCmi tuvieron una probabilidad del 67% de alcanzar una respuesta citogenética importante a los 12 meses comparados con aquellos sin respuesta citogenética, cuya probabilidad de lograrla fue del 7% (p < 0.001). A los 6 meses, estas probabilidades fueron del 50% y del 3%, respectivamente (p < 0.001).

En el análisis univariado, los factores iniciales predictivos del logro de una respuesta citogenética importante a los 12 meses fueron: edad menor de 65 años, poco tiempo transcurrido a partir del diagnóstico, niveles elevados de hemoglobina, bajos recuentos de glóbulos blancos, pocos blastos periféricos y respuesta citogenética previa al imatinib. Las personas que tuvieron fracaso al imatinib debido a intolerancia tuvieron más probabilidad de alcanzar una respuesta citogenética importante a los 12 meses que aquellas cuya causa de fracaso fue la resistencia de la enfermedad (79% *vs.* 55%, p = 0.06). No hubo diferencias en el logro de la respuesta citogenética importante a los 12 meses entre los pacientes en la fase crónica (57%) o acelerada de la enfermedad (58%) ni entre los tratados con nilotinib (56%) o dasatinib (61%).

En el análisis de regresión logística binario, los niveles de hemoglobina y la respuesta citogenética previa al imatinib fueron factores predictivos independientes de la respuesta citogenética importante a los 12 meses. En el modelo donde se incorporó la respuesta citogenética a los 3 meses a los ITQ, todos los factores iniciales perdieron significación estadística y la respuesta citogenética temprana fue el factor predictivo principal de logro de una respuesta citogenética importante a los 12 meses.

Comentan los autores que el logro de una respuesta citogenética constituye el factor determinante principal de los resultados en las terapias anteriores como interferón alfa e imatinib. Los hallazgos obtenidos en este estudio indican que los pacientes que no alcanzan una respuesta

citogenética importante a los 12 meses de terapia con ITQ presentan desventajas significativas en cuanto a la supervivencia y a la progresión de la enfermedad.

La obtención de respuestas de menor magnitud se asemeja a los resultados de las personas con fracaso hematológico en cuanto a la supervivencia proyectada a 1 año. La respuesta citogenética temprana es un factor predictivo significativo del logro de una respuesta citogenética importante a los 12 meses, ya que menos del 10% de los enfermos sin respuesta citogenética a los 3 y 6 meses alcanzan este objetivo.

En conclusión, en los pacientes con leucemia mieloide crónica tratados con los ITQ como terapia de segunda línea, deben considerarse otros tratamientos alternativos en los casos en los cuales no se logró una respuesta citogenética importante a los 12 meses o no se consiguió una respuesta citogenética a los 3 y 6 meses.

Información adicional en
www.siicsalud.com/dato/resiic.php/99840

11 - Tratamiento con Rituximab en la Púrpura Trombocitopénica Inmunitaria Crónica

Godeau B, Porcher R, Bierling P y colaboradores

Blood 112(4):999-1004, Ago 2008

La púrpura trombocitopénica inmunitaria o idiopática (PTI) es una enfermedad autoinmunitaria que se caracteriza por un recuento disminuido de plaquetas y es responsable de hemorragias mucocutáneas de gravedad variable. En los adultos, la PTI generalmente es crónica (más de 6 meses) y la probabilidad de remisión espontánea en este punto es baja.

La esplenectomía es considerada el tratamiento de referencia para la PTI crónica, con un recuento de plaquetas menor de 30 x 10^9/l y especialmente con complicaciones hemorrágicas. La tasa esperada de respuesta a la esplenectomía es de aproximadamente el 65%. Sin embargo, muchos pacientes y médicos son reacios a aplicar este método debido al riesgo de infecciones posesplenectomía, al riesgo de recaídas tardías a largo plazo a pesar de la buena respuesta inicial y a la morbilidad posoperatoria.

El rituximab es un anticuerpo monoclonal humanizado, quimérico, dirigido contra el antígeno CD20 en las células B. Diversos informes de casos y ensayos no controlados mostraron resultados promisorios con este fármaco en pacientes con PTI. Los autores llevaron a cabo un estudio de fase II, de un único grupo terapéutico, de tipo abierto, multicéntrico y prospectivo para evaluar la eficacia y seguridad del rituximab en adultos no esplenectomizados con PTI crónica (6 meses de duración o más).

Participaron ocho departamentos de medicina interna y hematología franceses. Los criterios de inclusión fueron: edad de 18 años o más, diagnóstico de PTI según las normas de la *American Society of Hematology,* PTI de por lo menos 6 meses antes de la incorporación al estudio, al menos un tratamiento previo para la PTI, un recuento plaquetario de menos de 30 x 10^9/l y ser candidatos a la esplenectomía. Los pacientes recibieron una infusión intravenosa de rituximab (375 mg/m^2) una vez por semana durante 4 semanas. Los participantes se vacunaron contra el neumococo y *Haemophilus influenzae* al menos dos semanas antes de la administración de la primera dosis de rituximab y antes de la primera infusión, recibieron como premedicación paracetamol (1 g) y metilprednisolona (60 mg). Al menos dos semanas antes de cada infusión de rituximab se suspendieron todos los tratamientos activos contra la PTI, excepto los corticoides, que se mantuvieron en los pacientes con hemorragias o un recuento plaquetario menor a 20 x 10^9/l (en este último caso se suspendieron 21 días después de la primera infusión de rituximab). No se permitió ningún otro tratamiento activo contra la PTI durante los 2 años del seguimiento.

El criterio principal de valoración fue la tasa de respuesta al tratamiento un año después de la primera infusión de rituximab. Se consideró buena respuesta un recuento de plaquetas de 50 x 10^9/l o más con un incremento en 2 veces o más en el valor inicial; respuesta intermedia al recuento de plaquetas de 30 x 10^9/l o más pero menos de 50 x 10^9/l y al menos dos veces el valor inicial y ausencia de respuesta al recuento de plaquetas menor de 30 x 10^9/l o incrementos menores al doble de los valores iniciales. También se consideró falta de respuesta el requerimiento de otro tratamiento para la PTI durante el seguimiento, incluido un nuevo ciclo de rituximab, independientemente del recuento de plaquetas.

Los criterios secundarios de valoración fueron: la tasa de respuesta dos años después de la primera infusión de rituximab y el número de esplenectomías realizadas 1 y 2 años después de la primera infusión de rituximab. Se registraron la toxicidad y los efectos adversos.

En cuanto a la metodología estadística, se utilizó el diseño en una única etapa de Fleming. Las características de los pacientes se informaron como números y porcentajes o medianas con intervalo intercuartilos (IIC). La mediana del seguimiento fue de 18 meses (2-36). Se informaron las estimaciones de las tasas de buena respuesta a 1 año, con los intervalos de confianza del 95% (IC). Una tasa de respuesta un año después de la primera infusión de rituximab de más del 25% significa que este agente puede utilizarse para evitar la esplenectomía y que las respuestas observadas reflejan el impacto del rituximab más que el curso natural de la PTI. Para el objetivo secundario, que fue determinar si las características iniciales se asociaron con una buena respuesta al año, se utilizaron las pruebas de Wilcoxon o exacta de Fisher. Se empleó el modelo de regresión logística múltiple para el ajuste por los factores de confusión. Los resultados del modelo se expresaron como cocientes de posibilidades *(odds ratio* [OR]), con los IC. El análisis se realizó según la intención de tratar.

Se incluyeron en el estudio 60 pacientes y todos, excepto uno que presentó enfermedad del suero transitoria, recibieron las 4 infusiones de rituximab. Todos los participantes habían recibido corticoides o Ig intravenosa previamente y más del 80% respondió transitoriamente a las terapias de primera línea. Veintiún pacientes con un recuento plaquetario mediano de 15 x 10^9/l, recibieron corticoides debido a la presencia de hemorragias al momento de la primera infusión de rituximab, que se suspendieron dentro de las siguientes 3 semanas, según lo especificado en el protocolo.

Al año, 24 personas presentaron una buena respuesta (40%, IC 28%-52%), con recuentos de plaquetas normales (150 x 10^9/l o más) en 18 y con recuentos plaquetarios de más de 50 x 10^9/l y al menos el doble de sus valores iniciales en 6. La mediana del tiempo para la respuesta fue de 4 semanas (IIC: 3-7). Dos pacientes (3%) presentaron respuestas intermedias y 34 (57%) no respondieron al rituximab. El modelo de regresión logística multivariado para el fracaso terapéutico mostró que la menor edad fue el único factor predictivo significativo independiente de buena respuesta al año (OR 1.82, IC 1.26-2.63) por 10 años, $p = 0.001$. La respuesta a 1 año también se asoció con la magnitud de la respuesta inicial al rituximab. Entre los 21

participantes que tuvieron recuentos plaquetarios de 150 x 10^9/l o más dentro de las primeras 2 semanas después de las infusiones de rituximab, 18 (86%) presentaron buenas respuestas al año; mientras que sólo 6 (40%) de 15 con recuentos de plaquetas de 50 x 10^9/l o más, pero menos de 150 x 10^9/l poco después de comenzar el rituximab tuvieron buenas respuestas a 1 año ($p < 0.01$). Ninguna de las 24 personas cuyos recuentos plaquetarios no llegaron rápidamente a 50 x 10^9/l o más logró una buena respuesta al año.

Después de 2 años de seguimiento, 20 de 24 de los pacientes que presentaron buena respuesta al año la mantuvieron, 1 pasó a tener una respuesta intermedia y los 3 restantes recayeron. Las 2 personas que habían mostrado respuestas intermedias al año, las mantuvieron a los 2 años. Un participante que no había respondido al año y no recibió tratamiento potencialmente activo contra la PTI después de las infusiones de rituximab, logró una respuesta intermedia espontáneamente a los 2 años. En general, a los 2 años, 24 de 60 personas (40%) presentaron recuentos de plaquetas de 30 x 10^9/l o más sin tratamiento y 33% (20/60) una buena respuesta. Entre los 36 pacientes que no respondieron, 25 fueron sometidos a esplenectomía, en 23 de los cuales se realizó durante el año siguiente a las infusiones de rituximab. La esplenectomía produjo buenas respuestas en 15 pacientes (60%) luego de una mediana de seguimiento de 18 meses (2-36).

En cuanto a la seguridad, un paciente presentó enfermedad del suero reversible después de 2 infusiones de rituximab. Quince participantes (25%) tuvieron efectos adversos leves transitorios que no requirieron la interrupción del tratamiento. Se presentó un caso de sigmoiditis después de la segunda infusión de rituximab, que se resolvió con la administración de antibióticos y fue posible administrar las dos infusiones restantes. Hubo 8 eventos adversos graves, particularmente 4 complicaciones cardiovasculares y 2 cánceres, que no se relacionaron con la terapia con rituximab.

Comentan los autores que el suyo es el primer estudio que evaluó la eficacia del rituximab a 1 y 2 años; así como la seguridad a largo plazo en una población homogénea de pacientes adultos no esplenectomizados con PTI crónica. Los resultados obtenidos demuestran que el rituximab constituye una opción aparentemente segura y efectiva antes de la esplenectomía que merece ser considerada en el ámbito de la práctica clínica de rutina. Después de 2 años de seguimiento, las buenas respuestas persistieron en el 33% de los casos y el 40% de los pacientes mostró recuentos de plaquetas de 30 x 10^9/l o más. Sólo la menor edad se asoció con una buena respuesta a largo plazo. Hasta el momento, si bien se señaló que las mujeres y los pacientes más jóvenes tendrían una mejor respuesta, no se identificaron los factores predictivos de respuesta al rituximab en la PTI. No se encontraron efectos adversos potencialmente mortales y sólo hubo un caso de infección grave.

Añaden los investigadores que el buen perfil de seguridad y la rareza de las infecciones observados en el ensayo pueden explicarse por el escaso número de terapias que precedieron la administración de rituximab. Esta observación indica que el rituximab es un tratamiento seguro en los pacientes no esplenectomizados con PTI y favorece su administración temprana durante el curso de la PTI antes de considerar el empleo de agentes citotóxicos.

En conclusión, el rituximab parece ser una opción segura y efectiva para evitar la esplenectomía en algunos adultos con PTI crónica, con una buena respuesta en el 33% de los casos a los 2 años del seguimiento. La administración de rituximab debe considerarse como un enfoque terapéutico antes de la esplenectomía, especialmente para los pacientes con PTI crónica con alto riesgo quirúrgico o renuentes al procedimiento.

Información adicional en
www.siicsalud.com/dato/resiic.php/99841

12 - Comparan el Perfil de Riesgo y la Respuesta al Tratamiento en Función de la Edad en la Leucemia Mieloide Aguda

Büchner T, Berdel W, Hiddemann W y colaboradores

Journal of Clinical Oncology 27(1):61-69, Ene 2009

En la actualidad, cerca de las dos terceras partes de los pacientes con leucemia mieloide aguda (LMA) tienen más de 60 años. De este modo, en el trabajo del *German LMA Cooperative Group* de 1981, los mayores de 60 años representaban un 25% de los participantes, mientras que en la publicación de 1999 conformaban el 53% de la población estudiada. Se destaca que el pronóstico de este subgrupo de enfermos no ha mejorado al compararlo con el de los pacientes más jóvenes.

En este ensayo, los autores se proponen determinar si puede mejorarse la evolución de la LMA con la intensificación de la quimioterapia de inducción, así como confirmar los beneficios especiales que se obtienen en ciertos grupos de enfermos. Entre ellos, se menciona a los sujetos con mutaciones en el gen de la nucleofosmina *(NPM1)* y del gen del dominio de yuxtamembrana de una proteína de la familia de la tirosina quinasa *(FLT3).* Con este fin, se evaluaron los datos de dos estudios aleatorizados prospectivos efectuados por el *German LMA Cooperative Group* con participantes con LMA primaria con cariotipo conocido.

Se incluyeron en el análisis los individuos mayores de 16 años con LMA primaria y cariotipo conocido que formaron parte de los estudios de 1992 y 1999. De acuerdo con el estudio cromosómico, se definieron tres grupos citogenéticos, que fueron subdivididos hasta obtener cinco categorías en función del cariotipo: favorable, normal intermedio, intermedio y anormal, desfavorable y complejo, u otro desfavorable. En un subgrupo de 396 enfermos con cariotipo normal se investigó la presencia de mutaciones en los genes *NPM1* y *FLT3*.

Asimismo, se consideraron otras variables asociadas con el pronóstico, como el recuento de glóbulos blancos, los niveles de lactato deshidrogenasa ([LDH], un reconocido marcador pronóstico en linfoma de alto grado, cáncer de testículo y LMA) y la presencia de más de 10% de blastos en la médula ósea una semana después de efectuado el primer ciclo de inducción.

En el protocolo terapéutico utilizado para la inducción se empleó citarabina, daunorrubicina y 6-tioguanina (esquema TAD), mientras que en el segundo protocolo se asoció citarabina con mitoxantrona (esquema HAM).

El segundo ciclo de inducción se efectuó en los todos los menores de 60 años y en aquellos sujetos mayores que persistieran con al menos 5% de blastos residuales en la médula ósea en el día 16 del tratamiento. Una vez obtenida la remisión completa, todos los participantes recibieron

Información adicional en www.siicsalud.com:
otros autores, especialidades en que se clasifican,
conflictos de interés, etc.

terapia de consolidación con TAD. Por otra parte, el tratamiento de mantenimiento se llevó a cabo con la aplicación de citarabina subcutánea durante 5 días de manera mensual y se eligió como segundo fármaco daunorrubicina, 6-tioguanina o ciclofosfamida, aplicados en forma rotativa. Las dosis se redujeron en un 50% ante la aparición de neutropenia o plaquetopenia grave.

En otro orden, los enfermos de menos de 60 años recibieron trasplante alogénico de células madre en la primera remisión. Asimismo, en el ensayo de 1999 los pacientes habían sido divididos aleatoriamente para recibir factores estimulantes de colonias granulocíticas. Dado que este fármaco no se asoció con cambios en el pronóstico, estos sujetos fueron incluidos en el presente análisis.

Se definió como objetivo primario de este estudio la determinación del efecto de la quimioterapia intensificada de inducción en el pronóstico de los pacientes. De este modo, se consideró como remisión completa (RC) una proporción de blastos menor del 5% en la médula ósea, en asociación con un recuento de al menos 1 500 neutrófilos y 100 000 plaquetas por mm^3 de sangre periférica. Asimismo, la supervivencia se estimó desde el inicio del tratamiento hasta la muerte, mientras que se definió como duración de la remisión el lapso entre la RC y la recaída. De la misma manera, se consideró como supervivencia libre de recaídas (SLR) el período transcurrido entre la RC y la recaída o el fallecimiento en ausencia de enfermedad.

Todos los datos fueron analizados en función del protocolo por intención de tratar, mediante la aplicación de modelos de riesgos proporcionales de Cox.

Los autores señalan que participaron de ambos estudios un total de 2 776 pacientes, con una tasa de RC del 63%, un índice de supervivencia global de 25.8% a los 4 años y una SLR de 25.5%. Para el presente análisis se excluyeron 505 personas con LMA secundaria, 349 sujetos con cariotipo desconocido, 269 individuos que efectuaron un tratamiento intensivo de consolidación en vez de un esquema de mantenimiento y otros 369 enfermos en los que se realizó trasplante autólogo de células madre.

En consecuencia, la población estudiada incluyó 1 284 pacientes, de los cuales 520 eran mayores de 60 años. Se dividió de modo aleatorio a estos sujetos para recibir inducción con los esquemas TAD y HAM con consolidación con TAD después de la remisión y mantenimiento mensual prolongado (n = 804, de los cuales 451 eran mayores de 60 años), o bien inducción con dos esquemas de HAM con consolidación y mantenimiento similares a los del primer grupo (n = 480, con la inclusión de 313 mayores de 60 años).

Los investigadores afirman que, pese a que el cariotipo y la cantidad de blastos en el día 16 de tratamiento se asociaban con peor pronóstico en los pacientes de mayor edad ($p < 0.001$ y $p < 0.120$, respectivamente), el recuento de glóbulos blancos y la concentración de LDH eran menores que en los sujetos jóvenes ($p < 0.001$ para ambas variables). Por el contrario, no se observaron diferencias en la frecuencia de presentación de las formas más favorables y más desfavorables de las mutaciones de los genes *NPM1* y *FLT3* en los individuos con cariotipo normal.

Se destaca que el 58% de los pacientes jóvenes y el 57.6% de los mayores de 60 años continuaron con el tratamiento de mantenimiento, con una adaptación dependiente de la estabilidad de la remisión y de la aparición de recaídas. De este modo, entre los individuos que permanecían en RC por más de 3 años, el 86% continuó bajo terapia de mantenimiento durante al menos 30 meses.

Para los sujetos mayores de 60 años se calcularon tasas de RC de 59.6% en forma global, de 59.9% para el tratamiento con TAD y HAM y del 59.1% para los sujetos que recibieron dos ciclos de HAM. Los índices de leucemia resistente fueron de 24.4% y 27.8%, respectivamente, mientras que la mortalidad temprana o secundaria a hipoplasia medular alcanzó el 15.7% y el 13.1% ($p = 0.412$). De la misma manera, las cifras de CR, formas resistentes y mortalidad entre los pacientes más jóvenes fueron similares para ambos tratamientos ($p = 0.512$). Con la aplicación de curvas de Kaplan-Meier, los expertos observaron en general un peor pronóstico en los enfermos de mayor edad, si bien no describen una respuesta asociada con la dosis en ninguno de los grupos etarios.

Por otra parte, por medio del análisis multivariado del total de los participantes, se demostró que los factores relacionados con la supervivencia global fueron el cariotipo (favorable o desfavorable), la edad avanzada y el recuento de blastos elevados en el día 16 de tratamiento.

En el subgrupo de enfermos con cariotipo normal, las variables vinculadas con la supervivencia incluían no sólo el porcentaje de blastos y la edad, sino también la mutación del gen *NPM1*. En cambio, cuando se establecieron subgrupos según el cariotipo, las mutaciones de los genes *NPM1* y *FLT3,* la concentración de LDH, el recuento de glóbulos blancos y la proporción de blastos en el día 16 de tratamiento, no se observaron diferencias en la supervivencia y la remisión entre los dos esquemas terapéuticos en ambos grupos etarios. De todas maneras, los expertos destacan que los índices de supervivencia y de duración de la remisión fueron menores en los sujetos de mayor edad para todos los subgrupos definidos por el cariotipo, las mutaciones de los genes *NPM1* y *FLT3-LM,* los glóbulos blancos, la LDH y el recuento de blastos.

De acuerdo con la información reunida, los autores afirman que la edad avanzada se asocia con peor pronóstico en los pacientes con LMA primaria. En este contexto, los sujetos mayores de 60 años alcanzaron una tasa de supervivencia cercana a la mitad de la de los individuos más jóvenes, así como menores niveles de remisión y una mayor frecuencia de resistencia y recaída. Estas diferencias fueron independientes de la citogenética, las mutaciones genéticas, la eliminación precoz de los blastos, el nivel de glóbulos blancos y la concentración de LDH.

Por otra parte, la LMA parece resistente incluso pese a la intensificación de la quimioterapia con dos ciclos de HAM en lugar de la aplicación de TAD y HAM. De este modo, la supervivencia global y la duración de la remisión no se modificaron en ninguno de los grupos etarios. Así, los investigadores conjeturan que no es posible mejorar la eficacia de la quimioterapia una vez que se ha logrado cierta intensidad en el tratamiento de la LMA.

En otro orden, advierten que no se conocen completamente los mecanismos que vinculan la edad avanzada con un peor pronóstico. Entre otros, las alteraciones cromosómicas desfavorables vinculadas con la LMA tenían una prevalencia apenas mayor en los sujetos añosos en comparación con los jóvenes. Si bien en otras casuísticas se ha descrito una mayor expresión en los pacientes de edad avanzada del gen de la glucoproteína P, asociado con la resistencia a múltiples fármacos, no se demostró su correlación con la tasa de recaída o de SLR. Por otra parte, los menores niveles de glóbulos blancos y de LDH observados en los individuos de mayor edad pueden

Información adicional en www.siicsalud.com:
otros autores, especialidades en que se clasifican,
conflictos de interés, etc.

atribuirse a una menor capacidad proliferativa de la LMA en este grupo etario.

En cuanto al perfil genético, las mutaciones del gen *NPM1* en ausencia de alteraciones del gen *FLT3* se asociaron con mejores índices de supervivencia y de SLR tanto en pacientes jóvenes como en los de mayor edad. Asimismo, señalan que la prevalencia de esta combinación fue comparable en los pacientes menores de 60 años (37%) y en los de mayor edad (33%).

Los autores concluyen que los pacientes mayores de 60 años con LMA tienen peor pronóstico que los más jóvenes, de modo independiente de la citogenética, las mutaciones de los genes *FLT3* y *NPM1,* la LDH, los glóbulos blancos y el recuento de blastos en la médula ósea. Asimismo, no observaron respuestas asociadas con la dosis de la quimioterapia de inducción en ambos grupos etarios. Dado que consideran que las diferencias en el pronóstico no son atribuibles a los perfiles de riesgo de los dos grupos de participantes, sostienen que un estudio más profundo de la expresión de los genes puede resultar de utilidad para aclarar la influencia de la edad en la LMA.

Información adicional en
www.siicsalud.com/dato/resiic.php/102933

13 - La Respuesta Completa al Tratamiento y la Mejoría luego del Tratamiento Secuencial del Mieloma Múltiple se Asocian al Aumento de la Supervivencia

Lahuerta J, Mateos M, San Miguel J y colaboradores

Journal of Clinical Oncology 26(35):5775-5782, Dic 2008

El tratamiento del mieloma múltiple (MM) ha avanzado en los últimos años y actualmente, con la combinación de altas dosis de quimioterapia (ADQ) y el trasplante de células madre autólogas (TCM), el pronóstico de estos pacientes ha mejorado sustancialmente. La definición de respuesta completa (RC) también se ha modificado en los últimos años y hoy se denomina RC verdadera a la ausencia de proteína M determinada por inmunofijación, y respuesta casi completa (RCC) cuando la proteína M no se detecta por inmunoelectroforesis (IE) del plasma y de la orina pero sí por inmunofijación. Además, el *Myeloma Working Group* propuso agregar otra categoría, la respuesta parcial muy buena que es la disminución mayor o igual al 90% de la concentración plasmática de la proteína M y la concentración urinaria menor de 100 mg cada 24 horas de esta proteína, que implica una respuesta favorable. Aunque estas categorías son diferentes, en muchos estudios en que se evaluó la eficacia de los fármacos que se indican para el MM se usaron como sinónimos.

La respuesta al tratamiento influiría sobre la evolución a largo plazo de los pacientes en relación con la supervivencia libre de progresión (SLP), la supervivencia libre de eventos (SLE) y la supervivencia global (SG), aunque en algunos estudios no se ha podido establecer esta asociación. Pero, por un lado, en pocos estudios prospectivos se evaluó a la magnitud de la respuesta como criterio de valoración principal y para determinar su utilidad como factor pronóstico, y en segundo lugar, entre los investigadores no hay consenso sobre la utilidad de esta clasificación para agrupar a los pacientes en categorías de riesgo.

En este ensayo clínico los autores analizaron el impacto de la respuesta al tratamiento sobre la SLE y la SG, diferenciando la respuesta obtenida luego de la inducción y la posterior al trasplante.

Se incluyeron sujetos menores de 70 años, con MM sintomático y de diagnóstico reciente candidatos a recibir tratamiento con ADQ y TCM. Los pacientes recibieron como inducción seis ciclos de quimioterapia en 5 semanas, con alguno de los siguientes esquemas: vincristina, carmustina, ciclofosfamida, melfalán y prednisona, o vincristina, carmustina, adriamicina y dexametasona. La tasa de respuesta y de SLE fue similar con ambos esquemas. A los que no lograron RC o RCC se les propuso un trasplante autólogo en tándem o un trasplante alogénico si contaban con un donante HLA idéntico, luego del condicionamiento con dosis más bajas de quimioterapia. Estos casos no se incluyeron en el análisis.

Luego de ADQ/TCM los pacientes recibieron interferón tres veces por semana y prednisona día por medio como esquema de mantenimiento.

De 758 individuos que recibieron el trasplante se obtuvo la información del seguimiento de 752. Cuatrocientos dos pacientes lograron RC o RCC, 26 presentaron progresión y los 324 restantes, respuesta parcial o estabilización de la enfermedad. Estos últimos eran candidatos a un nuevo trasplante, que se llevó a cabo en 119 pacientes que no se incluyeron en el análisis final. En total se evaluaron los 632 pacientes que recibieron un solo trasplante. El seguimiento se prolongó por 45 meses.

La respuesta se evaluó luego de la inducción y a los 90 días del trasplante según los criterios del *European Group for Blood and Marrow Translplantation,* modificados para incluir la categoría RCC. La SLE se evaluó desde el inicio del tratamiento hasta la fecha de progresión, recaída o muerte. La SG se calculó desde el inicio del tratamiento hasta la fecha de muerte o la del último control.

El 55% de los pacientes incluidos eran hombres; la edad promedio, 57 años. El 40% tenía un estado funcional mayor o igual a 2 según los criterios del *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG), el 47% presentaba hipoalbuminemia; el 36%, una concentración de beta2 microglobulina mayor o igual a 3.5 mg/l, y el 36%, anemia.

Luego de la inducción el 16% de los pacientes presentó RC; el 15%, RCC; el 55%, respuesta parcial (RP); el 10%, estabilización de la enfermedad, y el 4%, progresión. Luego del trasplante, el 44% presentó RC; el 20%, RCC; el 28%, RP; el 5%, enfermedad estable, y el 4%, progresión. La tasa de RC posterior al trasplante fue mayor en los que habían tenido mejor respuesta a la inducción. Todos los que habían presentado RC antes del trasplante la mantuvieron luego del procedimiento, y los que habían tenido RCC luego de la inducción tenían más probabilidades de presentar RC luego del trasplante que los que habían tenido una respuesta menos favorable. El 52% de los pacientes que habían logrado una RCC luego de la inducción, tuvieron RC luego del trasplante y el 47% persistió con RCC, mientras que de los que habían presentado RP a la inducción, el 36% logró RC y el 20% RCC luego del trasplante. Los sujetos con progresión de la enfermedad luego de la inducción presentaron también una mayor tasa de progresión luego del trasplante.

La SLE y la SG de quienes lograron RCC o RP luego de la inducción fueron similares, levemente inferiores a los resultados logrados por los que habían respondido completamente. El promedio de la SLE de los sujetos con RC luego de la inducción fue del 56%, el de los que habían alcanzado una RCC, 47%, y el de los que presentaron RP, 43%, mientras que la SG a 5 años fue del 78%, 65% y 63%, respectivamente. Los pacientes con progresión de la enfermedad luego de la inducción

tuvieron promedios de SLE de 20 meses y de SG de 25 meses.

La mediana de SLE de quienes tuvieron RC luego del trasplante fue de 61 meses, mientras que la de los que lograron una RCC fue de 41 meses y los que presentaron RP, de 34 meses. La mediana de SLE de los que lograron RCC fue similar a los que presentaron estabilización de la enfermedad. Los pacientes con progresión de la enfermedad luego del trasplante tuvieron una mediana de SLE de 13 meses, significativamente menor a la que presentaron aquellos con respuestas más favorables.

La SG de los pacientes con RC luego del trasplante fue significativamente mayor que la de los que lograron RCC y RP, y los que presentaron RCC tuvieron una SG significativamente más prolongada que los que presentaron RP. Los que lograron la estabilización de la enfermedad luego del procedimiento tuvieron una SG comparable a la de los pacientes con RCC.

Cuando se analizó sólo a aquellos con RCC, RP y estabilización de la enfermedad, el grado de la respuesta no se asoció con la SLE y con la SG, mientras que la RC o la progresión de la enfermedad influyeron significativamente sobre ambas variables.

Los autores no encontraron diferencias en cuanto a la SLE y a la SG relacionadas con la edad de los pacientes al analizar por separado a los menores de 64 años y a los que tenían entre 65 y 70 años.

No se observaron diferencias en cuanto a la SLE y a la SG entre los que presentaron RC luego de la inducción y luego del trasplante, mientras que aquellos que presentaron RCC luego de la inducción y mantuvieron este grado de respuesta luego del trasplante tuvieron menor SLE y SG que los que habían presentado una respuesta de menor grado luego de la inducción y habían logrado la RCC luego del trasplante. La mediana de SLE fue de 30 meses en el primer grupo y de 49 meses en el segundo y la tasa de SG a 5 años fue del 45% y del 72%, respectivamente. Según los autores, la falta de mejoría en la respuesta luego del trasplante implicaría resistencia a las drogas alquilantes y sería un factor de mal pronóstico.

Aunque la respuesta posterior al trasplante está influida por la respuesta a la inducción, la primera sería la que determina el pronóstico en cuanto a la SLE y a la SG.

El objetivo principal del tratamiento de las enfermedades oncohematológicas es la RC, que determina el tiempo de supervivencia. En este estudio se muestra la relación entre la magnitud de la respuesta al trasplante y la SLE y la SG, que fue mayor entre los pacientes que lograron RC que entre los que alcanzaron una RCC. Asimismo, los autores no observaron diferencias significativas en cuanto a la SLE y a la SG entre los que lograron RCC y RP.

En primera instancia, y en función de los resultados, los investigadores resaltan que la RC, la RCC y la RP muy buena no son sinónimos y que tienen consecuencias diferentes en relación con el pronóstico. En un estudio anterior los autores habían observado que los pacientes de entre 65 y 70 años presentaban peores resultados luego del trasplante que los menores de 65 años, probablemente en relación con las comorbilidades que presentan los más ancianos. Sin embargo, en este estudio no encontraron diferencias en la evolución luego del trasplante en relación con la edad, por lo que sugieren reevaluar la recomendación de no ofrecer el tratamiento de ADQ/TCM a esta población.

Información adicional en www.siicsalud.com:
otros autores, especialidades en que se clasifican,
conflictos de interés, etc.

Manifiestan que aunque la relación entre la respuesta a la inducción y SLE y la SLP posterior al trasplante es controvertida, como indudablemente influye sobre la respuesta al trasplante, es fundamental obtener la mejor respuesta posible con la inducción. Asimismo, destacan que en este estudio, quienes lograron una RCC luego de la inducción pero no mejoraron el grado de la respuesta luego del trasplante tuvieron SLE y SG comparables a la de los que habían logrado la RP luego del ADQ/TCM e inferior a la de quienes habían logrado la RCC luego del trasplante. Sugieren que la sensibilidad al tratamiento secuencial podría ser un factor predictor de buen pronóstico.

Por otro lado, observan que los pacientes que lograron la RC luego de la inducción tuvieron resultados similares a los que alcanzaron la RC luego del trasplante, por lo que plantean el interrogante acerca de la necesidad de realizar este procedimiento a los pacientes con RC luego de la quimioterapia.

Entre las limitaciones del estudio mencionan la utilización de la inmunofijación para valorar la respuesta al ADQ/TCM y consideran que si se utilizaran métodos de diagnóstico más sensibles se podría determinar mejor la calidad de la respuesta de los pacientes que logran la RC y eventuales parámetros relacionados con una supervivencia más prolongada.

Concluyen que quienes logran la RC tienen un pronóstico diferente que los que logran la RCC, por lo que en los estudios estas poblaciones se deben analizar por separado, que se debe considerar el tratamiento con ADQ/TCM en los pacientes de entre 65 y 70 años y finalmente, que aunque la respuesta luego del trasplante es la que se relaciona con la SLE y la SG, la respuesta a la inducción también se debe tener en cuenta al momento de analizar el pronóstico.

Información adicional en
www.siicsalud.com/dato/resiic.php/102931

Contacto Directo

con expertos

Los lectores de Trabajos Distinguidos pueden formular consultas a los integrantes de los comités científicos, columnistas, corresponsales y consultores médicos de SIIC *cuyos nombres se citan en la página www.siicsalud.com/main/geo.htm.*
Las consultas a expertos de habla no hispana o portuguesa deben redactarse en inglés. SIIC *supervisa los textos en idioma inglés para acompañar a los lectores y facilitar la tarea de los expertos consultados.*

Médico o institución consultante .....

Correo electrónico (e-mail).....

Domicilio profesional .....

C.P. ..... Localidad ..... País ..... Teléfono .....

desea consultar al Dr.....lo siguiente:.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

(en caso de que el espacio de consulta resulte insuficiente, amplíela en una página adicional)

. . . .

Firma Aclaración

Las solicitudes de fotocopias, consultas a bases de datos, etc., no corresponde canalizarlas por Contacto Directo.

con autores distinguidos

Para relacionarse con los autores cuyos artículos fueron seleccionados en esta edición, cite a la Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), a la colección Trabajos Distinguidos y a esta serie temática específica.

TD Nº	Título	Dirección
A	Anticoagulación en Pacientes…	• Dr. F. De Lorenzo. Thrombosis Research Institute, Emmanuel Kaye Building, Manresa Road, Chelsea, SW3 6LR, Londres, Reino Unido
1	La Terapia de Intensificación Posinducción...	• Dr. N. L. Seibel. George Washington University School of Medicine and Public Health Hematology/Oncology, Children's National Medical Center, Washington DC, EE.UU.
2	El Bortezomib Asociado con Melfalán…	• Dr. J. F. San Miguel. Hospital Universitario Salamanca, 37007, Salamanca, España
3	Resultados a Largo Plazo del Régimen…	• Dr. M. J. Keating. University of Texas, M.D. Anderson Cancer Center, Leukemia Department Unit 428, TX 77030, Houston, Texas, EE.UU.
4	Resultados del Trasplante Singénico…	• Dr. L. Fouillard. Hôpital Saint-Antoine AP-HP, Department of Hematology, 75012, París, Francia
5	Trasplante de Donante no Relacionado…	• Dr. D. J. Weisdorf. University of Minnesota Hospitals and Clinics, MN 55455, Minneapolis, Minesota, EE.UU.
6	Valor Relativo de la ZAP-70, de CD38…	• Dr. T. J. Kipps. Chronic Lymphocytic Leukemia Research Consortium, La Jolla, California, EE.UU.
7	Linfocitosis Monoclonal de Células B…	• Dr. A. C. Rawstron. Leeds Teaching Hospitals, Haematological Malignancy Diagnostic Service, LS9 7TF, Leeds, Reino Unido
8	Los Linfomas Difusos de Células B…	• Dr. S. M. Ansell. Mayo Clinic, MN 35905, Rochester, Minnesota, EE.UU.
9	Un Esquema de Tratamiento Intensivo…	• Dr. H. Kantarjian. University of Texas M. D. Anderson Cancer, Center Department of Leukemia, TX 77030, Houston, Texas, EE.UU.
10	Factores Predictivos de Fracaso…	• Dirigir la correspondencia a Sociedad Iberoamericana de Información Científica
11	Tratamiento con Rituximab en la Púrpura…	• Dr. B. Godeau. Université Paris 12, Hôspital Henri-Mondor, Médicine Interne, 94010, Créteil, Francia
12	Comparan el Perfil de Riesgo…	• Dr. T. Büchner. University of Münster Department of Hematology/Oncology, Münster, Alemania
13	La Respuesta Completa al Tratamiento…	• Dr. J. F. San Miguel. Hospital Universitario de Salamanca, 37007, Salamanca, España

Autoevaluaciones de Lectura

Por cada artículo extenso de Trabajos Distinguidos se formula una pregunta, con cuatro opciones de respuesta. La correcta, que surge de la lectura atenta del respectivo trabajo, se indica en el sector Respuestas Correctas, acompañada de su correspondiente fundamento escrito por el especialista que elaboró la pregunta.

TD Nº	Enunciados	Seleccione sus opciones
A	Señale la opción correcta respecto de la insuficiencia cardíaca:	A) No se demostró que la anticoagulación con warfarina disminuya el riesgo de fenómenos embólicos. B) La anticoagulación con warfarina en la insuficiencia cardíaca con ritmo sinusal disminuye el riesgo de mortalidad. C) Está demostrado el efecto del dipiridamol sobre la prevención primaria y secundaria de enfermedades cardiovasculares. D) En pacientes con insuficiencia cardíaca existe mayor riesgo de fenómenos tromboembólicos.
1	¿Qué tipo de terapia de intensificación posinducción (IPI) produce mejores resultados en niños y adolescentes con leucemia linfoblástica aguda (LLA) de alto riesgo con respuesta inicial rápida a la inducción?	A) La IPI intensiva y más prolongada. B) La IPI intensiva independientemente de su duración. C) La IPI estándar y más prolongada. D) La IPI estándar, independientemente de su duración.
2	¿Cuál es el mecanismo de acción del bortezomib?	A) La interrupción del ciclo celular en fase S. B) La inhibición de los proteosomas. C) Es un agonista parcial de la polimerasa de ADN. D) Actúa a través de todos los mecanismos mencionados.
3	¿Cuál de los siguientes factores de riesgo se relaciona con una menor respuesta terapéutica en la leucemia linfocítica crónica?	A) La edad mayor de 70 años. B) Los niveles de ß-2 microglobulina. C) La presencia de alteraciones del cromosoma 17. D) Todas son correctas.
4	Señale por qué motivo la tasa de supervivencia es más favorable al realizar trasplante singénico de células madre hematopoyéticas.	A) Debido a la baja tasa de mortalidad no ocasionada por recaídas que presenta el trasplante singénico. B) Debido a un efecto claramente probado injerto vs. leucemia. C) Debido a el régimen de acondicionamiento mieloablativo que se utiliza habitualmente. D) Por la utilización de la médula ósea como fuente de cálulas madre.
5	¿Cuál de los siguientes es un factor de mal pronóstico en la leucemia linfoblástica aguda?	A) El valor de la leucocitosis al inicio del tratamiento. B) La edad mayor de 35 años. C) La presencia de rearreglos genómicos de mal pronóstico. D) Todas son correctas
6	¿Cuál de los siguientes marcadores es de mayor utilidad para predecir la necesidad de tratamiento en la leucemia linfocítica crónica de reciente diagnóstico?	A) La expresión de la tirosina quinasa ZAP-70. B) La expresión del CD38. C) El estado de mutación de las inmunoglobulinas. D) Todos estos marcadores se asocian con el mismo valor predictivo.
7	¿Cuál de los siguientes parámetros predice independientemente la evolución de la linfocitosis monoclonal benigna a leucemia linfocítica crónica?	A) La edad. B) El sexo. C) El recuento absoluto de linfocitos B en el momento del diagnóstico. D) Todos ellos.
8	¿Qué pacientes con linfomas difusos de células B grandes en recidiva o refractarios tienen mejor pronóstico luego del trasplante de precursores hematopoyéticos?	A) Los enfermos con tumores con fenotipo de centro germinal. B) Los pacientes con otros fenotipos. C) Depende de la quimioterapia inicial. D) Los dos grupos de pacientes tienen el mismo pronóstico después del tratamiento de rescate.

Respuestas Correctas

TD Nº	Respuestas	Fundamentaciones	Opción
A	En pacientes con insuficiencia cardíaca existe mayor riesgo de fenómenos tromboembólicos.	El síndrome de insuficiencia cardíaca comprende importantes características fisiopatológicas como el estado procoagulante crónico, la inflamación de bajo grado, la estructura de la pared vascular y anormalidades en el funcionamiento.	D
1	La IPI intensiva independientemente de su duración.	La terapia de IPI más intensiva, pero no más prolongada. mejora la supervivencia libre de eventos y la supervivencia global en pacientes pediátricos con LLA de alto riesgo y respuesta inicial rápida a la inducción.	B
2	La inhibición de los proteosomas.	El bortezomib ejerce sus efectos mediante la inhibición de la red de proteínas endoplásmicas conocidas como proteosomas, que se relacionan con mecanismos de reparación de algunas macromoléculas del citoplasma.	B
3	Todas son correctas.	Todos los factores mencionados, así como la neutropenia y el aumento de la LDH, son variables vinculadas con una menor respuesta al tratamiento de esta enfermedad.	D
4	Debido a la baja tasa de mortalidad no ocasionada por recaídas que presenta el trasplante singénico permite en parte que la tasa de supervivencia a los 5 años sea más favorable.	La baja tasa de mortalidad no ocasionada por recaídas que presenta el trasplante singénico permite en parte que la tasa de supervivencia a los 5 años sea más favorable.	A
5	Todas son correctas	Los factores que predicen mala respuesta, además de los mencionados, son los indicadores de sensibilidad a la quimioterapia y de la respuesta al tratamiento, y la presencia de enfermedad residual.	D
6	La expresión de la tirosina quinasa ZAP-70.	La expresión de la tirosina quinasa ZAP-70 predice fuertemente la necesidad de tratamiento en los enfermos con leucemia linfocítica crónica.	A
7	El recuento absoluto de linfocitos B en el momento del diagnóstico.	El recuento absoluto de linfocitos B en el momento del diagnóstico es el único factor predictivo independiente de progresión de la linfocitosis monoclonal B a leucemia linfocítica crónica.	C
8	Los dos grupos de pacientes tienen el mismo pronóstico después del tratamiento de rescate.	En los pacientes con linfomas difusos de células B grandes refractarios al tratamiento inicial o en recidiva, el fenotipo (de centro germinal o diferente) no influye en la respuesta al trasplante de precursores hematopoyéticos.	D