



<https://doi.org/10.24245/mim.v41i6.9961>

## Análisis de las opciones terapéuticas para aplasia y las neoplasias hematológicas más frecuentes en México

### Analysis of therapeutic options for aplasia and the most frequent hematological neoplasms in Mexico.

Guillermo José Ruiz Delgado,<sup>1</sup> David Gómez Almaguer,<sup>2</sup> Xavier López Karpovitch,<sup>3</sup> Álvaro Aguayo González,<sup>4</sup> Eucario León Rodríguez,<sup>4</sup> César Homero Gutiérrez Aguirre,<sup>2</sup> Guillermo José Ruiz Argüelles<sup>1</sup>

#### Resumen

**ANTECEDENTES:** Las estrategias terapéuticas en enfermedades hematológicas como el mieloma múltiple, la leucemia aguda linfoblástica, la leucemia aguda mieloblástica, la anemia aplásica, los linfomas no Hodgkin y los linfomas de Hodgkin han tenido cambios en los últimos años.

**OBJETIVO:** Analizar diferentes opciones terapéuticas y su aplicabilidad en México.

**METODOLOGÍA:** Revisión bibliográfica por hematólogos expertos en cada área quienes analizaron la aplicabilidad de los nuevos tratamientos en México.

**RESULTADOS:** En mieloma múltiple el esquema más accesible es la talidomida y dexametasona, con respuesta favorable en más del 90%. En la leucemia aguda linfoblástica existen nuevas terapias, pero son costosas; el trasplante alogénico de células hematopoyéticas sigue siendo un tratamiento efectivo y menos costoso. En la leucemia aguda mieloblástica existen nuevos fármacos efectivos, como los agentes hipometilantes combinados con venetoclax o inhibidores de FLT3. En la anemia aplásica, de acuerdo con las características del paciente, se cuenta con opciones terapéuticas que van desde los agentes inmunosupresores e inmunomoduladores hasta el trasplante alogénico de células hematopoyéticas. En los linfomas de Hodgkin y no Hodgkin se dispone de nuevos medicamentos: obinutuzumab, ibrutinib, brentuximab e inhibidores de puntos de control inmunitario; sin embargo, los esquemas de quimioterapia convencionales continúan siendo una opción frecuentemente utilizada en nuestro país.

**CONCLUSIONES:** Gran parte de las nuevas opciones terapéuticas son de alto costo; sin embargo, los esquemas tradicionales y el trasplante continúan siendo opciones efectivas en muchos pacientes.

**PALABRAS CLAVE:** Mieloma múltiple; leucemia aguda linfoblástica; leucemia aguda mieloblástica; hipoplasia medular; linfomas no Hodgkin; linfomas de Hodgkin.

#### Abstract

**BACKGROUND:** Therapeutic strategies in hematological diseases such as multiple myeloma, acute lymphoblastic leukemia, acute myeloblastic leukemia, aplastic anemia, non-Hodgkin lymphomas (NHL) and Hodgkin lymphomas (HL) have presented important changes in the last years.

**OBJECTIVE:** To analyze different therapeutic options and their applicability in Mexico.

**METHODOLOGY:** Bibliographic review by expert hematologists in each area who analyzed the applicability of new treatments in Mexico.

**RESULTS:** In multiple myeloma, the most accessible scheme that continues to be useful is thalidomide and dexamethasone, with a favorable response in more than

<sup>1</sup> Centro de Hematología y Medicina Interna, Clínica Ruiz de Puebla, México.

<sup>2</sup> Servicio de Hematología, Hospital Universitario Dr. José E González, Monterrey, Nuevo León, México.

<sup>3</sup> Hospital Ángeles Pedregal, Ciudad de México.

<sup>4</sup> Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, Ciudad de México.

**Recibido:** julio 2024

**Aceptado:** mayo 2025

#### Correspondencia

Guillermo J Ruiz Argüelles  
gruiz1@clinicaruiz.com

#### Este artículo debe citarse como:

Ruiz-Delgado GJ, Gómez-Almaguer D, López-Karpovitch X, Aguayo-González A, León-Rodríguez E, Gutiérrez-Aguirre CH, Ruiz-Argüelles GJ. Análisis de las opciones terapéuticas para aplasia y las neoplasias hematológicas más frecuentes en México. Med Int Méx 2025; 41 (6): 343-358.

90% of patients. In acute lymphoblastic leukemia there are new therapies, but they are expensive; allogeneic hematopoietic cell transplantation remains an effective and lower cost method. In acute myeloblastic leukemia there are new effective drugs such as hypomethylating agents combined with venetoclax or FLT3 inhibitors. In aplastic anemia, according to the characteristics of the patient and severity of the disease, there are therapeutic options ranging from immunosuppressive and immunomodulatory agents to allogeneic hematopoietic cell transplantation. In non-Hodgkin and Hodgkin lymphomas there are new drugs: obinutuzumab, ibrutinib, brentuximab and checkpoint inhibitors; however, conventional chemotherapy regimens continue to be a frequently used option in our country.

**CONCLUSIONS:** Many of the new therapeutic options are high cost; however, traditional regimens and transplantation continue to be effective options in many patients.

**KEYWORDS:** Multiple myeloma; Acute lymphoblastic leukemia; Acute myeloblastic leukemia; Aplastic anemia; Non-Hodgkin lymphomas; Hodgkin lymphomas.

## ANTECEDENTES

Las estrategias terapéuticas en enfermedades hematológicas: mieloma múltiple, leucemia aguda linfoblástica, leucemia aguda mieloblástica, anemia aplásica, linfomas no Hodgkin y linfomas de Hodgkin han mostrado cambios en los últimos años. Las nuevas opciones terapéuticas prometen mayor efectividad al mejorar la supervivencia y las posibilidades de curación de los pacientes; sin embargo, su alto costo puede disminuir su accesibilidad en países con recursos económicos limitados. El objetivo de este artículo fue analizar las diferentes opciones terapéuticas y su aplicabilidad en México.

## METODOLOGÍA

Cada uno de los expertos convocados abordó cuatro aspectos de la enfermedad hematológica seleccionada: 1) tratamiento habitual en la última década, 2) tratamiento ideal en 2023, 3) obstáculos para el tratamiento ideal y 4) reco-

mendaciones aplicables en México. El escrito es derivado de la experiencia y conocimiento de los autores en seis enfermedades: mieloma múltiple, leucemia aguda linfoblástica, leucemia aguda mieloblástica, hipoplasia medular, linfomas no Hodgkin y linfomas de Hodgkin. Se hizo una búsqueda de bibliografía actualizada de cada enfermedad hematológica incluida de julio a octubre de 2023 con el tesoro de vocabulario MeSH (Medical Subject Headings).

## RESULTADOS

### Mieloma múltiple

#### *Tratamiento habitual en la última década*

En los últimos 10 años ha quedado claro que el tratamiento del mieloma múltiple supone varias fases, como ocurre en las leucemias agudas: inducción a la remisión, consolidación, mantenimiento-prevención de recaídas y tratamiento de las recaídas.

### Tratamiento ideal en 2023

Parece claro que, después de 2022, el tratamiento de inducción a la remisión debiera hacerse con una combinación de cuatro medicamentos: lenalidomida, dexametasona, bortezomib y daratumumab. La consolidación de la remisión obtenida debiera hacerse con un trasplante de células hematopoyéticas autólogas y, como acondicionamiento, la administración de melfalán en dosis altas. El tratamiento de mantenimiento-prevención de recaídas debiera incluir lenalidomida asociada o no con un inhibidor de proteosomas subcutáneo, como el bortezomib, u oral como el ixasomib.<sup>1,2</sup>

### Obstáculos para llevar a cabo el tratamiento ideal

El principal obstáculo para el tratamiento ideal del mieloma múltiple en México y en otras economías con ingresos bajos o medios es el costo de los medicamentos y la disponibilidad de algunos de ellos. El **Cuadro 1** muestra datos del costo en México.

### Recomendaciones válidas en México

En pacientes con nuevo diagnóstico de mieloma múltiple se recomienda iniciar la inducción con

**Cuadro 1.** Costo en pesos mexicanos, en abril de 2021, de algunos de los medicamentos administrados en el tratamiento del mieloma múltiple

| Medicamento en mg        | Costo en pesos |
|--------------------------|----------------|
| Talidomida, 100          | 32             |
| Lenalidomida, 25         | 5360           |
| Pomalidomida, 4          | 6980           |
| Bortezomib, 3.5          | 25,140         |
| Bortezomib genérico, 3.5 | 7620           |
| Carfilzomib, 60          | 25,000         |
| Daratumumab, 400         | 41,500         |

talidomida oral, 100 mg/día y dexametasona oral, 40 mg/semana; con ello se logrará una respuesta favorable en más del 90% de los pacientes. Al agregar bortezomib en la inducción puede lograrse más pronto la remisión, a expensas de incremento en los costos; 1.75 mg por semana son suficientes. Una vez lograda la remisión, idealmente con desaparición de la paraproteinemia o su abatimiento por debajo de 1 g/dL, debe practicarse un trasplante de células hematopoyéticas autólogas con melfalán a dosis altas (200 mg/m<sup>2</sup>), preferentemente endovenoso, pero también puede usarse la vía oral. Los trasplantes deben hacerse de manera extrahospitalaria, siempre que esto sea posible, y todos los pacientes con mieloma múltiple deben considerarse aptos para trasplante, salvo quienes tengan una contraindicación formal.

Después del trasplante debe indicarse mantenimiento con talidomida 100 mg/día, junto con aspirina 100 mg/día; el 70% de los pacientes trasplantados tolerarán la talidomida; en caso de intolerancia a ésta (neuropatía periférica o dermatopatía), debe intentarse lenalidomida, 25 mg/día. La lenalidomida genérica tiene el mismo efecto que la original. En caso de recaída, la mejor opción terapéutica es el daratumumab (1200 mg/semana) y es probable que dosis menores que las recomendadas por el fabricante y por otras guías terapéuticas sean suficientes. El tratamiento con células CAR-T se asocia con muy buenos resultados en mieloma múltiple en recaída o resistente, pero aún no está disponible en México. Buscar la remisión molecular o muy estricta no parece asociarse con una supervivencia más larga y puede conducir a deterioro de la calidad de vida y a toxicidad financiera. No debe olvidarse el tratamiento de apoyo con aciclovir, vacunas, bisfosfonatos, ni la toxicidad financiera que los médicos podemos desencadenar si no tomamos en cuenta estas variables.<sup>3,4</sup>

## Leucemia aguda linfoblástica

### *Tratamiento habitual en la última década*

El tratamiento convencional de la leucemia aguda linfoblástica de riesgo habitual se divide en fases y depende de varios factores de riesgo. La duración del tratamiento es de 24 meses y existen diversos protocolos que han demostrado gran eficacia. En la fase de inducción a la remisión el papel de los corticosteroides es decisivo y, junto con la vincristina, antracíclico, L-asparaginasa y quimioterapia intratecal, puede lograrse remisión en más del 85% de los casos. Posteriormente, en las fases de consolidación y mantenimiento, cuya finalidad es reducir la enfermedad residual tanto como sea posible, se administran metotrexato, citarabina, ciclofosfamida, quimioterapia intratecal y 6-mercaptopurina. Los inhibidores de cinasa de tirosina deben agregarse al esquema de inducción a la remisión ante la mutación BCR-ABL que confiere un pronóstico menos favorable. Si el paciente no logra la remisión de la enfermedad con el esquema de tratamiento inicial, deberá cambiarse y considerar el trasplante alogénico de células hematopoyéticas (alo-TCH). El blinatumomab, administrado previo o posterior al alo-TCH, es útil en pacientes resistentes o en recaída y ofrece respuestas del 40%. El tratamiento con células CAR-T ha demostrado resultados prometedores en pacientes con leucemia aguda linfoblástica que han tenido múltiples recaídas o tienen factores de alto riesgo.<sup>5,6</sup>

### *Tratamiento ideal en 2023*

El tratamiento ideal requiere incluir medicamentos accesibles con altas tasas de respuesta y poca toxicidad. Las terapias novedosas son eficaces, pero altamente costosas, algunas muy tóxicas y otras no disponibles en México. El tratamiento ideal debe ser extrahospitalario cuando las condiciones del paciente lo permitan, como algunos esquemas de quimioterapia tradicionales que no

requieren hospitalización y así disminuir complicaciones y costos. En casos en que se necesite un trasplante alogénico de células hematopoyéticas y no se cuenta con donador HLA idéntico, debe considerarse la posibilidad de un trasplante haploidéntico de células hematopoyéticas porque conseguir donadores no relacionados es muy costoso y complicado.<sup>7</sup>

### *Obstáculos para llevar a cabo el tratamiento ideal*

Los impedimentos para el tratamiento ideal en México son los altos costos de los medicamentos nuevos, dificultad para obtener antineoplásicos tradicionales, falta de apego al tratamiento, cantidad limitada de centros de trasplante para la población mexicana, escasos registros mexicanos de donadores de médula ósea y acceso complicado a bancos de donadores de células hematopoyéticas de otros países. La costumbre de poner en práctica esquemas de quimioterapia diseñados para otros países con mayores recursos económicos también es un obstáculo para lograr el tratamiento ideal de esta neoplasia en nuestro país.

### *Recomendaciones válidas en México*

Por lo expuesto anteriormente, en México parece ser necesario continuar administrando esquemas clásicos, económicamente accesibles, extrahospitalarios, que continúen ofreciendo tasas altas de respuesta, poco tóxicos y, en casos seleccionados y solo cuando se justifique, ofrecer tratamientos novedosos. El prototipo de los esquemas de quimioterapia combinada ideal en México es el TOTAL XI (Hospital San Judas), con algunas modificaciones. Los esquemas más tóxicos que suponen estancias prolongadas en los hospitales, del tipo de hyper-CVAD, deben evitarse. El trasplante alogénico de células hematopoyéticas debe seguir considerándose una opción curativa, algunas veces más accesible y menos costosa que los tratamientos recientes.



### Leucemia aguda mieloblástica

La leucemia aguda mieloblástica se distingue por la proliferación clonal de precursores mieloides con capacidad reducida de diferenciación, lo que resulta en la acumulación de células inmaduras (blastos) en la médula ósea y en sangre periférica.<sup>8,9</sup> La leucemia aguda mieloblástica se produce como consecuencia de modificaciones genéticas en las células precursoras hematopoyéticas que pueden surgir *de novo* o ser secundarias a la transformación de un trastorno subyacente: mielodisplasia o síndrome mieloproliferativo.<sup>8</sup> En México el 49% de las leucemias agudas corresponde a leucemia aguda mieloblástica, con un ligero predominio en mujeres (53%). La mediana de la edad al diagnóstico es de 43 a 47 años, edad menor a la reportada en la bibliografía mundial. En la clasificación morfológica franco-americana-británica el subtipo más frecuente en México es la leucemia promielocítica (35.5%), seguida del subtipo M2 (21.6%).<sup>10</sup>

### Tratamiento habitual en la última década

Tradicionalmente se administra quimioterapia combinada con antraciclinas (daunorubicina, idarubicina o mitoxantrona) y citarabina. La daunorubicina se indica a dosis de 60 mg/m<sup>2</sup> vía intravenosa, diariamente, durante tres días y la citarabina a dosis de 100-200 mg/m<sup>2</sup> en infusión intravenosa de 24 horas durante siete días. Este esquema, conocido como 7 más 3, es el habitual en pacientes en buenas condiciones físicas y menores de 65 años. Al obtener la remisión, el paciente debe recibir consolidación con dosis altas de citarabina, 1-3 g/m<sup>2</sup> cada 12 horas durante tres a seis días. Esto se repite una o dos veces más y el paciente pasa a observación. La única excepción es la leucemia promielocítica (M3), que se trata con ácido holotransretinoico (ATRA) y daunorubicina. También puede tratarse con trióxido de arsénico, pero en México no se dispone rutinariamente con este medicamento.<sup>11,12</sup>

### Tratamiento ideal en 2023

El tratamiento ideal en 2023 obliga a la identificación de mutaciones y, en su caso, a la administración de medicamentos para blancos específicos en combinación con quimioterapia porque la leucemia aguda mieloblástica se asocia con anomalías genéticas, cromosómicas o ambas, que incluyendo translocaciones, así como la ganancia o pérdida de cromosomas. En ocasiones, las alteraciones cromosómicas generan la fusión de genes quiméricos que, en condiciones normales, no se expresan en las células. Las translocaciones de mayor significado en la leucemia aguda mieloblástica incluyen la translocación (15;17) (q31;q22) de la LAM-M3 (promielocítica), que produce un gen quimérico (PML/RAR- $\alpha$ ) (promyelocytic leukemia/retinoid acid receptor alpha); la translocación (8;21) (q22;q22) de la LMA-M2, que produce el gen AML1/ETO (acute myelogenous leukemia/eight twenty one); y la translocación (9;11) (q22;q23).<sup>1,2</sup> Además, es frecuente la inversión del cromosoma 16, inv(16), sobretudo en la leucemia mielomonoblástica con eosinofilia (LAM-M4Eo).

Las translocaciones 8;21 y 15;17 y la inv (16) se relacionan con un mejor pronóstico, con mayor probabilidad de lograr la remisión y una supervivencia más prolongada o curación definitiva.<sup>8,10,11</sup> Existen alteraciones de moléculas decisivas en la regulación de la proliferación y diferenciación celular debido a la aparición de mutaciones puntuales o aberraciones en ciertos genes que no se detectan en el cariotipo convencional. Estas modificaciones confieren diferentes pronósticos a los pacientes. El **Cuadro 2** describe las principales alteraciones cromosómicas y moleculares de acuerdo con la European Leukemia Net, que incluyen riesgo, frecuencia y repercusión clínica.<sup>11,12</sup>

Los pacientes de edad avanzada, con ECOG disminuido y comorbilidades importantes tienen

**Cuadro 2.** Alteraciones citogenéticas y moleculares de mayor repercusión en leucemia mieloblástica aguda (continúa en la siguiente página)

| Reordenamientos cromosómicos recurrentes en adultos con leucemia mieloblástica aguda en países industrializados |                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Reordenamiento cromosómico                                                                                      | Frecuencia                 | Repercusión clínica                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| t(15;17); PML-RARA                                                                                              | 5-13%                      | En leucemia promielocítica aguda, pronóstico favorable al tratar con trióxido de arsénico, ATRA o ambos<br>Su frecuencia disminuye en edad avanzada<br>Mutaciones concurrentes: FLT3-ITD (35%); FLT3-TKD (15%); WT1 (15%)                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| t(8;21); RUNX1-RUNX1T1                                                                                          | 1-6%                       | Su frecuencia disminuye en edad avanzada<br>Riesgo favorable; la existencia de mutaciones en KIT confiere peor pronóstico<br>Mutaciones concurrentes: KIT (25%); NRAS (20%); RAD21, SMC1A, SMC3 (20%); ZBTB7A (20%)<br>No se recomienda trasplante alogénico de células progenitoras hematopoyéticas en RC1<br>Se recomienda vigilar la EMR con la fusión de RUNX1-RUNX1T1 por qRT-PCR en pacientes que alcancen remisión |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| inv(16); CBFB-MYH11                                                                                             | 1-6%                       | Su frecuencia disminuye en edad avanzada<br>Riesgo favorable; la existencia de +22 en cariotipo se asocia con mejor supervivencia libre de recaída<br>Mutaciones concurrentes: NRAS (40%); KIT (35%); FLT3-TKD (20%); KRAS (15%)<br>No se recomienda trasplante alogénico células progenitoras hematopoyéticas en RC1<br>Se recomienda vigilar la EMR con la fusión de CBFB-MYH11 por qRT-PCR                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| t(9;11); MLLT3-KMT2A                                                                                            | 1%                         | Su frecuencia disminuye en edad avanzada y se asocia con neoplasias mieloides relacionadas con el tratamiento<br>Riesgo intermedio; la aberración de MECOM (EV11) se asocia con pronóstico adverso<br>Mutaciones concurrentes: NRAS (20%); FLT3-TKF (10%); FLT3-ITD (5%); expresión aberrante de MECOM (EV11) en un 40%                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| t(6;9); DEK-NUP214                                                                                              | 1%                         | Pronóstico desfavorable<br>Mutaciones concurrentes: FLT3-ITD (70%); la administración de inhibidores de FLT3 debe considerarse en caso de estar mutado                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| inv(3); GATA2, MECOM                                                                                            | 1%                         | Pronóstico muy adverso<br>Mutaciones concurrentes: NRAS (30%); PTPN11 (20%); SF3B1 (20%)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| Mutaciones genéticas en adultos con leucemia mieloblástica aguda en países industrializados                     |                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| Mutación                                                                                                        | Frecuencia global (LMA-CN) | Mecanismo                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | Repercusión clínica                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| NPM1                                                                                                            | 25-30% (30-45%)            | Componente nucleolar                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | Grupo más amplio de leucemia mieloblástica aguda<br>Mutaciones asociadas: DNMT3A (50%); FLT3-ITD (40%)<br>Pronóstico favorable en pacientes sin mutaciones en FLT3-ITD y no se recomienda trasplante alogénico en RC1<br>Los pacientes menores de 60 años con esta mutación se benefician de quimioterapia intensiva convencional<br>Se recomienda la vigilancia de EMR con niveles de NPM1 para predecir supervivencia |
| DNMT3A                                                                                                          | 15-30% (34%)               | Metilación del ADN <i>de novo</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | Mayor frecuencia en adultos mayores<br>Mal pronóstico en pacientes con mutación DNMT3A, NPM1 y FLT3-ITD<br>Los niveles de DNMT3A no son predictivos del pronóstico y no se recomienda su medición                                                                                                                                                                                                                       |



**Cuadro 2.** Alteraciones citogenéticas y moleculares de mayor repercusión en leucemia mieloblástica aguda (continuación)

| Mutación                         | Frecuencia global (LMA-CN) | Mecanismo                                               | Repercusión clínica                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|----------------------------------|----------------------------|---------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| FLT3-ITD                         | 20% (28-34%)               | Receptor de cinasa de tirosina                          | Su frecuencia disminuye en edades avanzadas<br>Se asocia con mutaciones en NPM1, t(15;17) y t(6;9)<br>El pronóstico en pacientes con NPM1 mutado es favorable y cuando la proporción alélica de ITD es alta es desfavorable. Este último grupo de pacientes se beneficia del trasplante alogénico de células progenitoras hematopoyéticas<br>La administración de TKIs contra FLT3 es útil. La midostaurina combinada con quimioterapia intensiva promueve la supervivencia en adultos jóvenes |
| FLT3-TKD                         | 7-8% (11-14%)              | Receptor de cinasa de tirosina, ligando para Flt3       | Asociado con inv(16); t(15;17) y mutaciones en NPM1<br>El pronóstico no está bien definido<br>La administración de midostaurina en combinación con quimioterapia intensiva promueve la supervivencia en adultos jóvenes                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| CEBPA (mutación de ambos alelos) | 1-5% (10-18%)              | Factor de transcripción hematopoyético                  | Su frecuencia disminuye con la edad avanzada<br>Se asocia con mutaciones en GATA2, NRAS y WT1<br>Su pronóstico es más favorable<br>El trasplante alogénico o autólogo disminuye la supervivencia libre de recaída, beneficio en la supervivencia global                                                                                                                                                                                                                                        |
| ASXL1                            | 5-18% (5-16%)              | Regulación epigenética al interactuar con PRC2          | Es más frecuente en adultos de mayor edad y en hombres<br>El pronóstico es poco favorable; bajas tasas de remisión<br>Mutaciones asociadas: RUNX1 e IDH2<br>Se asocia con leucemia mieloblástica aguda secundaria a mielodisplasia                                                                                                                                                                                                                                                             |
| N-RAS                            | 15% (25%)                  | Proteína G asociada con receptor de tirosina cinasa     | Se asocia con mutaciones de NPM1 y CEBPA<br>Pronóstico favorable                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| KIT                              | < 5% (20-30%)              | Receptor tirosina cinasa para factores de células madre | Pronóstico desfavorable, útil la administración de TKIs (dasatinib)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| RUNX1                            | 5-20% (5-13%)              | Factor de transcripción hematopoyético                  | Su aparición se incrementa con la edad<br>Se asocia con leucemia mieloblástica aguda secundaria a mielodisplasia y con el sexo masculino<br>Se asocia con resistencia a la terapia de inducción y con menor supervivencia                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| TP53                             | 5-20% (5-20%)              | Gen supresor tumoral                                    | Es más frecuente en edad avanzada<br>Su pronóstico es muy adverso<br>Se asocia con cariotipos complejos, monosomías, delección del 5q y 7q, lo que disminuye aún más el pronóstico                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |

ASXL1: additional sex comb like 1; ATRA: tretinoína; CBF: core-binding factor; CEBPA: CCAAT-enhancer-binding protein alpha; DEK: DEK proto-oncogene; DNMT3A: DNA methyl-transferase 3A; EMR: enfermedad mínima residual; FLT3-ITD: Fms-related tyrosine kinase 3-internal tandem duplications; FLT3-TKD: Fms-related tyrosine kinase 3-tyrosine kinase domain; IDH1/IDH2: Isocitrate dehydrogenase 1-isocitrate dehydrogenase 2; KMT2A: lysine methyltransferase 2A; LMA-CN: pacientes con leucemia mieloide aguda y citogenética normal; Mecom: MDS1 and EVI1 complex locus protein; MLLT3: myeloid-lymphoid or mixed-lineage leukemia translocated to 3; MYH-11: myosin heavy chain 11; NPM1: nucleophosmin 1; NUP214: nucleoporin 214; PML-RARA: promyelocytic leukemia-retinoic acid receptor alpha; PRC2: polycomb repressive complex 2; RC1: primera remisión completa; RUNX1: runt-related transcription factor 1; RUNX1T1: RUNX1 translocation partner 1; TET2: tet methylcytosine dioxygenase 2; TKIs: inhibidores de tirosina cinasa; TP53: tumour protein p53.

alta mortalidad relacionada con el tratamiento. Estos pacientes se benefician de la administración de agentes hipometilantes en combinación con venetoclax, combinación sorprendentemente efectiva.<sup>9,11</sup> Los pacientes con alto riesgo citogenético o molecular deben considerarse rápidamente para ensayos clínicos o trasplante alogénico de células hematopoyéticas. La adición de un tercer agente al esquema de inducción, como los inhibidores de FLT3 (midostaurina) en pacientes con esta mutación, mejora la supervivencia libre de evento y la supervivencia global. La midostaurina ya está aprobada por la FDA (**Cuadro 3**) para el tratamiento de pacientes de diagnóstico reciente con mutaciones de FLT3.<sup>9,11</sup>

Hace poco se revaloró y aprobó nuevamente la administración de gemtuzumab ozogamicina, un anticuerpo monoclonal anti-CD33 unido a un agente citotóxico, que reduce las recaídas y mejora la supervivencia global en pacientes con leucemia aguda mieloblástica que expresan CD33+ al combinarse con el esquema de inducción 7+3.<sup>9,10,11</sup>

La indicación de otros fármacos, como la cladribina o el sorafenib, ha demostrado mejoría en la supervivencia en pacientes con leucemia aguda mieloblástica *de novo* al administrarse junto con el 7+3.<sup>9,11</sup> La leucemia aguda mieloblástica es, actualmente, la indicación más frecuente de trasplante alogénico en el mundo. El trasplante se recomienda, generalmente, cuando la incidencia estimada de recaída supera el 35-40%. En pacientes con riesgo desfavorable, el trasplante debe hacerse tan pronto se alcance remisión completa y es la única opción curativa en pacientes con enfermedad resistente.<sup>9,11,12,13</sup> En los pacientes con perfil genético favorable, el trasplante no es prioridad para la consolidación.<sup>9,14</sup>

### Conclusión

Conocer el perfil de la enfermedad en detalle es muy importante para el futuro del paciente,

no sólo la citogenética es útil, en el futuro es altamente probable que el perfil molecular de mutaciones permita un uso racional y personalización del tratamiento. El reto en los países con recursos económicos limitados implica seleccionar adecuadamente un plan diagnóstico y terapéutico útil y real que permita, dentro de lo posible, la mayor efectividad al menor costo posible.<sup>15</sup>

### Hipoplasia medular (anemia aplásica)

#### Tratamiento habitual en la última década

El tratamiento patrón de referencia administrado en el último decenio depende de la magnitud de la hipoplasia de la médula ósea y ésta se clasifica en moderada, grave y muy grave. En la formas grave y muy grave el tratamiento de primera línea es el trasplante alogénico de células hematopoyéticas (alo-TCH).<sup>16,17</sup> En los enfermos sin asequibilidad a alo-TCH o en sujetos con hipoplasia moderada el tratamiento incluye andrógenos, inmunosupresión sola o con eltrombopag.<sup>18,19,20</sup>

#### Tratamiento ideal en 2023

En 2023 el tratamiento idóneo en pacientes menores de 50 años con hipoplasia muy grave y grave fue el trasplante alogénico de células hematopoyéticas de donador relacionado<sup>16</sup> y en los pacientes mayores de 50 años, la inmunosupresión con ciclosporina, globulina anti-timocito o anti-linfocito en combinación con eltrombopag.<sup>20</sup>

#### Obstáculos para llevar a cabo el tratamiento ideal

Los obstáculos para la terapia ideal son su costo y accesibilidad. Aun cuando los precios de los fármacos prescritos en el trasplante alogénico de células hematopoyéticas son altos (globulina anti-timocito o anti-linfocito, alemtuzumab, flu-



**Cuadro 3.** Tratamiento ideal complementario en leucemia mieloblástica

| Tratamiento aprobado en México                           | Descripción                                                                                                              | Indicación                                                                                                                                                                                                                                                             |
|----------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Midostaurina (2017)                                      | Inhibidor de FLT3 multi-cinasa                                                                                           | Leucemia mieloide aguda con mutación en FLT3 en combinación con la inducción de referencia con citarabina y daunorubicina                                                                                                                                              |
| Venetoclax (2018)                                        | Inhibidor de BCL-2                                                                                                       | En combinación con azacitidina y decitabina o bajas dosis de citarabina con diagnóstico reciente de leucemia mieloblástica aguda en pacientes frágiles o con comorbilidades asociadas que los excluye de la quimioterapia intensiva para su inducción                  |
| <b>Tratamiento aprobado por la FDA en Estados Unidos</b> |                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| Gemtuzumab-ozogamicina (2017)                            | Anticuerpo monoclonal anti-CD33 Conjugado                                                                                | Con diagnóstico reciente de leucemia mieloblástica aguda CD33 positivo; recaída o resistencia a tratamiento de pacientes con CD33 positivo mayor de 2 años                                                                                                             |
| CPX-351 (2017)                                           | Preparación lisosomal de citarabina y daunorubicina                                                                      | Con diagnóstico reciente de leucemia mieloblástica aguda con terapia previa, leucemia mieloblástica aguda secundaria o con cambios de mielodisplasia                                                                                                                   |
| Glasdegib (2018)                                         | Inhibidor de la vía de Hedgehog                                                                                          | Con diagnóstico reciente de leucemia mieloblástica aguda en pacientes mayores de 75 años (frágiles) o con comorbilidades que no los hace aptos para recibir quimioterapia intensiva para su inducción                                                                  |
| Enasidenib (2017)                                        | Inhibidor de IDH2                                                                                                        | Leucemia mieloblástica aguda con recaída o resistencia al tratamiento y mutación de IDH2                                                                                                                                                                               |
| Ivosidenid (2018)                                        | Inhibidor de IDH1                                                                                                        | Leucemia mieloblástica aguda con recaída o resistencia al tratamiento y mutación de IDH1. Primera línea de tratamiento en leucemia mieloblástica aguda con mutación de IDH1, pacientes frágiles y que no son aptos para recibir quimioterapia intensiva                |
| Gilteritinib (2018)                                      | Inhibidor de FLT3                                                                                                        | Leucemia mieloblástica aguda con mutación de FLT3 o con recaídas y resistencia al tratamiento                                                                                                                                                                          |
| CC-486 (2020)                                            | Azacitidina oral, agente hipometilante con 30% de absorción (aprobada a dosis de 300 mg al día durante 14 días cada mes) | Continuación del tratamiento en pacientes con leucemia mieloblástica aguda que lograron su remisión o con remisión completa y sin recuperación de valores normales en la biometría hemática posterior a quimioterapia y quienes no completaron quimioterapia intensiva |
| Decitabina-cedazuridina (oral) (2020)                    | Agente hipometilante con 100% de absorción                                                                               | Alternativa de la vía parenteral en pacientes con síndrome mielodisplásico o leucemia mielomonocítica crónica                                                                                                                                                          |

darabina), la relación precio-beneficio se inclina a éste. Esto se debe a que, si el trasplante de células hematopoyéticas es exitoso, la duración de la inmunosupresión farmacológica postrasplante es menor y la supervivencia libre de enfermedad mayor. Mientras que con el tratamiento con globulina anti-timocito o anti-linfocito, ciclosporina y eltrombopag, además de su alto costo, la respuesta es lenta y, de ser exitoso, la duración del

tratamiento es prolongada. A lo anterior se añade el desabasto de ciclofosfamida usada en la mayor parte de los regímenes de acondicionamiento.

### **Recomendaciones válidas en México**

Algunas recomendaciones en México son:  
1) independientemente del tipo de hipoplasia, debe iniciarse de inmediato ciclosporina vía

oral; 2) en las formas grave y muy grave buscar donador para trasplante alogénico de células hematopoyéticas; 3) de no lograrse el trasplante alogénico de células hematopoyéticas, agregar a la ciclosporina, globulina anti-linfocito y eltrombopag y 4) administrar danazol o mestrolona como última alternativa terapéutica. En 1989 en México se produjo un lote de globulina anti-timocito equina y se administró a pacientes con hipoplasia grave y muy grave con resultados semejantes a los publicados en otras series.<sup>18</sup>

### Linfomas no Hodgkin

#### *Tratamiento habitual en la última década*

Los linfomas no Hodgkin se subdividen, a grandes rasgos, en linfomas no Hodgkin de células B (con más de 25 subtipos diferentes), de células T (más de 15 subtipos diferentes) y de células NK (al menos 3 variedades diferentes). En consecuencia, su tratamiento es muy complejo en cuanto a opciones debido a la heterogeneidad de la enfermedad y a la cantidad de combinaciones con cada grupo de riesgo.

Los linfomas no Hodgkin más frecuentes son los linfomas difusos de células grandes de inmunofenotipo B. Para el tratamiento de la mayor parte de ellos, la combinación de rituximab (un anticuerpo anti-CD20) con ciclofosfamida, adriamicina, vincristina y prednisona (R-CHOP) es el patrón de referencia.

La radioterapia puede administrarse sola o en combinación con quimioterapia en situaciones muy particulares o en linfomas no Hodgkin en etapas clínicas I o II que respondan bien a la radiación y la situación clínica lo justifique.<sup>21</sup>

El trasplante autólogo o alogénico de células progenitoras hematopoyéticas se indica en situaciones de enfermedad avanzada o con factores de riesgo alto de recaída que sean sensibles al reto con quimioterapia.

#### *Tratamiento ideal en 2023*

Depende del subtipo de linfoma no Hodgkin del que se trate. Deben hacerse todos los esfuerzos posibles para ofrecer el mejor tratamiento porque muchos linfomas son curables. Para la mayor parte de ellos la combinación R-CHOP es aún una buena opción. Otras opciones son: rituximab con bendamustina, varias combinaciones con uno o varios de los siguientes agentes de quimioterapia: carboplatino, cisplatino, ifosfamida, etopósido, mitoxantrona, gemcitabina, palatrexato, metotrexato, fludarabina, oxaliplatino, L-asparaginasa o dexametasona. Para situaciones especiales o subtipos menos comunes de linfomas no Hodgkin deben considerarse: bortezomib, ibrutinib, idelasib, ofatumumab, obinutuzumab y venetoclax. La inmunoterapia con manipulación de células T efectoras está en etapas muy avanzadas de investigación y disponible, pero aún en cantidad muy limitada de centros especializados.<sup>21,22,23</sup>

#### *Obstáculos para llevar a cabo el tratamiento ideal*

Hay pocos centros de tercer nivel que cuenten con la inmunohistoquímica, estudios moleculares o hematopatólogos con experiencia en el procesamiento e interpretación del material de biopsias, así como en el diagnóstico y subclasificación correcta de los linfomas.

Otro problema son los elevados costos de los medicamentos y, en ocasiones, su disponibilidad.

Finalmente, aún no existe en México la tecnología para el desarrollo, perfeccionamiento y aplicación de la inmunoterapia con manipulación de células T efectoras y todas sus variantes.

#### *Recomendaciones válidas en México*

Se recomienda que los pacientes sean vistos y tratados en centros especializados que cuenten



con las herramientas de diagnóstico inmunohistoquímico y molecular. El diagnóstico y subclasificación debe hacerse por hematopatólogos y hematólogos con experiencia en linfomas. Para la mayor parte de los linfomas no Hodgkin la combinación con R-CHOP en bolos convencionales o infusión continua como el R-E (etopósido) POCH por 6-8 ciclos podría ser adecuada. Los pacientes en alto riesgo de recaída deben considerarse para trasplante de células progenitoras hematopoyéticas. Los pacientes con linfomas foliculares, segundos en frecuencia, deben considerarse para recibir rituximab con CHOP, R-bendamustina, R-CHOP sin doxorubicina (R-CVP), seguido de rituximab de mantenimiento durante, al menos, 2 años. En algunos casos debe considerarse ibrutinib o lenalidomida con un anticuerpo anti-CD20, como rituximab u obinutuzumab.

El tratamiento del resto de los subtipos de linfoma dependerá de cada subtipo histológico. Idealmente las evaluaciones de la extensión de la enfermedad inicial (estadía) y respuesta al tratamiento deben hacerse por medio de una tomografía por emisión de positrones porque esto podría optimizar el tipo y cantidad de ciclos de quimio-inmunoterapia. Sin embargo, en ausencia de este método, una tomografía axial computada (TAC) de buena calidad podría ser suficiente. En caso de recaída o resistente podría seguirse administrando rituximab o cambiar a obinutuzumab, ambos combinados con diferentes fármacos de quimioterapia de las que se administraron en la inducción. En este escenario el trasplante de células progenitoras hematopoyéticas siempre debe considerarse.<sup>24,25</sup>

### Linfomas de Hodgkin

#### Tratamiento habitual en la última década

A diferencia de otras neoplasias hematológicas, el linfoma de Hodgkin, en nuestro medio, puede tratarse con los fármacos prescritos en otros

centros internacionales con algunas excepciones que se comentarán en el escrito.

#### Tratamiento ideal en 2023

Debido a que la mayoría de los pacientes con esta neoplasia serán curados, la toxicidad relacionada con el tratamiento se ha convertido una causa competitiva de mortalidad tardía, por lo que la selección del tratamiento debe tomar en cuenta no solo la posibilidad de mantener una alta probabilidad de curación, sino también minimizar las complicaciones a largo plazo. A este respecto, en un intento de reducir estas complicaciones, ha habido un cambio gradual en los esquemas de tratamiento, incluida la reducción considerable de los volúmenes y dosis de radiación, la administración de quimioterapia combinada en combinación con radioterapia (lo que permite reducir la cantidad de ciclos de fármacos menos tóxicos) y la quimioterapia combinada como única modalidad en los pacientes con alto riesgo de efectos tardíos por la radioterapia (por ejemplo, mujeres jóvenes con riesgo de cáncer de mama).

El tratamiento de pacientes con linfoma de Hodgkin está determinado por la etapa clínica de la enfermedad de acuerdo con la clasificación de Lugano.<sup>26,27,28</sup>

#### Tratamiento de etapas tempranas (etapas I-II)

*Etapa I:* afectación de una sola región ganglionar o un solo órgano o sitio extralinfático.

*Etapa II:* afectación de dos o más regiones ganglionares en el mismo lado del diafragma (II) o con daño limitado a un órgano o sitio extralinfático contiguo (Ile).

#### Tratamiento de etapas I-II de riesgo favorable

*Criterios de riesgo favorable de la EORTC (European Organization for the Research and*

*Treatment of Cancer*): pacientes menores de 50 años, sin masa mediastinal masiva, con velocidad de sedimentación globular (VSG) menor de 50 mm/hora y sin síntomas B (o con VSG menor de 30 mm/hora en los pacientes con síntomas B).

*Criterios de la GHSG (German Hodgkin Study Group)*: pacientes con no más de dos sitios de enfermedad, sin extensión extranodal, sin masa mediastinal que mida un tercio o más del diámetro torácico y VSG menor de 50 mm/hora de (menos de 30 mm/hora si muestran síntomas B).

Los esquemas recomendados son:

ABVD (doxorubicina, bleomicina, vinblastina, dacarbazina) por tres ciclos (preferentemente) o cuatro, seguido de radioterapia en el sitio afectado con 30 Gy. Este esquema tiene el menor porcentaje de recaídas.

ABVD por dos ciclos seguido por radioterapia de sitios afectados con 20 Gy. Este esquema tiene la menor toxicidad y puede ser suficiente para pacientes de riesgo favorable definido por la GHSG.

ABVD por 4-6 ciclos sin radioterapia. Opción para pacientes con riesgo de complicaciones tardías por la radioterapia.

#### *Tratamiento de etapas I-II de riesgo desfavorable*

*Criterio de riesgo desfavorable*: pacientes que no cumplen los criterios de riesgo favorable (*vide supra*).

El esquema ABVD sigue siendo la quimioterapia patrón de referencia para estos pacientes. Cuatro ciclos de ABVD más radioterapia es el tratamiento recomendado para la mayoría de los casos. La radioterapia recomendada es radiación a sitios afectados, sin incluir órganos no infiltrados pero desplazados por el proceso tumoral.

La quimioterapia combinada como única modalidad puede ser una opción válida para pacientes en etapas I-II de riesgo desfavorable no voluminosa.

#### *Tratamiento de enfermedad avanzada (etapas II-IV)*

*Etapas III*: afectación de áreas ganglionares o estructuras linfoides en ambos lados del diafragma.

*Etapas IV*: enfermedad diseminada a uno o más órganos o tejidos extranodales, con o sin enfermedad ganglionar.<sup>29</sup>

#### *Tratamiento*

El esquema ABVD continúa siendo el tratamiento de elección para estas etapas, esquema accesible en nuestro país.

Comparado con ABVD, el esquema de brentuximab vedotin más doxorubicina, vinblastina y dacarbazina (BV+AVD) confiere mayor supervivencia libre de progresión, pero sin diferencias en la supervivencia global, a expensas de un costo muy superior.

El esquema BEACOPP intensificado (bleomicina, etopósido, ciclofosfamida, vincristina, procarbazona y prednisona) y sus variantes han mostrado, en estudios aleatorizados, una mejor supervivencia libre de progresión sobre el esquema ABVD, pero sin mejoría en la supervivencia global, a expensas de mayor toxicidad (mielosupresión, neoplasias secundarias, esterilidad y, en algunos casos, muerte por sepsis). Esta toxicidad es particularmente acentuada en pacientes adultos mayores, lo que hace que este esquema no sea adecuado en esta población. Debido a que el mayor beneficio de este esquema se ha observado en pacientes con el mayor riesgo de recaída (pacientes en el grupo de alto riesgo de acuerdo con el índice pronóstico internacional, IPS por sus siglas en inglés), es una alternativa adecuada para este subgrupo de pacientes.<sup>29-32</sup>



El esquema Stanford V (doxorrubicina, vinblastina, mecloretamina, vincristina, bleomicina etopósido y prednisona) incluye radioterapia para todos los pacientes y puede preferirse en algunas circunstancias debido a su corta duración (12 *versus* 24-32 semanas) y menor toxicidad pulmonar; sin embargo, en estudios aleatorizados no ha demostrado ser superior al esquema ABVD.

#### **Obstáculos para llevar a cabo el tratamiento ideal**

La selección del esquema para un paciente en particular debe tomar en cuenta la tasa de respuesta, el riesgo de recaída, su toxicidad y la preferencia del paciente.

El papel de la radioterapia de consolidación en pacientes con enfermedad avanzada es controvertido. La decisión de administrarla dependerá del volumen tumoral inicial, el tipo de quimioterapia que se dio y la respuesta a esta quimioterapia. Los pacientes con áreas de alto volumen tumoral y con una respuesta incompleta a la quimioterapia pueden beneficiarse de este esquema.

#### **Tratamiento de recaída**

En general, los pacientes con recaída de su enfermedad reciben esquemas de quimioterapia diferentes al prescrito en su tratamiento inicial (esquemas de rescate), combinada con radioterapia o dosis altas de quimioterapia con rescate con un autotrasplante de células progenitoras hematopoyéticas. La radioterapia está indicada en pacientes con enfermedad residual después de la quimioterapia de rescate.

Las dosis altas de quimioterapia con autotrasplante de células progenitoras hematopoyéticas es el tratamiento de elección en las siguientes situaciones clínicas:

Recaída temprana (menos de 12 meses) después de un esquema de primera línea.

Segunda recaída después de quimioterapia convencional de rescate para la primera recaída.

Recaída sistémica, generalizada aun cuando ocurra después de 12 meses.

En pacientes con alto riesgo de recaída se ha planteado administrar mantenimiento con brentuximab vedotin después de un autotrasplante de células progenitoras hematopoyéticas, aunque los estudios aleatorizados solo han mostrado mayor supervivencia libre de enfermedad sin efecto en la supervivencia global, por lo que, en nuestro medio, debido a su alto costo, probablemente no esté indicado.

En pacientes con una recaída localizada tardía (12 meses) pueden obtenerse remisiones de larga duración con quimioterapia seguida por radiación en el sitio afectado. La utilidad de dosis altas de quimioterapia con autotrasplante de células progenitoras hematopoyéticas en este contexto clínico es dudosa y probablemente solo confiera una toxicidad innecesaria.

#### **Tratamiento de enfermedad resistente**

*Definición:* pacientes en los que no se obtiene una remisión completa o evolucionan durante un esquema de quimioterapia de primera línea.

La frecuencia de la enfermedad resistente varía y depende de la etapa de la enfermedad al diagnóstico y del tratamiento prescrito. Con esquemas de quimioterapia de rescate pueden obtenerse respuestas completas de larga duración en aproximadamente la mitad de los casos; estos esquemas deben incluir fármacos que no se hayan administrado en el esquema inicial y deben ser seguidos de quimioterapia a dosis altas con rescate de un autotrasplante de células progenitoras hematopoyéticas.

Hasta la fecha no existen estudios aleatorizados que permitan identificar el mejor esquema de rescate que otorgue mayor supervivencia o superior tasa de respuesta. Los esquemas más prescritos son el ICE (ifosfamida, carboplatino, etopósido) y el GVD (gemcitabina, vinorelbina y doxorubicina regulada).<sup>33,34</sup>

### Recomendaciones válidas en México

Los pacientes con segunda o tercera recaída y los que recaen después de un autotrasplante de células progenitoras hematopoyéticas pueden ser tratados con brentuximab vedotin, trasplante alogénico de células progenitoras hematopoyéticas, inhibidores de puntos de control inmunitario o protocolos experimentales.

Los inhibidores de puntos de control inmunitario han mostrado resultados iniciales positivos en pacientes con linfoma de Hodgkin en recaída o resistente. El nivolumab y el pembrolizumab están aprobados en Europa y en Estados Unidos para pacientes con enfermedad resistente o en recaída después de un autotrasplante de células progenitoras hematopoyéticas o en recaída después de brentuximab vedotin en pacientes no elegibles a un autotrasplante. En nuestro medio su alto costo hace poco factible su administración.<sup>35-39</sup>

## CONCLUSIONES

Gran parte de las nuevas opciones terapéuticas son de alto costo; sin embargo, los esquemas tradicionales y el trasplante continúan siendo opciones efectivas en muchos pacientes.

## REFERENCIAS

1. Murrieta-Álvarez I, Steensma DP, Olivares-Gazca JC, Olivares-Gazca M, et al. Treatment of persons with multiple myeloma in underprivileged circumstances: Real-world data from a single institution. *Acta Haematol* 2020; 11: 1-7. doi: 10.1159/000505606.
2. López-Otero A, Ruiz-Delgado G, Rujiz-Argüelles A. A simplified method for stem cell autografting in multiple myeloma: a single institution experience. *Bone Marrow Transplant* 2009; 44: 715-9. doi: 10.1038/bmt.2009.71
3. Ruiz-Argüelles GJ, Gómez-Almaguer D. Lessons learned treating patients with multiple myeloma in resource-constrained settings. *Curr Hematol Malig Rep* 2021. doi: 10.1007/s11899-021-00616-6
4. Bojalil-Alvarez L, Gertz MA, García-Villaseñor E, Fernández-Gutiérrez JA, et al. Long term survival in multiple myeloma: a single institution experience in underprivileged circumstances. *Leuk Lymphoma* 2021; 1-6. doi: 10.1080/10428194.2021.2012665
5. Ruiz-Delgado GJ, Macías-Gallardo J, Lutz-Presno JA, Montes-Montiel M, Ruiz-Argüelles GJ. Outcome of adults with acute lymphoblastic leukemia treated with a pediatric-inspired therapy: a single institution experience. *Leuk Lymphoma* 2011; 52 (2): 314-6. doi: 10.3109/10428194.2010.529202
6. Rafei H, Kantarjian H, Jabbour E. Recent advances in the treatment of acute lymphoblastic leukemia. *Leuk Lymphoma* 2019; 60 (11): 2606-2621. doi: 10.1080/10428194.2019.1605071
7. Ruiz Argüelles GJ. Advances in the diagnosis and treatment of acute and chronic leukemia in Mexico. *Salud Pub Mex* 2016; 58 (2).
8. Jaime Pérez JC, Gómez Almaguer D. Hematología. Leucemia mieloblástica aguda. En *La sangre y sus enfermedades*. 4a ed. México: McGraw-Hill Interamericana. 2015.
9. Estey EH. Acute myeloid leukemia: Update on risk-stratification and management. *Am J Hematol* 2021; 95: 1368-1398. doi: 10.1002/ajh.26822
10. Gómez-Almaguer D, Marcos-Ramírez ER, Montañón-Figueroa EH, Ruiz-Argüelles GJ, et al. Acute leukemia characteristics are different Around the world: the Mexican perspective. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2017; 17 (1): 46-51. doi: 10.1016/j.clml.2016.09.003
11. Bullinger L, Döhner K, Döhner H. Genomics of acute myeloid leukemia diagnosis and pathways. *J Clin Oncol* 2017; 35 (9): 934-946. doi: 10.1200/JCO.2016.71.2208
12. Nair R, Salinas-Illarena A, Baldauf HM. New strategies to treat AML: novel insights into AML survival pathways and combination therapies. *Leukemia* 2021; 35: 299-311. doi: 10.1038/s41375-020-01069-1.
13. Demichelis-Gómez R, Zapata-Canto N, Leyto-Cruz F. Acute myeloid leukemia in Mexico: The specific challenges of a developing country. Results from a Multicenter National Registry. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2020; 20: 295-303. doi: 10.1016/j.clml.2019.12.015
14. Ruiz-Argüelles G, J. Factors Involved in the selection of treatment in patients with hematological malignancies. *Acta Haematol* 2019; 141: 54-54. DOI: 10.1159/000493569
15. Ruiz-Delgado GJ, Macías-Gallardo J, Lutz-Presno J, Garcés-Eisele J, et al. Core binding factor acute myeloid leukemia (CBF-AML) in México: a single institution experience. *Rev Invest Clin* 2011; 63: 25-30.





16. Passweg JR, Aljurf M. Treatment and hematopoietic SCT in aplastic anemia. *Bone Marrow Transplant* 2013; 48: 161. doi: 10.1038/bmt.2012.229
17. Gómez-Almaguer D, Vela-Ojeda J, Jaime-Pérez JC, Gutiérrez-Aguirre CH, et al. Allografting in patients with severe, refractory aplastic anemia using peripheral blood stem cells and a fludarabine-based conditioning regimen: The Mexican experience. *Am J Hematol* 2006; 81: 157-161. doi: 10.1002/ajh.20467
18. Delgado-Lamas JL, Lopez-Karpovitch X, Marín-López A, Romero-García F, et al. Low-dose of high-potency antithymocyte globulin (ATG) in severe aplastic anemia; Experience with the Mexican ATG. *Acta Haematol* 1989; 81: 70-74. doi: 10.1159/000205529
19. Gutiérrez-Serdán R, López-Karpovitch X. Acquired aplastic anemia: a demographic, clinical and therapeutic survey of a single institution in México City. *Rev Hematol Mex* 2016; 17: 81-89.
20. Townsley DM, Scheinberg P, Winkler T, Desmond R, et al. Eltrombopag added to standard immunosuppression for aplastic anemia. *N Engl J Med* 2017; 376: 1540-1550. DOI: 10.1056/NEJMoa1613878
21. Gómez-Almaguer D, Jaime-Pérez JC, Ruiz-Arguelles GJ. Antibodies in the treatment of aplastic anemia. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)* 2012; 60: 99-106. doi: 10.1007/s00005-012-0164-3
22. Hernández-Rivera G, Aguayo-González A, Cano-Castellanos R, Loarca-Piña LM. Actualidades terapéuticas en el tratamiento de linfomas no Hodgkin. *Gac Med Mex* 2008; 144 (3): 275-77.
23. Candelaria M, Cervera Ceballos E, Meneses-García A, Avilés-Salas A, et al. Guías Nacionales de Diagnóstico y Tratamiento de Linfoma no Hodgkin. *Rev Invest Clin* 2013; 65(2): s5-s26.
24. Tilly H, Gomes da Silva M, Vitolo U, Jack A, et al. Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2015; 26 (suppl 5): v116-v125. doi: 10.1093/annonc/mdv304
25. Castellanos-Sinco HB, Ramos-Peñafiel ChO, Martínez-Murillo C, Montaña Figueroa E, Collazo Jaloma J. Quimioterapia en linfoma no Hodgkin: 17 años de experiencia en el Hospital General de México. *Rev Med Hosp Gen Mex* 2010; 73 (4): 213.
26. Córdova-Ramírez AC, Sánchez-Valledor LF, Colón-Otero G, Rivera-Alvarez M, et al. Mantle cell lymphoma may have a different clinical course in Mexican Mestizos: Real-world data from a single center. *Rev Invest Clin* 2020; 19: 73 (5). doi: 10.24875/RIC.20000381
27. Engert A, Plütschow A, Eich HT, Eich HT, et al. Reduced treatment intensity in patients with early stage Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 2010; 3. DOI: 10.1056/NEJMoa1000067
28. Specht L, Yahalom J, Illidge T, Kiil Berthelsen A, et al. Modern radiation therapy for Hodgkin lymphoma: field and dose guidelines from the international lymphoma radiation oncology group (ILROG). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2014; 89: 854-62. doi: 10.1016/j.ijrobp.2013.05.005
29. Sasse S, Bröckelmann PJ, Goergen H, Plütschow A, et al. Long-term follow-up of contemporary treatment in early-stage Hodgkin lymphoma: updated analyses of the German Hodgkin Study Group HD7, HD8, HD10, and HD11 Trials. *J Clin Oncol* 2017; 35:1999. <https://doi.org/10.1200/JCO.2016.70.9410>
30. Fermé C, Thomas J, Brice P, et al. ABVD or BEACOPPbase-line along with involved-field radiotherapy in early-stage Hodgkin lymphoma with risk factors: Results of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC)-Groupe d'Étude des Lymphomes de l'Adulte (GELA) H9-U intergroup randomised trial. *Eur J Cancer* 2017; 81: 45. doi: 10.1016/j.ejca.2017.05.005
31. Merli F, Luminari S, Gobbi PG, Cascavilla N, et al. Long-term results of the HD2000 trial comparing ABVD versus BEACOPP versus COPP-EBV-CAD in untreated patients with advanced Hodgkin lymphoma: A study by Fondazione Italiana Linfomi. *J Clin Oncol* 2016; 34: 1175. doi: 10.1200/JCO.2015.62.4817
32. Gordon LI, Hong F, Fisher RI, Bartlett NL, et al. Randomized phase III trial of ABVD versus Stanford V with or without radiation therapy in locally extensive and advanced-stage Hodgkin lymphoma: an intergroup study coordinated by the Eastern Cooperative Oncology Group (E2496). *J Clin Oncol* 2013; 31: 684. doi: 10.1200/JCO.2012.43.4803
33. Moskowitz CH, Bertino JR, Glassman JR, Hedrick EE, et al. Ifosfamide, carboplatin, and etoposide: a highly effective cytoreduction and peripheral-blood progenitor-cell mobilization regimen for transplant-eligible patients with non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 1999; 17:3776-85. doi: 10.1200/JCO.1999.17.12.3776
34. Bartlett NL, Niedzwiecki D, Johnson JL, Friedberg JW, et al. Gemcitabine, vinorelbine, and pegylated liposomal doxorubicin (GVD), a salvage regimen in relapsed Hodgkin's lymphoma: CALGB 59804. *Ann Oncol* 2007; 18: 1071-9. doi: 10.1093/annonc/mdm090
35. Gerrie AS, Power MM, Shepherd JD, Savage KJ, et al. Chemoresistance can be overcome with high dose chemotherapy and autologous stem-cell transplantation for relapsed and refractory Hodgkin lymphoma. *Ann Oncol* 2014; 25: 2218. 23. doi: 10.1093/annonc/mdu387
36. Rancea M, Monsef I, von Tresckow B, Engert A, Skoetz N. High-dose chemotherapy followed by autologous stem cell transplantation for patients with relapsed/refractory Hodgkin lymphoma. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; CD009411. doi: 10.1002/14651858.CD009411.pub2
37. Moskowitz CH, Nademanee A, Masszi T, Agura E, et al. Brentuximab vedotin as consolidation therapy after autologous stem-cell transplantation in patients with Hodgkin's lymphoma at risk of relapse or progression (AETHERA): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2015; 385:1853. doi: 10.1016/S0140-6736(15)60165-9

38. Younes A, Santoro A, Shipp M, Luigi Zinzani P, et al. Nivolumab for classical Hodgkin's lymphoma after failure of both autologous stem-cell transplantation and brentuximab vedotin: a multicentre, multicohort, single-arm phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2016; 17: 1283. doi: 10.1016/S1470-2045(16)30167-X
39. Chen R, Zinzani PL, Fanale MA, Armand P, et al. Phase II study of the efficacy and safety of pembrolizumab for relapsed/refractory classic hodgkin lymphoma. *J Clin Oncol* 2017; 35: 2125. doi: 10.1200/JCO.2016.72.1316
40. Sánchez-Valledor LF, Habermann TM, Murrieta-Alvarez I, Córdova-Ramírez AC, et al. Long-term results of the treatment of Hodgkin's lymphoma in a resource-constrained setting: Real-world data from a single center. *World J Clin Oncol* 2021; 12: 800-807. doi: 10.5306/wjco.v12.i9.800

#### AVISO PARA LOS AUTORES

*Medicina Interna de México* tiene una nueva plataforma de gestión para envío de artículos. En: [www.revisionporpares.com/index.php/MIM/login](http://www.revisionporpares.com/index.php/MIM/login) podrá inscribirse en nuestra base de datos administrada por el sistema *Open Journal Systems* (OJS) que ofrece las siguientes ventajas para los autores:

- Subir sus artículos directamente al sistema.
- Conocer, en cualquier momento, el estado de los artículos enviados, es decir, si ya fueron asignados a un revisor, aceptados con o sin cambios, o rechazados.
- Participar en el proceso editorial corrigiendo y modificando sus artículos hasta su aceptación final.