
MESA REDONDA. NOVEDADES EN PEDIATRÍA

¿QUÉ HAY DE NUEVO EN HEMATOLOGÍA PEDIÁTRICA?

R. López Almaraz

Servicio de Pediatría. Unidad de Oncohematología Pediátrica. Hospital Universitario de Canarias, Tenerife.

INTRODUCCIÓN

La aparición de la Hematología y Oncología pediátricas como subespecialidad/es (Onco-Hematología Pediátrica en Estados Unidos, diversos países europeos, y el próximo año en España) nace como respuesta a una demanda de la profesión médica y de la sociedad en general para cubrir una necesidad evidente, como es la de proporcionar asistencia médica a un grupo de pacientes cuyas edades van desde la etapa neonatal hasta la adolescencia (organismo en constante crecimiento), y sus patologías de base (tipos, y comportamiento biológico y terapéutico), en general, poco tienen que ver con las que atienden habitualmente los Oncólogos o los Hematólogos de adultos¹. En las últimas décadas, los avances terapéuticos en relación con las enfermedades hematológicas pediátricas y el cáncer infantil, más en concreto con las leucemias y linfomas, han sido enormes. Estos avances, que continuamente se están produciendo, han hecho posible un incremento progresivo del porcentaje de curaciones, y/o de significativa mejoría de la calidad de vida de este tipo de pacientes^{2,3}.

Se presentan las últimas novedades en dos campos de la Hematología Pediátrica:

- **No oncológica:** centrándola en las novedades en el diagnóstico genético y tratamiento de la Anemia de Fanconi, la inmunomodulación en citopenias inmunes refractarias y Hemofilia A, y los avances en la quelación para diversas anemias congénitas que precisan un régimen transfusional crónico.
- **Oncológica:** poniendo un mayor énfasis en las novedades terapéuticas y perspectivas de futuro

más significativas en función de factores pronósticos clínico-biológicos y otros (farmacogenética, farmacodinamia, etc) que pueden influir en la eficacia del tratamiento de la Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA) en niños y adolescentes, y unos apuntes de avances en el manejo de los linfomas infantiles.

AVANCES EN HEMATOLOGÍA PEDIÁTRICA NO ONCOLÓGICA

El campo de la Hematología pediátrica no oncológica aborda el estudio, diagnóstico y el mejor tratamiento de los distintos tipos de anemias (carenciales, megaloblásticas, hemolíticas, etc), los síndromes de fracaso medular (congénitos o adquiridos), las alteraciones de la granulopoyesis y de la función granulocitaria, los trastornos de la hemostasia primaria (púrpuras vasculares y plaquetares), las anomalías de la coagulación (congénitas o adquiridas) y la trombosis infantil.

Muchas veces, ante la falta de inmunólogos clínicos en nuestros hospitales, también atendemos a los pacientes afectos de Inmunodeficiencias congénitas. Además, la Hematología de la etapa neonatal, tiene unas peculiaridades particulares (relación estrecha con la circulación materna, hematopoyesis única, equilibrio hemostático precario y una volemia total escasa), que la distinguen de otras épocas de la pediatría.

En este apartado vamos a revisar qué hay de nuevo en algunas de estas enfermedades o grupos de enfermedades hematológicas no oncológicas pediátricas:

Síndromes de fracaso medular

Constituyen un grupo heterogéneo de enfermedades que se caracterizan por el fracaso de la función hematopoyética, dando lugar a una inadecuada producción de una o de todas las células sanguíneas. Pueden ser constitucionales (congénitas) o adquiridas. La diferencia entre ambas es muy importante porque condiciona las diferentes estrategias diagnóstico-terapéuticas a seguir^{4,5}.

- **Aplasia medular constitucional o congénita:** Es un fallo crónico de la médula ósea asociado a otros hallazgos como anomalías congénitas, incidencia familiar (habitualmente AR), o trombocitopenia no inmune desde el nacimiento. Hay varias enfermedades que se encuadran bajo ese epígrafe, y el fracaso medular puede afectar a las tres series como en la Anemia de Fanconi, o la Disqueratosis congénita, o bien a una sola línea celular como la Anemia de Blackfan-Diamond, la Neutropenia congénita (Sd. de Kostmann) o la Trombocitopenia amegacariocítica con ausencia de radio (TAR). También puede ocurrir que el paciente inicie la sintomatología con una citopenia aislada y posteriormente evolucionar a una pancitopenia como ocurre en la Trombocitopenia amegacariocítica o en el Síndrome de Schwachmann-Diamond, que están genéticamente caracterizados^{4,7}. De todas las referidas la más conocida y de la que daremos unas pinceladas de sus últimos avances más significativos es la **Anemia de Fanconi**.

La Anemia de Fanconi es una enfermedad autosómica recesiva (AR) que se caracteriza por la aparición de una pancitopenia como consecuencia de un fallo medular progresivo, malformaciones congénitas asociadas, fragilidad cromosómica y predisposición al cáncer. Hasta la fecha se han identificado 11 grupos de complementación (A, B, C, D1, D2, E, F, G, I, J y L) y 8 genes diferentes responsables de la enfermedad (FANCA, FANCC, FANCD1/BRCA2, FANCD2, FANCE, FANCF y FANCL), lo que explica la heterogenicidad de manifestaciones clínicas. En España hay una prevalencia en etnia gitana, siendo el 79% del grupo FANCA^{6,8}. El trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH) ofrece la única posibi-

lidad de corregir el defecto de la hematopoyesis, por lo que tras el diagnóstico debe iniciarse la búsqueda de donante familiar sin enfermedad (SLE 66-74%) o alternativos (no emparentado o familiares no idénticos) (SLE 30-40%). Pueden emplearse progenitores de médula ósea, sangre periférica o de cordón umbilical^{6,9-10}. Se deben utilizar acondicionamientos de intensidad reducida por la dificultad de estos pacientes en reparar las lesiones de ADN¹¹. El futuro en cuanto a la curación de la enfermedad está en la terapia génica; y aunque este tipo de terapia está en vías de desarrollo, sería recomendable recoger y criopreservar progenitores hematopoyéticos del paciente con esta finalidad^{5,12}.

- **Aplasia medular adquirida:** La aplasia medular se caracteriza por la falta de producción de las células de la hematopoyesis (hematíes, leucocitos y plaquetas) en la médula ósea, teniendo como manifestación la aparición de una pancitopenia (anemia, leucopenia y trombocitopenia). Es una enfermedad poco frecuente (2 casos x 10⁶ habitantes en Europa y Estados Unidos; pero 3 veces más frecuente en Japón y 4-5 veces en países asiáticos). La causa suele ser generalmente difícil de definir, siendo en la mayoría de las ocasiones «idiopática»; aunque en algunos casos se puede establecer relación con sustancias potencialmente tóxicas o mielosupresoras y con viriasis (Hepatitis no A, no B, no C, Parvovirus B19, etc). Existen varios mecanismos fisiopatológicos involucrados: defecto intrínseco de la proliferación de las células precursoras hematopoyéticas, reacción inmune contra las mismas, y/o defecto del estroma de la médula ósea. El tratamiento de elección es el TPH siempre que haya un hermano HLA-compatibles, con una supervivencia libre de enfermedad (SLE) a los 5 años del 90%. Si no existe esa posibilidad, la segunda es la inmunosupresión (gammaglobulina antilinfocito/antitimocito y ciclosporina o tacrolimus). Como posibilidades terapéuticas futuras podemos mencionar, además de una mejora en la profilaxis y tratamiento de la enfermedad injerto contar huésped (EICH), la posibilidad de utilización del factor *stem cell* y la trombopoyetina, nuevas combinaciones de factores de crecimiento leucocitario y el desarrollo

de anticuerpos monoclonales específicos frente a linfocitos T^{6,13,14}.

Citopenias autoinmunes

Son enfermedades que se caracterizan por la disminución del número de plaquetas (PTI), hemáties (AHAI), o neutrófilos (NA) circulantes en niños que carecen de antecedentes u otra patología que explique dicha citopenia, como consecuencia de una respuesta inmune aberrante iniciada por el huésped y dirigida contra antígenos plaquetarios, eritrocitarios o de los neutrófilos normales del propio huésped¹⁵⁻¹⁸.

Tras las anemias carenciales e inflamatorias la Púrpura trombocitopénica inmune (PTI) es la alteración hematológica más frecuente en la edad pediátrica (incidencia anual de 1/10.000 niños; pico máximo 2-4 años). La mayoría cursan con carácter agudo (evolución < 6 meses); pero un 10-20% presentan un curso crónico^{15,16}.

Las Anemias hemolíticas autoinmunes (AHAI), que pueden ser idiopáticas o secundarias, se clasifican según la reactividad térmica del anticuerpo (Ac): 70% por Acs calientes (IgG), y por Acs fríos (IgM)¹⁷.

La Neutropenia autoinmune (NA) es un desorden benigno y es condición imprescindible la presencia de Ac antineutrófilos específicos¹⁸.

El tratamiento de elección en todos estos cuadros suele ser los corticoides y/o la inmunoglobulina intravenosa (IGIV), junto a las medidas de soporte. Como tratamientos de segunda línea (pacientes no respondedores o refractarios) y en los que está contraindicada la esplenectomía (primera elección en PTI y AHAI crónicas refractarias; pero demorarla hasta después de los 5-6 años) se encuentran diversas drogas citotóxicas o inmunosupresores como la azatioprina, danazol, ciclofosfamida, vincristina, etc. El tiempo hasta la respuesta en PTI es variable (2-6 meses); así como el porcentaje de respuesta (12-30%), y en AHAI tienen menos efectividad y no hay estudios suficientes^{15-17,19}. Por lo tanto en estos casos resistentes a corticoides y/o IGIV, o corticodependientes se han abierto nuevas esperanzas o alternativas con un nuevo inmunosupresor de origen monoclonal anti-CD20 denominado rituximab (375 mg/m² semanal por 3 o 4 dosis). En PTI se han observado respuestas del 30-79% a

las 3-4 semanas, con remisión completa de hasta un 37%^{16,19,20}. En AHAI se ha utilizado en muy pocos pacientes pediátricos; pero con respuestas muy altas (87-100%)²¹. Tiene un perfil de seguridad aceptable con una alta incidencia de enfermedad del suero sobre todo en la primera infusión (premedicar con paracetamol y dexclorfeniramina) e induce hipogammaglobulinemia duradera (necesidad de IGIV tras el tercer ciclo)^{20,21}.

Hemoglobinopatías hereditarias

Es conocido desde hace menos de una década que el citostático oral hidroxiurea, a dosis suficientes (inicial: 20 mg/kg/día, e incrementos de 5 mg/kg/día cada 3 meses hasta conseguir una Hb F > 20%, con dosis máxima 30 mg/kg/día o evidencia de toxicidad) en la mayoría de pacientes con la forma homocigota de Drepanocitosis o Anemia de células falciformes (Hb SS), muestran aumentos significativos de la Hb F con reducción importante de crisis de dolor vaso-oclusivo, episodios de síndrome torácico agudo, transfusiones y probablemente mortalidad; pero no así la incidencia de accidentes cerebrovasculares (ACV). Este fármaco, sumado al resto de tratamientos convencionales incluidas las transfusiones de hemáties, no cura; pero mejora la calidad de vida de estos pacientes, e incluso se ha asociado con mejores resultados en el TPH²²⁻²⁵. La Talasemia intermedia es un modelo ideal para tratar el aumento de la Hb F con hidroxiurea; porque cualquier incremento, por leve que sea, modifica favorablemente la sintomatología clínica. Se han obtenido resultados prometedores con dicho fármaco; pero sus beneficios a largo plazo en estos pacientes todavía deben ser evaluados^{26,27}.

Las transfusiones sanguíneas, frecuentes en el tratamiento de la anemia crónica, inevitablemente dan lugar a una sobrecarga de hierro ya que los humanos no poseen un mecanismo fisiológico para eliminar el exceso de hierro (cada unidad de sangre transfundida contiene 200-250 mg de hierro). El hígado es el principal lugar de almacenamiento del exceso de hierro y se utiliza como un marcador de la carga total de hierro corporal; no obstante, el hierro también se deposita en otros tejidos parenquimatosos, entre los que se encuentran el corazón y el sistema endocrino. Sin un tratamiento adecuado, los

efectos acumulativos de la sobrecarga de hierro dan lugar a un grave daño orgánico y, finalmente, a la muerte²⁸⁻³⁰. La deferoxamina (Desferin®), un agente quelante del hierro, ha sido utilizada eficazmente durante más de 40 años y ha demostrado los importantes beneficios que ofrece el tratamiento de quelación en cuanto a morbilidad y mortalidad. No obstante, su exigente régimen terapéutico de infusiones subcutáneas frecuentes y lentas (25-60 mg/kg/día durante 8-12 horas al día, máximo 2 grs./día, de 5 a 7 veces por semana) supone que el cumplimiento puede ser malo, lo que compromete su eficacia³¹. El alto coste del tratamiento (medicamento, bomba de infusión y material desechable) hace que no esté disponible, a través de los sistemas de salud pública, en muchos países en vías de desarrollo; lo que ha conducido a la investigación de otros quelantes del hierro que sean activos por vía oral²⁹.

Una alternativa a la deferoxamina es el quelante oral deferiprona (L1, Ferriprox®). Estudios comparativos señalan una menor eficacia que con la deferoxamina (la excreción total de hierro es un 40% menor). Sin embargo, esto es compensado parcialmente por una mayor cobertura y cumplimiento del tratamiento. El principal efecto adverso es la aparición de neutropenia grave en el 8% de pacientes. En niños de 6-10 años hay una experiencia limitada, y en menores de 6 años no hay experiencia. Su indicación debe considerarse individualmente en la actualidad (tratamiento de segunda línea cuando la deferoxamina estaba contraindicada o inadecuada) y la dosis recomendada es de 25 mg/kg/8h (máx. 100 mg/kg/día)^{29,32}.

El deferasirox (ICL670, Exjade®) es un nuevo quelante oral del hierro que se administra una vez al día que recientemente ha sido aprobado por la FDA (Estados Unidos), la comisión europea y las autoridades Suizas. Ha sido desarrollado en respuesta a la agobiante necesidad clínica de un agente quelante del hierro cómodo, eficaz y bien tolerado. Su eficacia y seguridad han sido comprobadas en un conjunto completo y riguroso de ensayos clínicos que incluyen pacientes adultos y pediátricos desde tan solo 2 años de edad, y pacientes con una gran variedad de anemias dependientes de transfusión (b-Talasemia mayor y Drepanocitosis, como las más representativas en la edad pediátrica). Estos

datos muestran los efectos dosis-dependientes de deferasirox (20-30 mg/kg/día) y han demostrado que este nuevo agente es tan eficaz como el tratamiento estándar de referencia (deferoxamina) cuando se utiliza a dosis terapéuticas comparables. Su prolongada semivida (8-16 horas) supone que sólo se debe tomar una vez al día para obtener una cobertura de quelación de 24 horas. Se administra por vía oral, con el estómago vacío al menos 30 minutos antes de la comida y los comprimidos se deben descomponer completamente removiendo en agua, zumo de naranja o manzana hasta obtener una suspensión fina. Cualquier resto debe volver a suspenderse en un pequeño volumen de líquido y se debe tragar para evitar introducir variabilidad en la biodisponibilidad. Disponer de este tratamiento cómodo, eficaz y bien tolerado representa un avance significativo en el manejo de la hemosiderosis transfusional y nos permite personalizar el tratamiento quelante dependiendo de las necesidades individuales de cada paciente^{33,34}.

El TPH, hoy en día en estas hemoglobinopatías, es el único tratamiento curativo, siempre que se disponga de un donante familiar sano HLA idéntico³⁵. La terapia génica está en fase experimental y constituirá el tratamiento definitivo de la enfermedad^{12,36,37}.

Coagulopatías hereditarias

La más frecuente (80% del total; 1/5.000 varones) es la **Hemofilia A**. Esta es una enfermedad hereditaria, ligada al sexo, en la que una de las proteínas esenciales para la coagulación, el factor VIII, no existe o es deficitario (grave si tasa de FVIII < 1%, moderada del 1-5% y leve del 5-25%). Como consecuencia hay una deficiente formación de fibrina que se manifiesta como tendencia al sangrado (mayor frecuencia y duración), en ocasiones de forma espontánea e incoercible, y que afecta de forma característica al sistema músculoesquelético (hematomas musculares y hemartros). En el 30% de los casos no hay antecedentes personales (casos «de novo»). El tratamiento de los sangrados y la profilaxis de los mismos consisten en administrar concentrados de FVIII, con lo que se ha conseguido una mejoría espectacular de la morbimortalidad y su calidad de vida, pero su administración no está

exenta de riesgos. Hoy en día el principal problema lo plantea el desarrollo de inhibidores frente a FVIII (aloanticuerpos de tipo Ig G4, en la mayor parte de los casos, frente a los dominios funcionales del FVIII administrado -A2 y C2-; anulando total o parcialmente su actividad procoagulante). Se presenta en el 21-33% de los casos (hasta un 52% de los graves). Los pacientes se clasifican en «bajos respondedores» cuando la exposición al factor produce poco o ningún aumento en el título del inhibidor (<5 UB) y «altos respondedores» en los que la exposición al factor es seguida de un rápido incremento en el título del inhibidor (> 5 UB). La presencia de inhibidores en el paciente hemofílico plantea dos serios problemas de índole terapéutico: el manejo de los sangrados y la eliminación del inhibidor a largo plazo mediante la inmunotolerancia (ITT). Para el tratamiento de las hemorragias, en estos casos, se suele utilizar el FVII activado³⁸⁻⁴⁰. Se entiende por ITT la eliminación del inhibidor, la normalización de la vida media del FVIII infundido y la ausencia de respuesta anamnésica. Inicialmente se intentaron diferentes tratamientos inmunosupresores, comprobando que por si solos no llegaban a la erradicación del inhibidor. Sólo la ITT con administración reiterada de FVIII ha sido capaz de erradicar los inhibidores en un 63-83% de los casos. Actualmente hay en marcha un estudio internacional prospectivo aleatorizado para comparar los resultados de dos regimenes de ITT^{40,41}. Desde hace poco tiempo se ha empleado en algunos casos de Hemofilia adquirida (autoanticuerpos) el rituximab con buenos resultados y también se ha ensayado su uso, en concomitancia con ITT, en niños hemofílicos. De su estudio parece desprenderse que la administración conjunta y no secuencial de ITT + rituximab, mejora los resultados de la ITT sola⁴². La terapia génica en Hemofilia también se encuentra en fase experimental, con resultados preliminares prometedores^{43,44}.

Trombosis en la infancia

En los últimos años, se conocen y se estudian cada vez más los estados trombofílicos congénitos (mutación del Factor V de Leiden, etc), teniendo en cuenta que gran parte de las trombosis venosas en la infancia suelen ser secundarias a causas externos, sobre todo catéteres venosos centrales, y las

arteriales secundarias a trastornos primarios con daño vascular del endotelio⁴⁵⁻⁴⁷.

AVANCES EN HEMATOLOGÍA PEDIÁTRICA ONCOLÓGICA

Las **Leucemias** son las neoplasias más frecuentes en la infancia. El 80% del total son LLA y alrededor del 15% LANL^{48,49}.

La incidencia anual de las **leucemias linfoblásticas agudas (LLA)** es de 3,5 pacientes nuevos por cada 100.000 niños. Actualmente, gracias al notable desarrollo de la Onco-Hematología pediátrica, el 75% de estos niños se curan de su enfermedad en los países desarrollados. Uno de los avances más importantes que han influido en ese aumento de la tasa de curación global de la LLA ha sido la clasificación de los pacientes al diagnóstico según el riesgo que presenten de recaída, lo que influye en la elección del tratamiento que van a recibir. La finalidad de esta selección es evitar, tanto un exceso de tratamiento (toxicidad), como un tratamiento insuficiente^{3,48-52}. Factores clínicos (edad y número de leucocitos al diagnóstico), factores genéticos de las células leucémicas y la respuesta inicial al tratamiento de inducción, son los parámetros mayormente aceptados y utilizados en la configuración de los grupos de riesgo (estándar, alto y muy alto riesgo) como **predictores de la evolución clínica**:

Factores clínicos: Diferentes si la LLA es de estirpe B o T. Si es de células precursoras B, se consideran pacientes de riesgo estándar los que tienen 1-9 años de edad y $< 50 \times 10^9/L$ leucocitos al diagnóstico. Las de estirpe T se consideran de alto riesgo desde el diagnóstico, independientemente de la edad y los leucocitos al diagnóstico. Los lactantes (< de 1 año) presentan un pronóstico más desfavorable respecto al resto de las edades y son considerados como un grupo independiente a la hora de la evaluación y su tratamiento^{49,50,52,53}.

Factores genéticos: La hiperdiploidía (> 50 cromosomas por célula leucémica) presenta una mejor respuesta al tratamiento que la casi euploidía (24-29 cromosomas) o la hipodiploidía (30-45 cromosomas). Otras anomalías genéticas con un mal pronóstico son la translocación t (9; 22) o gen de fusión BCR-ABL (cromosoma Philadelphia), que se presenta en un 3% de los niños, y la t (4; 11) o

gen de fusión MLL-AF4, presente en un 50% de los lactantes y 2% de los niños. La t (12; 21) o gen de fusión TEL-AML1, presente en un 50% de niños, y las trisomías 4, 10 y 17, otorgan «a priori» un mejor pronóstico. Hoy en día, debe realizarse estudios de citogenética (FISH) y/o moleculares (PCR) a todos los pacientes al diagnóstico y en el seguimiento⁴⁹⁻⁵⁵.

Respuesta al tratamiento: La respuesta temprana al tratamiento es considerada el factor pronóstico más determinante en los pacientes con LLA. Tiene que ver con la genética de las células leucémicas, y la farmacogenética y farmacodinámica^{52,56,57}.

En los últimos años la detección de la enfermedad mínima residual (EMR) se está estableciendo como un pilar básico para el seguimiento de la enfermedad (respuesta al tratamiento y diagnóstico de recaídas precoces). Se define por la presencia de células leucémicas que no se detectan por las técnicas habituales de evaluación de la remisión (microscopía óptica). La remisión completa morfológica se define como la presencia de < 5% de blastos en médula ósea en un aspirado medular valorable. La evaluación de la EMR se puede hacer por citometría de flujo (detectar los inmunofenotipos de las células leucémicas) o por reacción en cadena de la polimerasa (PCR). Si la EMR es < 0,01% a la mitad o final de la inducción se considera como una excepcional respuesta al tratamiento, si entre 0,01-1%, se considera positiva y cambia a un grupo de riesgo superior al previo, y si $\geq 1\%$ tiene un muy alto riesgo de recaída⁵²⁻⁵⁵.

En los últimos años se están estudiando diferentes factores que influyen en la eficacia terapéutica y factores predictores de efectos tóxicos del tratamiento:

El estudio de la farmacogenética de la tiopurina metiltransferasa (TPMT) para el tratamiento con mercaptopurina y de la metilentetrahidrofolato-reductasa (MTHFR) para el metotrexate (MTX), detecta variaciones o polimorfismos genéticos (mutaciones) relacionados con las diferencias individuales de respuesta a estos fármacos. Existe relación entre la eficacia del tratamiento y su toxicidad. Los pacientes homocigotos o dobles heterocigotos para la deficiencia de TPMT (10% de los niños con LLA)

pueden tener una excesiva toxicidad hematológica y segundos tumores; por lo que si identificamos a estos pacientes podremos individualizar la dosis necesaria de mercaptopurina, sin necesidad de interrupciones, lo que condiciona un menor riesgo de recidiva. Así mismo los homocigotos o dobles heterocigotos para mutaciones del gen MTHFR y los S. de Down tienen significativamente un mayor riesgo a toxicidad grave atribuible al MTX; por lo que en estos también podemos individualizar las dosis^{52,56}.

La farmacodinamia del receptor influye en que en ocasiones con las mismas dosis de quimioterápico puede haber acumulación reducida de metabolitos activos en las células leucémicas (aclaramiento rápido, inactivación,...), lo que conlleva una menor eficacia terapéutica y por ende una mayor posibilidad de recidivas^{52,57}.

Otras medidas para reducir los efectos adversos son el quitar o disminuir dosis de fármacos con mayor potencial de daño orgánico y/o carcinogénesis, en las LLA de riesgo estándar, usar quelantes como el dexrazoxane para intentar disminuir el daño miocárdico inducido por antracíclicos, disminuir las complicaciones infecciosas, mucositis, tiiflitis, hiperglucemia, etc.; sobre todo en adolescentes, con diferentes ajustes en los esquemas terapéuticos⁵².

El tratamiento depende del grupo de riesgo; aunque en todos ellos está estructurado en fases de inducción cuyo objetivo es eliminar más del 99% del total de células leucémicas con restitución de una normal hematopoyesis y del estado general (se consigue en el 98% de los niños), la intensificación/consolidación y el mantenimiento, en pacientes de riesgo estándar y alto riesgo, cuyo objetivo es eliminar la leucemia residual mediante tratamiento prolongado de al menos 18 meses (mercaptopurina diaria y MTX semanal)⁵⁰⁻⁵³. En pacientes con muy alto riesgo al diagnóstico, mala respuesta sólo con la quimioterapia convencional o si recaída, el TPH ha conseguido aumentar su supervivencia. En la última década los avances en el campo de los TPH han sido muy notables, destacando la mejoría en la prevención de la enfermedad injerto contra huésped (EICH), en el tratamiento de soporte y el desarrollo de bancos de donantes no emparentados (médula ósea vs cordón umbilical)^{52,58-60}.

Nuevos fármacos en el soporte y tratamiento de la LLA en niños y adolescentes:

La rasburicasa es un agente uricolítico de elevada potencia que cataliza la oxidación enzimática del ácido úrico a alantoína (producto hidrosoluble que se excreta fácilmente por vía renal) de altísima eficacia en la prevención y tratamiento del tan temido síndrome de lisis tumoral⁴⁹⁻⁵¹. La Carboxypeptidasa (CPG2) es un nuevo fármaco que podría utilizarse precozmente en caso de fallo renal producido por MTX y consecuente excreción retardada del mismo; ya que consigue una intensa disminución de los niveles de MTX en suero en pocos minutos^{52,61}.

El imatinib (Glivec[®]) es un agente oral que inhibe específicamente la actividad tirosinkinasa de BCR-ABL. Esta especificidad hace que se incluya en el tratamiento de la LLA Philadelphia positiva, asociado a la quimioterapia intensiva y seguida de TPH^{52,56,62}.

La modificación de diferentes fármacos antileucémicos convencionales, ha conseguido aumentar sus vidas medias con un menor número de inyecciones o dosis, y consecuentemente reducir sus toxicidades; aunque con un precio económico mucho más elevado. Como ejemplos tenemos la asparraginas pegilada (PEG-asparraginas) con una menor inmunogenicidad que la asparraginas de E. Coli, que es la que habitualmente utilizamos, la vincristina liposomal con una menor neurotoxicidad, la daunorubicina liposomal con una menor cardiotoxicidad^{52,53,62}, o la citarabina liposomal que utilizada vía intratecal como profilaxis o tratamiento de la meningitis leucémica consigue distribuirse rápidamente en el LCR tanto a nivel ventricular como lumbar con niveles citotóxicos durante más de 2 semanas^{52,63,64}.

Los nuevos análogos de nucleósidos como la gemcitabina, clofarabina y nelaribina, presentan respuestas muy prometedoras, de momento como tratamientos de 2ª línea en recaídas^{52,62}.

Los anticuerpos monoclonales (Ac M) son la primera terapia específica dirigida con éxito contra la célula cancerosa. Al contrario de lo que sucede con las propiedades no específicas de la mayoría de quimioterápicos, los Ac M se unen específicamente con antígenos de la superficie celular produciendo

la muerte exclusiva de esta célula, respetando los tejidos normales y con baja toxicidad. Los más conocidos, con actividad frente a ciertos antígenos de las células leucémicas son el rituximab (anti-CD20), gemtuzumab (anti-CD33), alemtuzumab (anti-CD52), o el epratuzumab (anti-CD22), se están estudiando en diferentes ensayos clínicos^{52,66}.

Todos estos nuevos avances en LLA, pueden que en un corto plazo de tiempo, consigan llegar a curar hasta un 90% de nuestros pacientes⁵².

La incidencia de las **leucemias agudas no linfoblásticas o mieloblásticas (LANL o LMA)** en la infancia es mucho menor que la LLA. Los resultados terapéuticos obtenidos son también inferiores a los del grupo anterior. Con los actuales tratamientos quimioterápicos y las actuales medidas de soporte, pueden alcanzarse porcentajes de remisión en torno al 80%, lo que supone un importantísimo avance respecto a los resultados obtenidos en el pasado. También está establecido que el mejor tratamiento posremisión de estos pacientes es el TPH alogénico de donante emparentado^{48,49,53,67,68}.

Los **linfomas** constituyen la tercera forma más frecuente de cáncer infantil (14% del total de casos). El 60% son LNH y el resto LH.

En la actualidad con las modernas quimioterapias la supervivencia a largo plazo de los **linfomas no Hodgkin (LNH)** está en torno al 70%, lo que supone un avance muy notable respecto a los resultados de décadas precedentes. El rituximab, es el primer anticuerpo monoclonal aprobado por la FDA para el tratamiento del cáncer, siendo el resultado más espectacular en las hemopatías malignas, especialmente los LNH de estirpe B; por su actividad sinérgica con la quimioterapia citotóxica. En los pacientes refractarios o que sufren recaídas, ha alcanzado gran difusión el rescate con TPH, dado que la quimioterapia ofrece muy pocas posibilidades en estos pacientes^{3,66,69}.

El papel de la tomografía por emisión de positrones (PET) en el diagnóstico de los **linfomas de Hodgkin (LH)** está en desarrollo. Ha demostrado ser un método válido para el estudio inicial, caracterización de masas residuales y el estadiaje no invasivo de los pacientes; ya que obtiene imágenes de los cambios funcionales y metabólicos del cuer-

po, incluyendo la actividad tumoral. Es superior a la tomografía computarizada (TC) en detectar lesiones y a la gammagrafía de galio-67, cuando se utiliza en combinación con la tomografía de emisión de fotones simples (PET-SPECT). Además se puede realizar en tiempos más cortos que el galio-67 y con una dosimetría tres veces menor. Los inconvenientes de esta técnica son los falsos positivos en procesos infecciosos, entre otros. Más fiable y también en desarrollo está la combinación de la PET y la TC (PET-CT)⁷⁰. En cuanto a las novedades terapéuticas del LH y perspectivas de futuro; se están desarrollando estrategias que disminuyan la morbilidad (individualización de tratamientos y adaptación al sexo), con apenas indicación de la radioterapia, utilización de nuevos fármacos como la vinorelbina y la gemcitabina con actividad antilinfoma, o inmunoterapia con rituximab o radio-inmunoconjugados^{66,71}.

BIBLIOGRAFÍA

1. Pearson HA. History of pediatric hematology oncology. *Pediatr Res* 2002; 52: 979-92.
2. Reaman GH. Clinical advances in pediatric hematology & oncology: cooperative group Research. *Clin Adv Hematol Oncol* 2005; 3: 133-5.
3. Gatta G, Capocaccia R, Stiller C, Kaatsch P, Berrino F, Terenziani M. Childhood cancer survival trends in Europe: a EURO CARE Working Group study. *J Clin Oncol* 2005; 23: 3742-51.
4. Shimamura A. Inherited bone marrow failure syndromes: Molecular features. *Hematology* 2006; 63-71.
5. Lieberman L, Dror Y. Advances in understanding the genetic basis for bone-marrow failure. *Curr Opin Pediatr* 2006; 18: 15-21.
6. Dokal I. Fanconi's anaemia and related bone marrow failure syndromes. *Br Med Bull* 2006; 77-78: 37-53.
7. James RM, Kinsey SE. The investigation and management of chronic neutropenia in children. *Arch Dis Child* 2006; 9: 852-8.
8. Callen E, Casado JA, Tischkowitz MD, Bueren JA, Creus A, Marcos R, et al. A common founder mutation in FANCA underlies the world's highest prevalence of Fanconi anemia in Gypsy families from Spain. *Blood* 2005; 105: 1946-9.
9. Gluckman E, Rocha V. History of the clinical use of umbilical cord blood hematopoietic cells. *Cytotherapy* 2005; 7: 219-27.
10. Grewal SS, Kahn JP, MacMillan ML, Ramsay NK, Wagner JE. Successful hematopoietic stem cell transplantation for Fanconi anemia from an unaffected HLA-genotype-identical sibling selected using preimplantation genetic diagnosis. *Blood*. 2004; 103: 1147-51.
11. Tan PL, Wagner JE, Auerbach AD, Defor TE, Slungaard A, Macmillan ML. Successful engraftment without radiation after fludarabine-based regimen in Fanconi anemia patients under-going genotypically identical donor hemato-poietic cell transplantation. *Pediatr Blood Cancer* 2006; 46: 630-6.
12. Herzog RW, Arruda VR. Update on gene therapy for hereditary hematological disorders. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2003; 1: 215-32.
13. Kurre P, Johnson FL, Deeg HJ. Diagnosis and treatment of children with aplastic anemia. *Pediatr Blood Cancer* 2005; 45: 770-80.
14. Davies JK, Guinan EC. An update on the management of severe idiopathic aplastic anaemia in children. *Br J Haematol* 2007; 136: 549-64.
15. Nugent DJ. Immune thrombocytopenic purpura of childhood. *Hematology* 2006: 97-103.
16. Beardsley DS. ITP in the 21st century. *Hematology* 2006: 402-7.
17. Vaglio S, Arista MC, Perrone MP, Tomei G, Testi AM, Coluzzi S, et al. Autoimmune hemolytic anemia in childhood: serologic features in 100 cases. *Transfusion* 2007; 47: 50-4.
18. Newburger PE. Disorders of neutrophil number and function. *Hematology* 2006: 105-10.
19. Tarantino M. Recent advances in the treatment of childhood immune thrombocytopenic purpura. *Semin Hematol* 2006; 43: S11-7.
20. Bennett CM, Rogers ZR, Kinnamon DD, Bussel JB, Mahoney DH, Abshire TC, et al. Prospective phase 1/2 study of rituximab in childhood and adolescent chronic immune thrombocytopenic purpura. *Blood* 2006; 107: 2639-42.
21. Zecca M, Nobili B, Ramenghi U, Perrotta,

- Amendola G, Rosito P, et al. Rituximab for the treatment of refractory autoimmune hemolytic anemia in children. *Blood* 2003; 101: 3857-61.
22. Thompson AA. Advances in the management of sickle cell disease. *Pediatr Blood Cancer* 2006; 46: 533-9.
 23. Fathallah H, Atweh EF. Induction of fetal haemoglobin in the treatment of sickle cell disease. *Hematology* 2006: 58-62.
 24. De Montalembert M, Brousse V, Elie C, Bernaudin F, Shi J, Landais P, et al. Long-term hydroxyurea treatment in children with sickle cell disease: tolerance and clinical outcomes. *Haematologica* 2006; 9: 125-8.
 25. Abboud MR, Atweh GF. Prevention and management of strokes in patients with sickle cell disease. *Curr Hematol Rep* 2006; 5: 15-22.
 26. Karimi M, Darzi H, Yavarian M. Hematologic and clinical responses of thalassemia intermedia patients to hydroxyurea during 6 years of therapy in Iran. *J Pediatr Hematol Oncol* 2005; 27: 380-5.
 27. Schrier SL, Angelucci E. New strategies in the treatment of the thalassemias. *Annu Rev Med* 2005; 56: 157-71.
 28. Morris CR, Singer ST, Walters MC. Clinical hemoglobinopathies: iron, lungs and new blood. *Curr Opin Hematol* 2006; 13: 407-18.
 29. Cunningham MJ, Nathan DG. New developments in iron chelators. *Curr Opin Hematol* 2005; 12: 129-34.
 30. Cohen AR. New advances in iron chelation therapy. *Hematology* 2006: 42-7.
 31. Wali YA, Taqi A, Deghaidi A. Study of intermittent intravenous deferoxamine high-dose therapy in heavily iron-loaded children with beta-thalassemia major poorly compliant to subcutaneous injections. *Pediatr Hematol Oncol* 2004; 21: 453-60.
 32. Hoffbrand AV, Cohen A, Hershko C. Role of deferiprone in chelation therapy for transfusional iron overload. *Blood* 2003; 102: 17-24.
 33. Nisbet-Brown E, Oliveri NF, Giardina PJ, Grady RW, Neufeld EJ, Sechaud R, et al. Effectiveness and safety of ICL670 in iron-loaded patients with thalassaemia: a randomised, double-blind, placebo-controlled, dose-escalation trial. *Lancet* 2003; 361: 1597-602.
 34. Cappellini MD, Cohen A, Piga A, Bejaoui M, Perrotta S, Agaoglu L, et al. A phase 3 study of deferasirox (ICL670), a once-daily oral iron chelator, in patients with b-thalassemia. *Blood* 2006; 107: 3455-62.
 35. Gaziev J, Lucarelli G. Stem cell transplantation for hemoglobinopathies. *Curr Opin Pediatr* 2003; 15: 24-31.
 36. Puthenveetil G, Scholes J, Carbonell D, Qureshi N, Xia P, Zeng L, et al. Successful correction of the human beta-thalassemia major phenotype using a lentiviral vector. *Blood*. 2004; 104: 3445-53.
 37. Puthenveetil G, Malik P. Gene therapy for hemoglobinopathies: are we there yet?. *Curr Hematol Rep* 2004; 3: 298-305.
 38. Dunn AL, Abshire TC. Recent advances in the management of the child who has hemophilia. *Hematol Oncol Clin North Am* 2004; 18: 1249-76.
 39. Ng HJ, Lee LH. Recombinant activated clotting factor VII (rFVIIa) in the treatment of surgical and spontaneous bleeding episodes in hemophilic patients. *Vasc Health Risk Manag* 2006; 2: 433-40.
 40. Mathew P, Manno CS, Aledort LM. Therapeutic choices in the current millennium: hemophilia workshop highlights. *Pediatr Blood Cancer* 2005; 45: 611-5.
 41. Lillicrap D. The role of immunomodulation in the management of factor VIII inhibitors. *Hematology* 2006: 421-5.
 42. Green D. The management of acquired haemophilia. *Haemophilia* 2006; 12 (Suppl 5): 32-6.
 43. Ponder KP. Gene therapy for hemophilia. *Curr Opin Hematol* 2006; 13: 301-7.
 44. Margaritis P, High KA. Advances in gene therapy using factor VIIa in hemophilia. *Semin Hematol* 2006; 43: S101-4.
 45. Schneppenheim R, Greiner J. Thrombosis in infants and children. *Hematology* 2006: 86-96.
 46. Tormene D, Gavasso S, Rossetto V, Simioni P. Thrombosis and thrombophilia in children: a systematic review. *Semin Thromb Hemost* 2006; 32: 724-8.

47. Barnes C, Deveber G. Prothrombotic abnormalities in childhood ischaemic stroke. *Thromb Res* 2006; 118: 67-74.
48. Ravindranath Y. Recent advances in pediatric acute lymphoblastic and myeloid leucemia. *Curr Opin Oncol* 2003; 15: 23-35.
49. Winick NJ, Carroll WL, Hunger SP. Childhood leukaemia: new advances and challenges. *N Engl J Med* 2004; 351: 601-3.
50. Rubnitz JE, Pui C-H. Recent advances in the treatment and understanding of childhood acute lymphoblastic leukaemia. *Cancer Treatment Reviews* 2003; 29: 31-44.
51. Randolph TR. Advances in acute lymphoblastic leucemia. *Clin Lab Sci* 2004; 17: 235-45.
52. Pui CH, Evans WE. Treatment of acute lymphoblastic leukaemia. *N Engl J Med* 2006; 354: 166-78.
53. Luciani M, Rana I, Pansini V, Caniglia M, Coletti V, Maraschini A, et al. Infant leukaemia: clinical, biological and therapeutic advances. *Acta Paediatr Suppl* 2006; 95:47-51.
54. Armstrong SA, Look AT. Molecular genetics of acute lymphoblastic leucemia. *J Clin Oncol* 2005; 23: 6306-15.
55. López Almaraz R, Raya Sánchez JM, Martínez Pineda B, Cabrera Rodríguez R, Rodríguez Luis J. Estudio de la enfermedad mínima residual en el cáncer infantil. *Oncología* 2004; 27: 569-78.
56. Ziegler DS, Dalla Pozza L, Waters KD, Marshall GM. Advances in childhood leukaemia: successful clinical-trials research leads to individualised therapy. *Med J Aust* 2005; 182: 78-81.
57. Ansari M, Krajinovic M. Pharmacogenomics in cancer treatment defining genetic bases for inter-individual differences in responses to chemotherapy. *Curr Opin Pediatr* 2007; 19: 15-22.
58. Anasetti C. Advances in the prevention of graft-versus-host disease after hematopoietic cell transplantation. *Transplantation* 2004; 77: S79-83.
59. Nguyen L, Fuller D, Lennon S, Leger F, Puozzo C. I. V. busulfán in pediatrics: a novel dosing to improve safety/efficacy for hematopoietic progenitor cell transplantation recipients. *Bone Marrow Transplantation* 2004; 33: 979-87.
60. Benito AI, Díaz MA, González-Vicent M, Sevilla J, Madero L. Hematopoietic stem cell transplantation using umbilical cord blood progenitors: review of current clinical results. *Bone Marrow Transplantation* 2004; 33: 675-90.
61. Buchen S, Ngampolo D, Melton RG, Hasan C, Zoubek A, Henze G, et al. Carboxypeptidase G2 rescue in patients with methotrexate intoxication and renal failure. *Br J Cancer* 2005; 92: 480-7.
62. Corey SJ. New agents in the treatment of childhood leukemias and myelodysplastic syndromes. *Curr Oncol Rep* 2005; 7: 399-405.
63. Howell SB. Liposomal cytarabine for the treatment of lymphomatous meningitis. *Biological Therapy of lymphoma* 2003; 6: 10-14.
64. Pui C-H. Central nervous system disease in acute lymphoblastic leukaemia: prophylaxis and treatment. *Hematology* 2006: 142-6.
65. Jeha S, Gaynon PS, Razzouk BI, Franklin J, Kadota R, Shen V, Luchtman-Jones L, et al. Phase II study of clofarabine in pediatric patients with refractory or relapsed acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol* 2006; 24: 1917-23.
66. Uren A, Toretsky JA. Pediatric malignancies provide unique cancer therapy targets. *Curr Opin Pediatr* 2005; 17: 14-9.
67. Woods WG. Curing childhood acute myeloid leukemia (AML) at the half-way point: promises to keep and miles to go before we sleep. *Pediatr Blood Cancer* 2006; 46: 565-9.
68. Ribeiro R. Update on the management of pediatric acute promyelocytic leukaemia. *Clin Adv Hematol Oncol* 2006; 4: 263-5.
69. Cairo MS, Raetz E, Lim MS, Davenport V, Perkins SL. Childhood and adolescent non-Hodgkin lymphoma: new insights in biology and critical challenges for the future. *Pediatr Blood Cancer* 2005; 45: 753-69.
70. Juweid M. Utility of positron emission tomography (PET) scanning in the managing patients with Hodgkin lymphoma. *Hematology* 2006: 259-65.
71. Schwartz CL. Special issues in pediatric Hodgkin's disease. *Eur J Haematol Suppl* 2005: 55-62.