

Avances recientes en hematología*

I. Introducción

Guillermo J. Ruiz-Argüelles**

En los últimos años se han producido avances notables en la hematología. Con fines didácticos, se ha dividido esta presentación en cuatro partes en las que se analizarán los avances de los últimos

años en hematología: el doctor Juan Labardini sobre linfomas, el doctor David Gómez Almaguer sobre leucemias, el doctor Raúl Ambríz sobre hemofilias, y un servidor sobre el campo de las trombofilias.

II. Avances en linfoma

Juan R. Labardini-Méndez***

Grupo heterogéneo de enfermedades neoplásicas que se originan en el sistema inmune cuyas células poseen una extensa gama funcional y están ampliamente distribuidas; por tanto, los linfomas pueden originarse virtualmente en cualquier órgano y pueden tener datos histológicos, comportamiento clínico y pronóstico muy diversos. Estos datos son regulados principalmente por el tipo celular de origen (estado de diferenciación) y por el modelo de crecimiento dentro de los ganglios afectados (folicular o difuso).

Estudios citogénicos y moleculares

Las anomalías citogénicas pueden identificarse en el 80 a 90% de los especímenes con las técnicas actuales y probablemente están presentes en todos los casos de linfoma. Las dos anomalías

cromosómicas más frecuentes reconocidas en el hemisferio occidental en asociación con datos histológicos precisos son: t(8;14) (q24;q32) con linfomas B de células pequeñas no hendidas y t(14;18) (q32;q21) con linfomas B foliculares. Más del 70% de los pacientes con linfoma de células B tiene una anomalía estructural en la que participa 14q32, el locus del gen para la cadena pesada Ig. Podemos decir que el 14q32 participa prácticamente en todas las translocaciones de los linfomas B.

La t(14;18) (q32;q21) se encuentra en el 80 a 90% de los linfomas foliculares de células pequeñas hendidas y en el 20 a 30% de los linfomas difusos de células grandes. La t(14;18) yuxtapone el gen bcl-2 del 18q21 al gen de las cadenas pesadas Ig en 14q32. Estudios posteriores han indicado que el gen bcl-2 codifica a una proteína de 25 kd que se localiza en mitocondrias, retículo endoplásmico y cubierta nuclear, se sobreexpresa

* Presentado el 7 de junio de 1995.

** Académico titular.

*** Académico titular. Instituto Nacional de *Cancerología*

Correspondencia y solicitud de sobretiros: Dr. Guillermo J. Ruiz-Argüelles. Centro de Hematología y Medicina Interna de Puebla. Laboratorios Clínicos de Puebla. Blvd. Pte. Díaz Ordaz Núm 808, Anzures, 72350, Puebla, Pue.

en linfomas foliculares y algunos difusos, confiere longevidad a las células de memoria B, T y prolonga la supervivencia celular bloqueando la apoptosis; se puede decir que el bcl-2 es en realidad un gen antiapoptosis. Mientras que las técnicas de Southern blot requieren de 1 a 10% de células neoplásicas en una muestra para detectar rearrreglos, la reacción en cadena de la polimerasa puede usarse para detectar células con una traslocación específica como la t(14;18) con menos 10⁵ células malignas.

La relación bcl-2/bax tiene una gran importancia, ya que si es menor de 1 se presenta apoptosis en forma normal, si es igual a 1 existe un estado de balance, pero si es mayor de 1 existe insuficiente muerte celular y la carga de celular aumenta en forma importante. Esto guarda relación clara y evidente con las antiguas teorías del doctor Dameshek quien mencionaba que estos padecimientos eran por acumulación.

Otra región, la bcl-1, involucra la t(11;14)(q13;q32) que ha sido identificada en un pequeño número de linfomas B difusos de células grandes y pequeñas y se identifican comúnmente en linfomas que se derivan de células del manto, el linfoma linfocítico intermedio de la literatura americana y el linfoma centrocítico de la literatura europea.

Clasificación

Si hubiera un tratamiento que fuera útil para todos los subgrupos de linfoma y que no fuera tóxico, la clasificación de los linfomas sería un ejercicio académico estéril, similar a la clasificación de los neumococos después del advenimiento de la penicilina. Como tal tratamiento no existe, es necesario contar con una clasificación de los linfomas que sea útil para saber con la mayor certeza posible, cuán agresivo debe ser el tratamiento para lograr la curación y también debe conocer las probabilidades de que el proceso sea localizado.

Una de las clasificaciones de más uso en la actualidad es la siguiente (cuadro I). Desafortunadamente la Fórmula de Trabajo para Uso Clínico no le da la debida atención a la preparación de los especímenes ni a las tinciones requeridas. Además, omite el estudio inmunológico para establecer el linaje B o T de las células.

Cuadro I. Fórmula de trabajo para uso clínico

I. Bajo grado

- A. Linfocitos pequeños.
 - a. Congruente con leucemia linfocítica crónica.
 - b. Plasmocitoide.
- B. Folicular, domina célula pequeña hendida.
- C. Folicular, mixto. célula grande y pequeña hendidas.

II. Grado intermedio

- D. Folicular, domina célula grande.
- E. Difuso, célula pequeña hendida.
- F. Difuso, mixto. Células grande y pequeña
- G. Difuso, célula grande.
 - a. Célula hendida
 - b. Célula no hendida.

III. Alto grado

- H. Inmunoblástico. célula grande
- I. Linfoblástico
 - a. Célula cerebroide.
 - b. Célula no cerebroide.
- J. Célula pequeña no hendida
 - a. Burkitt.
 - b. No Burkitt.

Misceláneos

El doctor Aisenberg propone otra clasificación que llama la clasificación de un clínico, misma que básicamente es similar a la anterior, pero que si separa a los linfomas en linaje B y en linaje T.

El linaje B es prácticamente igual a la fórmula de trabajo. El linaje T comprende:

Linfoblástico (timocel pre-tímico, cerebroide y no cerebroide).

- Linfoma de células T periférico.
- Leucemia-linfoma de célula T del adulto.
- Adenopatía angioinmunoblástica.
- Reticulosis plasmocítica.
- Linfoma de Lennert.
- Linfoma Ki 1+

La doctora Harris junto con otros 18 patólogos propone en septiembre de 1994, en la revista *Blood*, una clasificación que tiene gran interés y exactitud científica y que es muy completa, pero que no es clínicamente útil y que en realidad puede ser retrogesiva, ya que incluye en la clasificación de los linfomas a la leucemia de células peludas, al plasmocitoma, al mieloma múltiple y a la Enfermedad de Hodgkin. Virchow acuñó en 1863 el término linfosarcoma que incluía a todas las entidades mencionadas, si es que ya eran reconocidas en ese entonces.

No hay duda de que las terminologías y clasificaciones actuales deben ser modificadas, pero la clasificación de linfoma europea americana revisada de la doctora Harris y cols. no parece ser la solución.

Factores pronósticos en linfoma agresivo

El proyecto internacional de factores pronósticos propone los siguientes factores adversos:

Edad	Mayor de 60 años.
Desempeño físico	Menor de 1
DHL	Mayor de lo normal
Sitios extraganglio	Más de 1
Estadio	III - IV

De acuerdo con estos factores pronósticos adversos:
Factores pronósticos adversos

Supervivencia

0 - 1	buena
2 - 3	intermedia
4 - 5	mala

El doctor Cabanillas y su grupo en el MD Anderson Cancer Center proponen los siguientes factores como adversos, basados en la evolución y respuesta al tratamiento:

Puntuación tumoral adversa.	
Estadio	III - IV
Síntomas	B
Tamaño masa	Mayor de 7 cm o masa mediastinal en telerradiografía de tórax
Beta 2 mic	Mayor del 50% de lo normal
DHL	Mayor del 10% de lo normal

Tratamiento

Linfoma de bajo grado:

Estadios I a III.

Observar y esperar. ¿Es alternativa aceptable? No.

Es necesario dar tratamiento.

Si se da un tratamiento adecuado, de acuerdo con el estadio I a III, se pueden obtener resultados satisfactorios que son mejores, que si se abstiene uno de dar tratamiento. Además, la mayoría de pacientes que asisten por primera vez a la consulta, tienen síntomas generales, masas mayores de 7cm y algunos tienen la beta 2 microglobulina y la DHL aumentadas; por ejemplo, el doctor McLaughlin, en 1990, usando COPP-B más radioterapia, en 44 casos, obtuvo una supervivencia de 88% a 5 años y una supervivencia libre de enfermedad de 73%.

Estadio IV:

Existen varias opciones de tratamiento en este estadio.

Observar y esperar.

Monoterapia.

COP

CHOP-B, CHOP-B más interferón

Quimioterapia intensa más radioterapia.

Otros regímenes: CHOD-B más interferón, ESAP, NOPP

Trasplante de médula ósea (trasplante autólogo de médula ósea, trasplante alogénico de médula ósea)

Trasplante de células progenitoras de sangre periférica

Por ejemplo, utilizando CHOP-B se ha obtenido 10% de supervivencia a 12 años y usando CHOP-B más interferón como mantenimiento, por dos años, se ha obtenido 30% a ocho años, aunque todavía no se ha presentado una meseta.

Los resultados de la reacción en cadena de la polimerasa para bcl-2 ¿Correlacionan con los estadios de Ann Arbor? La respuesta es no, de acuerdo con estudios realizados en el MD Anderson Medical Center Estadio I, 15 casos, 73% de positivos. Estadio II, 15 casos, 60% de positivos. Estadio III, 14 casos, 79% de positivos y estadio IV, 83 casos, 71% de positivos.

A pesar de los resultados anteriores, es totalmente factible que uno tienda a alcanzar negatividad

de la reacción en cadena de la polimerasa, ya que han observado cierta tendencia a que no recaigan los negativos. Otro dato que ha llamado poderosamente la atención es la fluctuación en los resultados, pues cambian de positivo a negativo y regresan a positivo, y los contrario también sucede, negativo a positivo y regresan a negativo.

En estadios III y IV, el doctor Cabanillas ha utilizado, de 1982 a 1988, CHOP-B más interferón (estadio IV) o radioterapia (estadio III) y de 1988 a 1992 alternaron triple tratamiento: CHOP-B, ESHAP, NOPP. La positividad de PCR fue menor con alternación de triple tratamiento vs CHOP-B.

Si el paciente se encuentra en primera recaída, una combinación que puede dar buenos resultados es fludarabina, mitoxantrona y dexametasona. Hacer PCR cada tres meses y al obtener negatividad se puede suspender el tratamiento. Si el paciente se encuentra en segunda recaída, puede utilizarse la misma combinación: fludarabina, mitoxantrona y dexametasona y consolidar al paciente con trasplante autólogo de médula ósea o trasplante alogénico de médula ósea.

El interferón, como monoterapia, puede ser útil para mantenimiento, pero no es adecuado utilizarlo para inducción. En el caso de la Enfermedad de Hodgkin también puede ser utilizado en recaídas, o bien, como mantenimiento.

Linfoma grado intermedio y alto grado

Cuando se habló de factores pronósticos se mencionó la puntuación tumoral adversa utilizada en el MDCC. Si el paciente tiene de 0 a 2 puntos (60% de los pacientes), la supervivencia libre de enfermedades favorable, pero si el paciente reúne de 3 a 5 puntos (40% de los pacientes) la SVLE es desfavorable.

En los casos con 0 a 2 puntos (favorables) el CHOP-B da resultados muy satisfactorios, pero si el paciente tiene 3 a 5 puntos, los resultados son mejores si se utiliza un tratamiento más agresivo.

Uno de los tratamientos más agresivos podría ser el **alternar triple tratamiento (ATT)**; por ejemplo: **ASAP***, **M-BACOS**, ****MINE*****. Es decir, en los pacientes con pronóstico favorable (puntos 0 a 2) el CHOP-B es mejor que el ATT, pero en los casos desfavorables (puntos 3 a 5) el ATT es mejor que el CHOP-B.

La idarrubicina es mejor y más potente para **tratamiento** de los linfomas agresivos. Además, tiene las siguientes ventajas: no es controlada por la bomba de resistencia a múltiples drogas, cruza la barrera hematoencefálica aun como **monoterapia** puede ser útil. Debido a las ventajas mencionadas están ensayando **ASHAP**, **m-BACOS** por cuatro ciclos vs **ASHAP**, **m-BICOS** por cuatro ciclos y al obtener remisión completa consolidar con **MINE** por 3 ciclos.

Referencias

- Greer JP, Macon WR, List AF, McCurley TL. Non-Hodgkin's lymphomas. In Lee GR, Bithell TC, Foerster J, Athens JW, Lukens JN. eds. Non-Hodgkin's lymphomas. Ninth ed. Philadelphia London: Lea & Febiger. 1993;2082-142.
 - The Non-Hodgkin's Lymphoma Pathologic Classification Project. National Cancer Institute sponsored study of classifications of non-Hodgkin's lymphomas: summary and description of working formulation for clinical usage. Cancer 1982;49:2112-35.
 - Aisenberg AC. Malignant Lymphoma. First ed. Philadelphia London: Lea & Febiger. 1991:87-200.
 - Harris NL, Jaffe ES, Stein H, Banks PM, Chang JKC, Cleary ML et al. Revised European American Classification of Lymphoid Neoplasms: A proposal from the International Lymphoma Study Group. Blood 1994;75: 1361-92.
 - Rosenberg SA. Editorial. Blood 1994;75:1359-60.
 - Labardini MJR. Linfoma. En Cortes D. Whitaker J. eds Oncogene. México, D. F. Mercurio Comunicación S. A. de C. V. 1993:1-16.
 - Haw R, Sawka CA, Franssen E, Berinstein HL. Significance of **partial** or **slow response** to front line chemotherapy in the management of intermediate-grade non-Hodgkin's lymphoma. A literature review. J Clin Oncol 1994;12:1074-84.
 - Verdonck LF, Van Putten WLJ, Hagenbeek A, Schouten HC, Sonneveld P, Van Imhoff GW et al. Comparison of CHOP chemotherapy with autologous bone marrow transplantation for slowly responding patients with aggressive Non-Hodgkin's Lymphoma. N Engl J Med 1995;332:1045-51.
-
- * Doxorubicina 40 mg/m², infusión continua por 48 hs; metilprednisolona 500 mg/m², días 1 a 5; Ara-C 1.5 g/m² en dos horas, días 1 a 5; platino 100 mg/m², infusión continua por 96 horas.
 - ** Metotrexate 1 g/m², intravenoso el día 2 con rescate suficiente con acidofolínico; bleomicina 10 mg/m², IV, el día 1; doxorruuicina 50 mg/m² i.v. en continua por 48 horas' ciclofosfamida 700 mg/m², IV, oía 1, vincristina 2m², V. día 1 y metilprednisolona 500 mg/m², días 1 a 3.
 - *** Mesna 500 mg/m², / día / 3 días, P O más 1.5 g/m² / día 13 días. IV; ifosfamida 1.5 g/m², / día / 3 días, IV; mitoxantrona 10 mg/m², IV, día 1 y VP16 80 mg/m², IV, días 1 a 3.

III. Avances en el tratamiento de la leucemia

David Gómez-Almaguer*

La leucemia, proliferación neoplásica de células hematopoyéticas que se divide, para su estudio y tratamiento, en dos grandes grupos: leucemias crónicas y leucemias agudas. Cada leucemia difiere de otra en relación al tipo celular en que se origina, en su presentación clínica, frecuencia, evolución y respuesta al tratamiento. Se reconocen dos familias: linfocítica y mielocítica.

Los avances en esta enfermedad son frecuentes y relevantes, ya que a diferencia de otras neoplasias –el tejido neoplásico se obtiene de la sangre o médula ósea con gran facilidad, sin riesgo y con un costo bajo; esto permite llevar a cabo estudios básicos o clínicos, inmunológicos, citogenéticos etc. Por otra parte la posibilidad de trasplantes se facilita y ahora podemos decidir entre un trasplante alogénico o autólogo, criopreservar células madre de la sangre o médula ósea, producir ex vivo células asesinas, o bien, "purgar" médula para retirar de ella el tejido maligno.

La biología molecular permite ahora buscar enfermedad leucémica residual no detectable por otros métodos (enfermedad mínima residual).

La limitación de espacio no permite describir razonablemente todos los avances en leucemia, por lo que en las siguientes líneas trataremos los avances aplicados a la terapia de la leucemia de los adultos.

Leucemia aguda linfoblástica

Factores pronósticos

En la actualidad conocemos razonablemente en que clase de enfermos podemos obtener supervivencia prolongada e incluso curación. En general

se acepta que la edad avanzada, cuenta leucocitaria elevada, cromosoma Philadelphia positivo, ausencia de marcadores T o B (Burkitt) y retraso en obtener remisión completa son los factores negativos más relevantes. Los factores de buen pronóstico en leucemia aguda linfoblástica (LAL) se pueden resumir de la siguiente manera:

35 años o menos
< 30,000 leucocitos/mm³
Tipo T o B (Burkitt)
Ausencia de Ph+
Remisión temprana

La cifra alta de leucocitos, el Cr Ph+ y la edad avanzada son los factores más importantes a considerar. Otros factores como DHL, B2-microglobulina y otras translocaciones cromosómicas tienen menos relevancia. El estado nutricional (expresado en nivel de albúmina) y el estado general del paciente (WHO) deben considerarse y cobran vital importancia si se utilizan dosis altas de quimioterapia o tratamientos intensivos, lo cual es válido en la infancia y en los adultos.^{1,2}

Tratamiento

Tradicionalmente el tratamiento de la leucemia aguda linfoblástica se divide en cuatro etapas: Inducción a la remisión, intensificación posremisión, prevención de infiltración al sistema nervioso central y mantenimiento o tratamiento de continuación. Recientemente se ha hecho énfasis en la importancia de los primeros meses del tratamiento, y estudios recientes lo comprueban al utilizar poli quimioterapia intensiva inicial (cinco drogas:

* Servicio de Hematología. Hospital Universitario de Monterrey. Correspondencia y solicitudes de corrección: Marco Tullio 532. Cumbres 3° Sec., Monterrey, N.L. 64610 Tel. (83) 73 39 09

ciclofosfamida, vincristina, adriamicina o daunomicina, prednisona y asparaginasa), intensificación con quimioterapia que incluye otras drogas como ARA-C y mercaptopurina y repite ciclofosfamida y asparaginasa; quimioterapia preventiva al sistema nervioso central (radioterapia opcional para casos de alto riesgo) y reinducción posterior utilizando las drogas iniciales, para posteriormente proseguir con tratamiento de continuación con 6-mercaptopurina y methotrexate con bolos intermitentes de vincristina y prednisona. En resumen la idea de este tratamiento intensivo es la de lograr la citoreducción al máximo del tejido neoplásico con drogas con diferentes mecanismos de acción y rotación de las mismas. Hasta el momento los resultados indican que este sistema puede mejorar la supervivencia a largo plazo y la curación, logrando mejorar los porcentajes del 25-35% hasta el 40-50% en general y para los casos de buen pronóstico la posibilidad de curación supera al 44-70%.^{1,3}

El trasplante alogénico es otra alternativa terapéutica, sin embargo, tiene dificultades importantes para poder aplicarlo en forma regular: el costo es demasiado alto, la mayoría de los pacientes carecen de donador relacionado y la enfermedad injerto contra el huésped sigue siendo un obstáculo formidable. Si tomamos en cuenta la mejoría de los resultados al utilizar únicamente quimioterapia, queda claro que el papel de esta modalidad de tratamiento se reserva para pacientes con muy mal pronóstico como aquellos con presencia de Cr Ph, o bien, para pacientes que han recaído y en quienes se ha logrado nuevamente remisión completa; de cualquier manera debemos recordar que, a nivel mundial se han practicado 30,000 trasplantes para el tratamiento de leucemias, de los cuales el 30% corresponde a la leucemia aguda linfoblástica (LAL), muchos de estos pacientes se encuentran curados de su enfermedad gracias a esta modalidad terapéutica.¹

Otra interesante opción en el tratamiento del paciente con mal pronóstico es el autotrasplante de células totipotenciales ("madre") de médula ósea. Para ello es necesario que el paciente se encuentre en remisión completa de la LAL, se procede entonces a aumentar el número de las células totipotenciales con factores estimuladores como el G-CSF o GM-CSF, se obtienen las células madre de la médula o bien de la sangre utilizando

un separador sanguíneo (equipo de hemoféresis), el paciente recibe entonces dosis mieloablativas (altas dosis) de quimioterapia posteriormente se transfunden las células madre. Este sistema se encuentra en evaluación y sometido a numerosos cambios para mejorar los resultados, el principal defecto es la reinfusión de las células tumorales que contaminan el concentrado de células totipotenciales, para ello se estudia la posibilidad de "purgar" estos concentrados celulares mediante diversos métodos. Los resultados en pacientes con alto riesgo o recaída son alentadores y el costo no es prohibitivo, por otra parte, no se presenta la enfermedad injerto contra el huésped y obviamente no se tiene el problema de la carencia de donador. En nuestro país se ha iniciado con razonable éxito su aplicación.^{1,4}

Leucemia aguda mieloblástica

Esta variante de leucemia aguda predomina en los adultos y se reconocen siete variantes morfológicas de acuerdo al tipo celular y el grado de diferenciación. Las posibilidades de curación en esta variante por muchos años se han mantenido en el orden de 20-25%, estudios recientes en los cuales se utiliza quimioterapia intensiva con ARA-C sugieren que la quimioterapia puede lograr la curación en un número mayor de pacientes: 35-50%, en especial en pacientes menores de 55 años. Las dosis altas de quimioterapia con ARA-C (2-3 gramos/m²/día por 3-6 días) utilizadas en la etapa postremisión por 2-4 ciclos pueden mejorar significativamente los resultados y se encuentran en evaluación la combinación de ARA-C con otras drogas como el VP-16 o el ARA-C o la idamicina para mejorar aún más los resultados. Por otra parte los factores estimuladores de colonias de granulocito (G-CSF) o de granulocito-macrófago (GM-CSF) pueden utilizarse para acortar el tiempo de neutropenia postquimioterapia, esto permite elevar significativamente las dosis de diversos agentes como el VP-16 o el ARA-C sin aumentar significativamente la toxicidad o la frecuencia de infecciones, se han llegado a utilizar dosis de quimioterapia francamente mieloablativa sin provocar hipoplasia permanente y con toxicidad razonable. Otro avance considerable radica en la tera-

pia de apoyo: cateteres endovenosos permanentes y crónicos, nuevos antibióticos y antimicóticos, transfusión de plaquetas mediante ferésetc. todo ello permite administrar la quimioterapia a mayor dosis e intensidad con lo cual la citoreducción se aumenta notablemente mejorando las expectativas de curación.⁵

En esta leucemia las consideraciones hechas para el trasplante de médula en el caso de la LAL también son válidas, es decir, se prefiere efectuar el trasplante en casos de resistencia o recaída y es probable que el autotrasplante tenga un sitio más relevante en esta variante de leucemia como un tratamiento de intensificación postremisión.⁶

En una variante de LAM, la M-3 o promielocítica existe un avance de gran relevancia: se ha demostrado que el ácido holo-transretinoico es capaz de inducir maduración de los blastos sin afectar a la médula bsea con ello se logra la remisión en cerca del 90-95% de los pacientes y la complicación más temida de estas leucemias, la CID, se aborta rápidamente (4-6 días). El tratamiento se puede asociar a una complicación potencialmente mortal: "síndrome del ácido retinoico", el cual se asocia a fiebre, infiltrados pulmonares y hemorragia pulmonar e insuficiencia respiratoria, para ello se ha encontrado una solución que es el uso temprano de quimioterapia o bien el uso de dexametasona cuando el efecto del tratamiento produce la diferenciación y leucocitosis resultante a expensas de granulocitos en diferentes etapas de maduración. Este tratamiento no es curativo, sin embargo, la utilización postremisión de quimioterapia con antraciclina y ARA-C se asocia a supervivencia prolongada y curación en un número significativamente mayor de pacientes. Este avance es probablemente el más interesante e impactante en los últimos años en el tratamiento de la leucemia aguda mieloide.⁷

Leucemia granulocítica crónica

Esta enfermedad es un trastorno mieloproliferativo que desde el punto de vista clínico se caracteriza por leucocitosis granulocítica, esplenomegalia y moderado ataque al estado general. A nivel molecular existe una translocación entre brazos largos del cromosoma 9 y 22 (cromosoma

Filadelfia), lo cual crea un gen quimérico: BCR/ABL, dando lugar por mecanismos complejos al desarrollo de la enfermedad.

La enfermedad, si es tratada solamente con quimioterapia, inevitablemente evoluciona a una fase agresiva llamada crisis blástica la cual es uniformemente fatal. Hasta hace poco tiempo el trasplante alogénico de médula ósea se consideraba como la única opción curativa, sin embargo desde 1982 cuando a nivel internacional se inicia el uso de interferón en el tratamiento de estas leucemias, se observa que no solo el interferón es capaz de mantener la respuesta a nivel sanguíneo, también es capaz de producir disminución del cromosoma Filadelfia e incluso en pocos casos su desaparición, cuando se busca por citogenética convencional. Actualmente se acepta que es la mejor opción de tratamiento cuando el trasplante no es posible efectuarlo (la mayoría de los casos) y se ha observado que algunos enfermos mantienen remisión hemato-citogenética completa y duradera con el uso crónico de interferón. No es posible en este momento asegurar si algunos enfermos pueden curarse con esta opción, lo que queda claro es que la supervivencia ha aumentado en los que reciben interferón a dosis adecuadas y en forma constante. Es posible que mecanismos inmunes complejos intervengan para explicar estos buenos resultados. La tendencia actual en la enfermedad es buscar aumentar con quimioterapia los buenos resultados del interferón. Así se ha combinado con ARA-C e hidroxiurea y se usa posterior a dosis altas de quimioterapia seguidas de autotrasplante de médula ósea, modalidad que es motivo de estudios intensos y que abre nuevos caminos para el tratamiento de la leucemia granulocítica crónica, cuyo futuro, finalmente, parece que está cambiando.⁸

Leucemia linfocítica crónica

Esta enfermedad, resultado de proliferación de linfocitos de aspecto morfológico maduro de estirpe B, es la más común en el mundo occidental y afecta a personas de edad avanzada predominantemente. En México su frecuencia es menor, sin dejar de ser una entidad importante.

El tratamiento de esta enfermedad se ha basado en agentes alquilantes como el clorambucilo la ciclofosfamida con o sin utilizar además corticosteroides, tratamiento que casi no modifica la supervivencia de los enfermos y solo mejora relativamente su calidad de vida. Recientemente se ha encontrado que los análogos de nucleósidos: fludarabina (Fludara) y 2-clorodeoxyadenosina (Leustatin) tienen alta efectividad en el tratamiento de esta leucemia. Estas drogas tienen capacidad linfocítica sobre linfocitos activos en la división celular también sobre linfocitos fuera de ciclo ("en reposo") lo cual es ideal en esta enfermedad que es proliferativa pero sobre todo acumulativa de linfocitos. Se ha señalado que estas drogas pueden también inducir muerte celular programada (apoptosis) y son altamente eficaces, en especial la fludarabina, en el tratamiento de la leucemia linfocítica crónica y otras enfermedades linfoproliferativas indolentes como la macroglobulinemia de Waldenström y la leucemia de células pilosas.⁹

En la leucemia de células peludas, el interferón es altamente eficaz e incluso a dosis bajas y en forma intermitente puede mantener remisiones prolongadas por años, con excelente calidad de vida y prolongación importante de la supervivencia; sin embargo, la 2-clorodeoxyadenosina es capaz de inducir remisión completa con un solo ciclo de quimioterapia de una semana respuesta que puede durar años y posiblemente en algunos casos curar al paciente, por lo que es en esta leucemia en la que los avances terapéuticos son más notables.¹⁰

Referencias

1. Copeland EA, McGuire EA. The biology and treatment of acute lymphoblastic leukemia in adults. *Blood* 1995;85:1151
2. Hoeizer DF. Therapy of the newly diagnosed adult with acute lymphoblastic leukemia. *Hematol Oncol Clin North Am* 1993;7:139.
3. Larson RA, Dodge RK, Burns CP, Lee EJ, Stone RM, Schulman P et al. A five drug induction regimen with intensive consolidation for adults with acute lymphoblastic leukemia: Cancer and Leukemia Group B study 8811. *Blood* 85:2025, 1995.
4. Ruiz-Argüelles GJ, Ruiz-Argüelles A, Pérez-Romano B, Marin-López A, Larregina-Diez A, Apreza-Molina MG. Filgrastim mobilized peripheral-blood stem cells can be stored at degrees and used in autografts to rescue high-dose chemotherapy. *Am J Hematol* 2995;48:100
5. Stone RM, Mayer RJ. Treatment of the newly diagnosed adult with the de novo acute myeloblastic leukemia. *Hematol Oncol Clin North Am* 1993;7:47.
6. Mitus AJ, Miller KB, Schenkein DP, Eyan HF, Parsons SK, Wheeler C et al. Improved survival for patients with acute myelogenous leukemia. *J Clin Oncol* 1995;13:560.
7. Rubio-Borja ME, Ovilla-Martínez R, Labardini J, Gómez-Almaguer D, Ruiz-Argüelles GJ et al. All transretinoic acid (STAR) for acute promyelocytic leukemia (APL): toxicity and survival in de novo patients. *Blood* 1994(suppl 1);84:147a.
8. Kantarjian HM, Deisseroth A, Kurzrock R, Estrov Z, Talpaz M. Chronic Myelogenous Leukemia: A concise update. *Blood* 1993;82:691.
9. Keating MJ, O'Brien S, Kantarjian H, Plunkett W., Estey E, Koller C et al. Long-term follow up of patients with chronic lymphocytic leukemia treated with fludarabine as a single agent. *Blood* 1993;81 2878
10. Piro LD, Carrera CJ, Carson DA, Beutler E. Lasting remissions in hairy cell leukemia induced by a single infusion of 2-Chlorodeoxyadenosine. *N Engl J Med.* 1990; 322:1117.

IV. Avances recientes en hemofilias

Raúl Ambríz*

Introducción

La hemofilia es un padecimiento hemorrágico hereditario de baja frecuencia pero de relevante importancia biopsicosocial, tanto por las dificultades para lograr el manejo adecuado, como por sus

repercusiones que determinan alta mortalidad y una importante proporción de discapacitados. Las alteraciones que afectan al factor VIII de la coagulación, producen la hemofilia A (Clásica). El déficit del factor IX produce la hemofilia B (enfermedad de Christmas).¹⁻⁵ El gen que codifica el factor VIII

*Académico numerario.

Correspondencia y solicitud de sobretiros. Banco Central de Sangre, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social.

humano, se localiza en la región q28 del brazo largo del cromosoma X, está formado de 186 Kb organizadas en 26-exones, separados entre sí por 25 intrones. El mRNA de este gen está formado por 9029 bases que codifican la proteína precursora de 2352 aa que tiene una vida media de 12 horas.⁴ El gen codificador del factor IX humano, se localiza en la región q27 del cromosoma X y está formado por ocho exones que abarcan aproximadamente 40 Kb. Este gen se expresa en el hígado con una elevada especificidad, codifica la aparición de pre-profactor IX, formado por un péptido señal, una secuencia prolíder (18 residuos aminoácidos) y una proteína madura (415 residuos) que circulan con una vida media de aproximadamente 23 horas.^{2,4,5}

Terapia sustitutiva

Puede utilizarse a demanda en caso de que el paciente sufra una hemorragia como terapia ambulatoria o domiciliaria.^{4,6} Otra modalidad es la terapia preventiva o profiláctica.⁴ Los mayores inconvenientes en esta terapéutica a lo largo de los años, han sido la transmisión de enfermedades infecciosas y los posibles trastornos inmunológicos secundarios a una repetida exposición de distintos agentes proteicos.⁴⁻¹³ Los concentrados homólogos crudos de factor VIII (crioprecipitados) preparados por los Bancos de Sangre constituyen la forma básica del tratamiento sustitutivo en más del 80% de la población mundial con hemofilia A.⁴ El riesgo de infecciones virales como el SIDA y la hepatitis es bajo, sin embargo, con frecuencia los crioprecipitados son el único recurso disponible cuyo valores inestimable cuando hay emergencias. Si la selección de donadores o la inactivación viral no son totalmente confiables, es apropiado contar con un pequeño número de donadores seleccionados, a menudo padres de niños con hemofilia que bajo el estímulo con desmopresina, se someten a plasmaféresis secuencial,^{4,7} u obtener los crioprecipitados a partir de "pooles" de plasmas sometidos a la prueba de la reacción en cadena de la polimerasa (PCR), buscando el genoma de los virus. Los actuales concentrados purificados de factor VIII y IX son muy costosos debido a que

requieren técnicas de separación e inactivación viral o se obtienen por tecnología de DNA recombinante. La reducción de la carga viral se obtiene por ultrapurificación de los factores de coagulación que los separa de estos componentes del plasma. Básicamente existen dos métodos de purificación, uno usa cromatografía de inmunoadinidad con anticuerpos monoclonales dirigidos contra el factor VIII o el factor von Willebrand. La columna se lava para eliminar proteínas extrañas, partículas virales y después el factor es eluido. El otro método emplea cromatografía de intercambio iónico o filtración en gel.^{4,7-12} Los actuales métodos de inactivación viral además emplean el calentamiento terminal del producto liofilizado a 80°C o en solución a 60°C (pasteurización), en una suspensión que contiene el solvente orgánico N-heptano, vapor caliente, bajo alta presión o añadiendo solventes/detergentes durante el proceso de manufactura, estos últimos atacan el recubrimiento lipídico de los virus, así se elimina el VIH y se reduce notablemente el riesgo de la transmisión de las hepatitis B y C. Los virus con cubierta proteica como en el caso de los parvovirus no son exterminados. ~. Recientemente se documentó una epidemia de hepatitis A transmitida por concentrados europeos tratados con solvente detergente, lo que ha determinado la introducción de dobles métodos de inactivación viral en la producción de los concentrados purificados y que se recomienda usar las vacunas para hepatitis B y A.^{11,12} Desde 1992 se encuentran a la venta los concentrados recombinantes, tienen una minúscula posibilidad de transmitir infecciones porque la mayoría son manufacturados en suero fetal de ternera, cromatografiados con anticuerpos monoclonales murinos y contienen albúmina humana como vehículo estabilizador.^{4,7-9,13} Parece posible que los concentrados ultrapurificados, ya sea los productos del plasma por inmunoadinidad o los recombinantes, al estar libres de proteínas plasmáticas tales como inmunoglobulinas, fibrinógeno, fibronectina y otras, no afectan la función inmune celular y por lo tanto producen menor deterioro en la inmunidad de los pacientes VIH positivo, hecho que aún se encuentra en discusión.^{4,8-12} Estos producen una tasa mayor de inhibidores.¹⁰

Terapia sistémica no sustitutiva

Debido a la catástrofe producida por las enfermedades virales transmitidas a los enfermos con hemofilia,¹¹ existe interés creciente en disponer de medidas alternativas para la profilaxis y el tratamiento de la hemofilia A y la enfermedad de von Willebrand. De los fármacos, uno de ellos, la l-D-amino-8-D arginina vasopresina (DDAVP) derivado sintético de la hormona antidiurética que ha perdido su efecto presor y vasoactivo, es capaz de aumentar los niveles de factor VIII circulante.⁷ La administración intravenosa y subcutánea (0.3 ug Kg) a sujetos hemofílicos moderados y leves, da lugar a un aumento de factor VIII de 3.5 a 10 veces el valor basal. El DDAVP, se usa como medida profiláctica y terapéutica de las complicaciones hemorrágicas en exodoncias e intervenciones quirúrgicas menores. Carece de efecto hemostático en hemofilia grave. Con infusiones repetidas (cada 12 hrs.), induce respuestas gradualmente decrecientes del factor VIII (taquifilaxia), fenómeno que limita el tratamiento prolongado. Aunque se han descrito complicaciones tromboembólicas con el DDAVP, la baja incidencia en los hemofílicos, pone en duda que existan riesgos reales por su uso.^{2,4,7}

Terapia intraarticular

La hemorragia musculoesquelética que aparece con mayor frecuencia en los hemofílicos (> 90%), es la hemartrosis.⁶ Ocorre en la articulación de la rodilla en más del 50% de los casos, le siguen en frecuencia codos, tobillos, hombros y rara vez la articulación de la cadera.⁶ La patogenia de la artropatía hemofílica empieza con una reacción sinovial inicial a la hemorragia que produce una sinovitis proliferativa hipervascularizada y por consecuencia hay tendencia a repetir los episodios de hemartrosis.^{14,15} El efecto local por la hemosiderosis y las enzimas hidrolíticas que se liberan en el proceso inflamatorio, hacen progresar la degeneración cartilaginosa, los quistes óseos y la fibrosis.^{14,15} Para evitar la degeneración cartilaginosa y el deterioro osteoarticular irreversible cuando hay hemartrosis recurrentes por sinovitis proliferativa, actualmente se considera de elección realizar la sinovectomía con radioisótopos (sinoviortesis).^{4,14,15}

A diferencia de sinovectomía quirúrgica, este procedimiento y la rehabilitación subsiguiente, requieren cantidades mínimas de terapia sustitutiva. Con la sinoviortesis se obtiene desaparición de las hemorragias hasta en 80% a 90% de los casos y una disminución dramática en el consumo de la terapia sustitutiva, con una rápida y fácil integración del paciente en el programa de rehabilitación (desde el 5º día).^{4,14} Cuando el enfermo no mejora con dos aplicaciones de radioisótopos, es necesario hacer la sinovectomía por artroscopia, liberando con rayo laser las adherencias, causa de las recurrencias de las hemorragias y el dolor.¹⁵ Cualquier tipo de sinovectomía está contraindicada en los pacientes con artropatía avanzada, en esos casos conviene aplicar corticoesteroides intraarticulares por la vía arterial de la articulación.^{4,14} con lo que el programa de rehabilitación se puede realizar con mayor eficiencia; mejoran el dolor y la movilidad hasta en el 50% de los casos.^{4,14}

Terapia de hemostasia local

Es el tratamiento de elección en casos de heridas, particularmente en las exodoncias de los hemofílicos.^{4,11,20} En las extracciones de piezas dentales con raíces cortas, como son las piezas temporales en niños, uni o biradicales, es particularmente útil el uso local de nebulizaciones con el antifibrinolítico amicar.¹¹ Cuando se realizan exodoncias de piezas dentales definitivas, cuyos raíces uni, biotetra radicales son largas, es indispensable utilizar fibrinas adhesivas que se hacen con un esqueleto de gelfoam, colágena o torundas y tienen como sustrato el fibrinógeno homólogo o autólogo, sobre el cual actúa la trombina que convierte el fibrinógeno en fibrina. Cuando se utilizan los crioprecipitados como fuente de fibrinógeno, adicionalmente se aplica el factor XIII que contienen. Como en la boca hay activadores del plasminógeno, se debe agregar a las mezclas antifibrinolíticas como aprotinina o amicar y localmente enjuagues con ácido tranexánico para evitar la lisis prematura del coágulo. En nuestro medio hay amplia experiencia con el hemostático local conocido como "Coagulite",¹⁶⁻¹⁹ preparado inmediatamente antes de su aplicación, que consiste en las siguientes proporciones: crioprecipitados 5 ml,

amicar 3 ml del frasco de 5 gr en 20 ml y trombina bovina 50 U en 2 ml de solución salina. Los componentes se mezclan y se pueden colocar en una torunda o en gel foam que se aplica sobre la herida.^{4,16-19} Con el uso del Coagulite se ha podido observar que no hay necesidad de usar antifibrinolíticos en enjuagues orales, nebulizaciones o en forma sistémica, siendo útil en exodoncias de piezas definitivas, incluso tetraradiculares y en pacientes con inhibidores.^{4,16-19} Los hemostáticos locales reducen notablemente (90%) la cantidad de terapia sustitutiva necesaria, la cual no es necesario aplicar en algunos casos. No obstante, que la cantidad del componente humano en el hemostático local es mínima, conviene valorar inactivar dicho componente para virus,²¹ y usar productos autólogos o de donadores seleccionados de "pooles" de plasma sometidos a estudios con PCR.

Terapia en inhibidores

La aparición de estos aloanticuerpos es la complicación más grave que sigue al uso de la terapia sustitutiva hasta en el 25% de los enfermos hemofílicos severos. La mayoría de los inhibidores pertenecen a la subclase IgG₄, tienen cadenas ligeras Kappa. Sus epítopes se localizan en las regiones A2 y C2 del factor VIII, en la A2 corresponden a los residuos de aminoácidos 373-536 y en la C2 del 2173-2327 a 2243-2312. Los casos con inhibidores de baja respuesta (<10 UB) no representan problemas terapéuticos.²² Cuando hay una hemorragia aguda asociada a inhibidores de alta respuesta (10 >1000 UB),²² se cuenta con los siguientes recursos:^{4,22-25} a) factor VIII ó IX en dosis altas (50-100 U/Kg) administrado en infusión continua. Una explicación de la utilidad de este método es que la neutralización del factor VIII es dependiente de tiempo, lo que permite la hemostasia antes de que la neutralización ocurra, b) método de *by passing*: se evade al inhibidor con los concentrados de complejo protombínico activados o no, que son útiles en 40 a 65% de los casos con inhibidores en niveles 50 UB; en algunos enfermos inducen sucesos tromboembólicos. El factor VIII porcino es útil en el 77% de los pacientes con niveles de inhibidor de 10 a 50 UB. El factor VII recombinante (rVIIa) es efectivo en 70 a 90% de los

casos, y c) métodos para reducir el inhibidor: plasmaféresis con inmunoadsorción en proteína A; inmunoadsorción específica de inhibidores del factor IX por factor IX fijado en las columnas. También el uso de inhibidores de los H₂ receptores por vía intravenosa.²⁵ Cuando no existe hemorragia aguda, los enfermos con inhibidores de alta respuesta pueden tratarse con inducción de tolerancia inmune, que se realiza a largo plazo y para la que existen los siguientes sistemas:^{4,23-25} 1. Método de Bonn, a base de dosis altas de factor VIII, 2. Con dosis bajas o intermedias y 3. Método de Malmo, en el cual se combinan: ciclofosfamida endovenosa, factor VIII/IX y dosis altas de IgG; parece como uno de los más útiles. Además la administración crónica de antagonistas de los H₂ receptores, se acompaña de menor respuesta en los inhibidores.²⁵

Terapia génica

Puede ser definida como la modalidad terapéutica que se basa en la transferencia de un gene específico a un tipo específico de célula blanco. Se han utilizado fibroblastos o mioblastos y recientemente, células tallo embrionarias que se obtienen de monos para introducir genes cuyos productos son secretados a la circulación.^{4,11,27} La expresión transgénica introducida por vía de un retrovirus es transitoria. Recientemente se han utilizado ratones y perros hemofílicos, se han transfectado mioblastos con vectores recombinantes derivados de retrovirus y adenovirus y se ha logrado la expresión del factor IX durante varios meses. En el caso de la hemofilia A, se han obtenido plásmidos recombinantes que llevan factor VIII y permiten su expresión específica en el músculo. Cabe esperar la curación de la hemofilia por medio de la terapia génica dentro de los próximos años.^{4,11,27}

Tratamiento multidisciplinario

Para tal servicio se debe contar con una sala de terapia transfusional ambulatoria, idealmente situada dentro de las instalaciones del Banco de Sangre, las 24 horas del día. A esta sala el paciente tiene acceso inmediato, eliminando el complicado

proceso de la recepción en los servicios de urgencias, que implica consultadel especialista, solicitud del factor antihemofílico al Banco de Sangre, su traslado, etc., todo lo que retarda la aplicación del factor antihemofílico por varias horas.²⁸ Mientras que en la sala de terapiatransfusional ambulatoria, el enfermo puede ser atendido totalmente en el lapso de una hora." El acceso adjunto al Banco de Sangre permite a los médicos llevar una planeación adecuada," conciliando el empleo de los recursos de concentrados purificados con la producción del factor crudo, así se evita la falta aguda de estos agentes terapéuticos y se trata la mayoría de las hemorragias; las hemartrosis representan más del 70%, se controlan con la aplicación temprana de una dosis del factor coagulante. Cuando se tratan en forma tardía, la dosis requerida es mayor. La terapia ambulatoria permite utilizar el esquema del tratamiento domiciliario de demanda en algunos pacientes que son candidatos para ello. Dentro de este enfoque multidisciplinario hay que tener laboratorios especializados: de coagulación, serología e inmunohematología para integrar el diagnóstico preciso que requiere la terapia racional. Además resulta indispensable contar con una sala de terapia física y ocupacional, junto a la sala de transfusión ambulatoria, con lo que se evita la aparición de hemorragias durante el desarrollo de los ejercicios." Al mejorar el funcionamiento musculoesquelético con la terapia física, disminuyen las hemorragias. Con estas medidas es posible resolver más del 98% de las hemorragias. El 1 a 2% restante caracterizado por hemorragias graves: en sistema nervioso central, fracturas, relacionadas a cirugía, inhibidores, etc., requieren ir a:arnamiento en hospitales. Actualmente en nuestra experiencia algunas hemorragias antes consideradas de hospitalización obligatoria: como las de psaos o del tubo digestivo, se pueden tratar eficientemente en forma ambulatoria o domiciliaria. El análisis aquí realizado, permite fundamentar que para el diagnóstico y el tratamiento integral de los hemofílicos, se requiere el concurso de varias especialidades en el 98% de los casos únicamente con la atención que se brinda a pacientes externos¹¹ y ante todo una buena coordinación con el abasto de los productos terapéuticos crudos y purificados.¹¹⁻²⁸

Referencias

1. Ambriz FR, **Avilés** MA, Reyna FMP, Ballesteros TL, Pizzuto CHJ. Utilidad de un perfil básico de estudio para la certeza diagnóstica en la hemofilia A. *Gac Méd Méx (Méx)* 1983;119: 477-482.
2. Martínez MC, Quintana GS, Ambriz FR, Esparza JV. Hemofilia y enfermedad de von Willebrand. En: *Medicine* 4a. ed México 1993:460-468.
3. Fay PJ. Factor VIII Structure and function. *Thromb Haemostas* 1993;70: 63-67.
4. XXI International Congress of the World Federation of Hemophilia. México City. April 24-29, 1994. Editor R. Ambriz. Abstracts Book, pages 1-393.
5. **Roberts** HR. Molecular Biology of Hemophilia B. *Thromb Haemostas* 1993: 70:1-9 .
6. Rodríguez MH, Ambriz FR, **Pizzuto** CHJ y col. Tratamiento oportuno de la hemorragia en la hemofilia clásica. Estudio del Grupo Cooperativo de Hemofilia. *Bol Méd Hosp Infant Méx (Méx)* 1986;43:742-749.
7. Kasper CK. Concentrados de factores coagulantes. Centro Internacional de Entrenamiento de hemofilia de la Federación Mundial de hemofilia, 1993.
8. **Kasper** CK, Lusher JM and the **Transfusion** Practices Committee of the American Association of Blood Banks. Recent evolution of clotting factor concentrates for hemophilia A and B. *Transfusion* 1993; 33: 422-434.
9. Mannucci PM. Modern treatment of hemophilia: from the shadow towards the light. *Thromb Haemostas* 1993;70: 17-23.
10. Bayer KA, Mannucci PM, Handin RI, Weitz JI. **Coagulation/Hemostasis I**. Effect of very high purity factor VIII concentrates on the immune status of patients with hemophilia. *Hematology* 1994. American Society of Hematology. Pages 75-84.6
11. Ambriz FR, Quintana S. **Montañez C, Pérez-Bianco** R. Hemofilia. *Rev Invest Clin (Méx)* 1995;47 supl 1:86-93.
12. Mannucci PM, **Lemon** SM. Viral safety of plasma-derived replacement factors for hemophilia. How safe is safe?. *Vox Sang* 1994;67:1-26.
13. **Kessler** CM. Ultimate viral safety of replacement therapy: can it be achieved through recombinant technology?. *Liver disease in hemophilia*, Atlanta, Georgia 1995; page 38.
14. **Ambriz FR, Rodríguez MH, Villanueva RM, Muñoz OR, Gacitua** ZS. Artropatía Hemofílica. Enfoques terapéuticos en la clínica de hemofilia. *Gac Méd Méx (Méx)* 1991;127:233-240.
15. Fernández PF. Sinovectomía en artropatía hemofílica 1986. Páginas 9-87.
16. Ambriz R. Quintana GS, Martínez MC y col. Coagulate. A hemostatic resource for open hemorrhage in hemophilic patients. XX International Congress of the World Federation of Hemophilia. Athens-Greece, october 12-17, 1992. Editor Michalopoulos CD. Abstracts Book, page 199. Registered as Coagulate® page 239.
17. Quintana GS, Ambriz FR, Rodríguez MH y col. Hemostasia in situ de la hemorragia con "coagulate". *Sangre* 1993;38: 169 resumen.

18. Quintana GS, Ambriz FR, Martínez MC y col. Tratamiento efectivo de hemorragias abiertas sin utilizar terapia substitutiva con productos de la sangre en pacientes con o sin inhibidores. XXXIV Jornada Anual de la Agrupación Mexicana para el Estudio de la Hematología, A.C. "QFB Elisa Quintana y Dr. Héctor Rodríguez Moyado". Guadalajara, Jal. Mayo 29 a junio 12 de 1993. Libro de Resúmenes, página 88.
19. Ambriz FR, Quintana GS. Empleo local para control de hemorragias en pacientes con y sin inhibidores. Hemofilia. I Congreso Iberoamericano. Murcia. España. Junio 22 a 25 de 1993. Libro de Abstract, páginas 13-14.
20. Rodríguez MH, Méjía AM, Ambriz FR, Quintana GS. Instructivo del manejo clínico del paciente hemofílico. Instituto Mexicano del Seguro Social, 1994.
21. Marx G, Mou X, Schulman R et al. Biochemical and biophysical properties of virally inactivated fibrin sealant. Blood 1994; 10: 199 abstract.
22. Ambriz FR, Reyna MP, Pizzuto CHJ y col. Cinética del inhibidor del factor VIII:C en pacientes con hemofilia A. Estudio del Grupo Cooperativo de Hemofilia. Arch Invest Med 1985; 16 225-235.
23. Aledort LM. Factor inhibitor treatment: strategies for the continuing challenge. Semin Hematol 1994; 31: 1-66.
24. Nilsson IM, Berntop E, Freiburghaus Ch. Treatment of patients with factor VIII and IX inhibitors. Thromb Haemostas 1993; 70:56-59.
25. Ambriz FR, Quintana GS, Martínez MC, Domínguez GV, Rodríguez MH, Arias AA. Treatment of patients with hemophilia A and inhibitor to factor VIII with cimetidine. Arch Med. Res. En prensa
26. Ambriz FR, Quintana GS, Martínez MC, Arias A, Rivas S. Inhibidores. Experiencia del tratamiento sustitutivo en la disminución de la afinidad, el título y el control de las hemorragias. Hemofilia. I Congreso Iberoamericano 1993:66-67.
27. Roberts HR. An introduction to gene therapy. NHF Community Airt. Published by the National Hemophilia Foundation, New York, NY 1995;2(2):1-2.
28. Rodríguez Moyado H. Comunicación personal.

V. Avances recientes en trombofilia

Guillermo J. Ruíz Argüelles*

El término de trombofilia fue usado por primera vez en 1965 por Egeberg para designar a una enfermedad asociada a trombosis venosa; se refería a la deficiencia familiar de antitrombina III. Desde entonces, el término de trombofilia se ha usado, por cierto no muy ampliamente, para referirse a diversas condiciones, adquiridas o heredadas, en las que hay riesgo de trombosis arterial o venosa. El antónimo de trombofilia es hemofilia, término de uso común que agrupa a diversos padecimientos en los que hay riesgo de sangrado. Trombofilia es un término correcto que incluye a varios padecimientos que se han descrito como situaciones de hipercoagulabilidad o estados pre-trombóticos. Los padecimientos trombóticos son responsables de más de la mitad de los fallecimientos de los miembros de sociedades bien desarrolladas. La enfermedad trombótica incapacitante o fatal deriva de la formación de trombos en las arterias en sitios donde ha habido daño endotelial,

o en las venas como consecuencia de estasis venosa e hipercoagulabilidad. Los trombos arteriales tienen un componente plaquetario importante además de fibrina, en tanto que los trombos venosos tienen habitualmente menos plaquetas; en estos últimos, el daño endotelial no es tan marcado como en los trombos que se originan en las arterias. Dado que los trombos venosos son menos firmes, es más fácil que se fragmenten y originen émbolos que pueden causar daño a distancia, condición conocida como tromboembolia venosa.

Características generales de la trombofilia

Los estados de trombofilia suponen un desbalance entre las actividades de los mecanismos procoagulantes y anticoagulantes naturales. Desde un punto de vista teórico existen varias anomalías que pueden condicionar un estado de trombofilia:

*Centro de Hematología y Medicina Interna de Puebla. Laboratorios Clínicos de Puebla.

1) Hipercoagulabilidad debida a:

Aumento del número y/o función de las plaquetas.

Aumento en los niveles de los factores procoagulantes.

Disminución en la actividad de los inhibidores fisiológicos de la coagulación, ya sea por falta del inhibidor o por disminución de su activación.

2) Hipofibrinólisis debida a

Disminución de la activación del plasminógeno.

Incremento en los inhibidores de la fibrinólisis.

Capacidad disminuida de lisis del coágulo de fibrina.

Diagnóstico de la trombosis

Los métodos para diagnosticar y cuantificar la trombosis son varios. El método de referencia siguiendo la angiografía (flebografía o venografía o arteriografía) con medios de contraste. Otros métodos son la pletismografía de impedancia, la gammagrafía con varios radioisótopos (fibrina, plasmina o plaquetas marcadas), la tomografía computada, la resonancia nuclear magnética, la termografía, la ultrasonografía, etc. Una vez confirmado el diagnóstico del fenómeno vaso-oclusivo debe decidirse el tratamiento, que puede incluir anticoagulantes, antiplaquetarios y agentes fibrinolíticos. El hacer caso omiso del estudio de las causas de la trombosis lleva implícita una pena que puede ser catastrófica: la repetición del episodio vaso-oclusivo, posiblemente más grave o la ocurrencia del mismo en otro miembro de la familia, en situaciones de trombofilia familiar.

Evaluación de pacientes con riesgo trombotico alto

La ocurrencia de un fenómeno vaso-oclusivo en la vena ileofemoral en un anciano quien ha sufrido una fractura intertrocanterea de fémur y

que ha permanecido inmóvil durante algún tiempo no sorprende en forma notable; sin embargo, hay situaciones en las que deben conducirse estudios orientados a aclarar la causa de la trombofilia; entre ellas podemos considerar: trombosis en sujetos jóvenes, menores de 45 años, con o sin factores predisponentes aparentes; trombosis en sitios anatómicos poco usuales, historia familiar de trombosis, resistencia o reacciones infrecuentes a tratamientos anticoagulantes o antitrombóticos (necrosis cutánea por coumarínicos, incapacidad para lograr la anticoagulación con heparina, etc.). En estos pacientes, deben investigarse las causas de trombofilia familiar señaladas en la tabla e idealmente deben investigarse la resistencia a la proteína C activada y medirse la cantidad y función de: Antitrombina III, proteína C, proteína S, fibrinógeno, plasminógeno, activador tisular del plasminógeno (TPA), inhibidor del TPA, "anticoagulantes lúpicos", anticuerpos antifosfolípido, etc.

Estados de trombofilia primaria o hereditaria

Los más frecuentes son la resistencia a la proteína C activada (adquirida o heredada), la deficiencia de proteína C, de antitrombina III y de proteína S.

Resistencia a la proteína C activada (RPCA)

De reciente identificación, es el estado trombofilico heredado más frecuente. Se reconocen dos formas de RPCA: la heredada (genotipo de RPCA) y la adquirida (fenotipo de RPCA). El genotipo de la entidad supone una alteración del factor V de la coagulación (mutación Leiden del factor V), que lo hace resistente a su inhibición por la proteína C activada. Una mutación puntual que causa sustitución aminoácida de arginina por glicina en el residuo 505 del exón 10 del gen del factor V causa esta resistencia, que ocurre en el 5% de la población general y hasta en el 40% de los casos de trombofilia. Esta alteración es 10 veces más frecuente que las deficiencias de proteínas C y S y de antitrombina III. La investigación de esta condición debe ser el primer paso en el estudio de los pacientes con trombofilia. Inicialmente debe

investigarse en el laboratorio el fenotipo de la resistencia a la proteína C activada, por medio de una prueba de escrutinio que consiste en medir el tiempo de tromboplastina parcial activada en presencia y ausencia de cantidades conocidas de proteína C de coagulación. Si la prueba de escrutinio (investigación del fenotipo) resulta anormal, debe investigarse el genotipo de la resistencia a la proteína C activada, es decir, la mutación puntual tipo Leiden en el gen del factor V, por medio de biología molecular, e investigarse causas adquiridas del fenotipo de la RPCA, siendo las más frecuentes la presencia de anticoagulantes lúpicos y/o anticuerpos antifosfolípido.

Deficiencia heredada de la proteína C

La proteína C es una serpina (del inglés serin protease inhibitor) que inactiva los factores Va y Villa; depende para su síntesis hepática de vitamina K. La deficiencia se transmite con carácter autosómico dominante; el gen que codifica su síntesis se localiza en el cromosoma 2. La proporción de sujetos heterocigotos para la deficiencia la han descrito algunos autores tan alta como de 1 en 200-300 individuos de la población general; los niveles de proteína C en ellos son menores del 60% del valor normal. No todos los heterocigotos para la deficiencia sufren fenómenos vaso-occlusivos y se han identificado algunos factores que propician la ocurrencia de trombosis en ellos: anovulatorios, embarazo, infecciones graves, empleo de algunos quimioterápicos como L-asparaginasa, etc. Los homocigotos para la deficiencia sufren *Purpura fulminans*, una condición de extrema gravedad que termina con la vida de los recién nacidos en pocos días; en ellos la concentración de proteína C es menor a 1% del valor normal.

Deficiencia heredada de antitrombina III

La AT-III es otra serpina responsable del 75% de la actividad inhibitoria de la trombina. La deficiencia se transmite con carácter autosómico dominante; la proporción de heterocigotos es de 1 en

2000 y en ellos las concentraciones son de menos de 50%; aproximadamente el 50% de los sujetos heterocigotos para la deficiencia sufren un episodio vaso-occlusivo en la adolescencia. El estado homocigoto para la deficiencia de AT-III es incompatible con la vida.

Deficiencia heredada de proteína S

La deficiencia se transmite con carácter autosómico codominante y la proporción de sujetos heterocigotos u homocigotos para la deficiencia no se conoce en detalle; aparentemente es menos frecuente su deficiencia que la de proteína C. El 60% de la proteína S se encuentra unida a C4 y el 40% se encuentra libre; solo la fracción libre tiene actividad anticoagulante. La proteína S es también dependiente de vitamina K, con actividad de cofactor de la proteína C.

Estados de trombofilia secundaria

Los más frecuentes son la cirugía, el trauma y el periodo postparto.

Periodo post-parto

Es este periodo, y no el embarazo, el trombogénico y las causas son múltiples: disminución en la actividad fibrinolítica, estasis en venas profundas, dilatación de venas intraabdominales por la presión uterina, hiperfibrinogenemia, deficiencia adquirida de AT-III, etc.

Lupus eritematoso generalizado

Los pacientes con lupus eritematoso generalizado (LEG) sufren un estado de trombofilia adquirida; se han identificado diversos mecanismos como responsables de la misma, entre los que destacan las anomalías funcionales del complejo factor VIII / factor Von Willebrand; los anticoagulantes lúpicos, los anticuerpos antifosfolípido, la deficiencia de prostaciclina y otros mecanismos

que hemos estudiado con más detalle: En pacientes con LEG hemos estudiado el funcionamiento de algunos de los mecanismos antitrombóticos naturales como el sistema proteína C/ proteína S./ trombomodulina, trombólina antitrombina III y fibrinólisis/antifibrinólisis. En todos estos sistemas encontramos alteraciones relacionadas con trombofilia y en algunos casos con autoanticuerpos. Uno de cada 4 pacientes con lupus tuvo deficiencia adquirida de proteína C funcional y S. principalmente aquella acoplada a C4-bp y ambas asociadas con anticuerpos antifosfolípido; en algunos casos hemos encontrado anticuerpos antitrombomodulina como los responsables de la deficiencia funcional de la proteína C. En algunos pacientes se encontró deficiencia adquirida de antitrombina III y en la mayoría se encontró deficiencia funcional grave de la actividad del activador tisular del plasminógeno (TPA), debida en algunos casos a un incremento de la actividad de su inhibidor natural (PAI). Algunos pacientes con LEG tienen niveles elevados de lipoproteína (a). Hemos encontrado también autoanticuerpos contra proteína C, proteína S. trombomodulina, TPA y PAI, en algunos casos asociados a la presencia de anticuerpos antifosfolípido y en otros a trombofilia. En pacientes con trombofilia y anticuerpos antifosfolípido se hizo la investigación del fenotipo de la RPCA y en cuatro se encontró el fenotipo de la RPCA. En 15 pacientes con SAF primario se investigó el genotipo de la RPCA buscando la mutación Leiden del factor V de la coagulación por medio de biología molecular y en uno pudo constatar la existencia de la sustitución aminoácida de arginina por glicina en el residuo 505 del exón 10 del gen del factor V, característica de la mutación Leiden de este factor, que condicionalmente RPCA heredada (genotipo de la RPCA). El fenotipo de la RPCA ocurre con frecuencia en padecimientos autoinmunes y los pacientes con SAF primario tienen la mutación Leiden del factor V en una proporción similar a la de la población general; algunos estudios previos han mostrado que el fenotipo de la RPCA (RPCA adquirida) en pacientes con SAF es un dato que predice la trombofilia observada en estos pacientes. Todos estos datos apoyan la idea de que la trombofilia lúpica es multifactorial y que el mal funcionamiento de algunos de los mecanismos antitrombóticos naturales juega un papel en la misma.

- Ruiz-Argüelles GJ. Trombofilia. En Ruiz-Argüelles GJ. editor. Fundamentos de Hematología. Editorial Médica Panamericana. la edición. Ciudad de México 1994:233-238.
- Ruiz-Argüelles GJ, Ruiz-Argüelles A, Alarcón-Segovia D, Drenkard C, Villa A, Cabiedes J, Presno-Bernal M, Delezé M, Ortiz-López R, Vázquez-Prado J. Natural anticoagulants in systemic lupus erythematosus. Deficiency of protein S bound to C4bp associates with recent history of venous thrombosis and the antiphospholipid syndrome. *J Rheumatol* 1991;18:552-558.
- Ruiz-Argüelles GJ, Ruiz-Argüelles A, Lobato-Mendizábal E, Díaz-Gómez F, Pacheco-Pantoja E, Drenkard C, Alarcón-Segovia D. Disturbances in the tissue plasminogen activator/plasminogen activator inhibitor (TPA/PAI) system in systemic lupus erythematosus. *Am J Hematol* 1991;37:9-13.
- Borba EF, Santos RD, Bonfa E, Vinagre CG, Pileggi FJC, Cossermelli W, Maranhão RC. Lipoprotein (a) levels in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1994;21: 220-223.
- Ruiz-Argüelles A, Vázquez-Prado J, Delezé M, Pérez-Romano B, Drenkard C, Alarcón-Segovia D, Ruiz-Argüelles GJ. Presence of serum antibodies to coagulation protein C in patients with systemic lupus erythematosus is not associated with antigenic or functional protein C deficiencies. *Am J Hematol* 1993;44:58-59.
- Ruiz-Argüelles GJ, Ruiz-Argüelles A, Pérez-Romano B, Alarcón-Segovia D. Protein S deficiency associated to anti-protein S antibodies in a patient with mixed connective-tissue disease and its reversal by danazol. *Acta Haematol* 1993;89:206-208.
- Ruiz-Argüelles A, Anglés-Cano E, Pérez-Romano B, Ruiz-Argüelles GJ, Delezé M, Alarcón-Segovia D, Gaussem P. Serum antibodies to distinct epitopes of the tissue-type plasminogen activator (t-PA) in patients with systemic lupus erythematosus. *Am J Hematol* 1995, in press.
- Ruiz-Argüelles GJ, Ruiz-Argüelles A, Delezé M, Alarcón-Segovia D. Acquired protein C deficiency in a patient with primary antiphospholipid syndrome. Relationship to reactivity of the anticardiolipin antibody with thrombomodulin. *J Rheumatol* 1989;16:381-383.
- Dahlback B, Carlsson M, Svensson PJ. Familial thrombophilia due to a previously unrecognized mechanism characterized by poor anticoagulant response to activated protein C: Prediction of a factor V activated protein C. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994;90:1004-1008.
- Dahlback B. Factor V gene mutation causing inherited resistance to activated protein C as a basis for venous thromboembolism. *J Intern Med* 1995;237:221-227.
- Sun X, Evatt B, Griffin JH. Blood coagulation factor Va anormally associated with resistance to activated protein C in venous thrombophilia. *Blood* 1994;83:3120-3125
- Bertina RM, Koelman BPC, Koster T, Rosendaal FR, Dirven RJ, De Ronde H, Van der Valken PA, Reitsma PH. Mutation in blood coagulation factor V associated with resistance to activated protein C. *Nature* 1994;369:64-67.

- **Svensson PJ, Dahlback B.** Resistance to activated protein C as a basis for venous thrombosis. *N Engl J Med.* 1994; 300:517-522.
- **Potsch B, Kawamura H, Preissner KT, Schmidt M, Seelig C, Müller-Berghaus G.** Acquired protein C dysfunction but not decreased activity of thrombomodulin is a possible marker of thrombophilia in patients with lupus anticoagulant. *J. Lab Clin Med* 1995;125:56-65.
- **Key NS.** Towards an understanding of the pathophysiological mechanism of thrombosis in the antiphospholipid syndrome. *J.Lab Clin Med* 1995;125:16-17.
- **Davies KA, Ireland H, Athanassiou P, Loizou S, Lane D, Waipport MJ.** Factor V Leiden mutation and venous thrombosis. *Lancet* 1995;345:132-133.
- **Zoller B, Dahlback B.** Linkage between inherited resistance to activated protein C and factor V gene mutation in venous thrombosis. *Lancet* 1994;343:1536-1538.
- **Koster T, Rosendaal FR, Ronde D, Briet E, Vandenbroucke JP, Bertina RM.** Venous thromboembolism due to poor anticoagulant response to activated protein C: Leiden thrombophilia study. *Lancet* 1993;342:1503-1506.
- **Ruiz-Argüelles GJ, Garcés-Eisele J, Gallaga JC, Cruz-Cruz D, Alarcón-Segovia D.** Investigación de la resistencia a la proteína C activada y de la mutación puntual tipo Leiden del factor V de la coagulación en pacientes con trombofilia: Experiencia de la Clínica Ruiz de Puebla. *Sangre* 1995, (en prensa).