

HEMATOLOGIA

ARTÍCULO ORIGINAL

Supervivencia en pacientes con linfoma B difuso de células grandes de alto riesgo tratados con da EPOCHR comparada con aquellos tratados con RCHOP

Púrpura trombocitopénica inmune: tratamiento de segunda línea, experiencia en el Sanatorio Güemes centrada en trombomiméticos

Estudio de Biodisponibilidad Comparativa de Binap* (Ibrutinib 140 mg) de Laboratorio Varifarma S.A. respecto al producto de referencia Imbruvica*

ARTÍCULO ORIGINAL PEDIATRÍA

Osteopetrosis infantil maligna reporte de 3 casos y revisión de la literatura

EDITORIAL

Conflictos de interés. ¿Se pueden evitar?
¿Cómo transparentarlos?

ARTÍCULO DE REVISIÓN

Profilaxis del tromboembolismo venoso en embarazo y puerperio: actualización en tiempos de infección por COVID-19

ATENEO

Purpura fulminans asociado a déficit adquirido de proteína S en un paciente con neumonía por Streptococcus Pneumoniae

CASO CLÍNICO

Síndrome de Richter en paciente bajo tratamiento con ibrutinib: reporte de un caso

NUEVAS DROGAS

Caplacizumab: ¿es posible mejorar el tratamiento de la púrpura trombocitopénica trombótica adquirida?

IN MEMORIAN

Dr. Alfredo Carlos Basso

IMÁGENES EN HEMATOLOGÍA

Células de Reed - Sternberg en impronta de ganglio axilar





**IMPULSADOS
POR NUESTRA
PROMESA**

Líderes Mundiales en Biotecnología.
Impulsados desde hace más de **100 años**
por la promesa de salvar y mejorar vidas

www.cslbehring.com.ar

CSL Behring
Bioterapias para la vida™

ARG-NA-0026

HEMATOLOGÍA

ÓRGANO DE DIFUSIÓN DE LA SOCIEDAD ARGENTINA DE HEMATOLOGÍA

Esta revista está indizada en la Base de Datos LILACS, BIREME BRASIL, LATINDEX,
Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC *Data Bases*)

Red Iberoamericana de Innovación y Conocimiento Científico - REDIB, DOAJ

ISSN: 0329-0379 (versión impresa)

ISSN: 2250-8309 (versión en línea)



Comisión Directiva

Presidente: Dr. Germán Stemmelin - Hospital Británico, CABA, Argentina **Vice-Presidente:** Dr. Juan Carlos Dupont - Cemic, CABA, Argentina **Secretario:** Dra. Ana Basquiera - Hospital Privado de Córdoba, Argentina
Secretario de Actas: Dr. Daniel Gotta - Cemic, CABA, Argentina
Tesorera: Dra. Juliana Martínez Rolón - Fundaleu, CABA, Argentina

Director: Dr. José Ceresetto, Hospital Británico, CABA

Secretaria de Redacción: Dra. Cristina Duboscq, Hospital Británico, CABA

Comité Editor

Brodsky, Andrés - Hospital de Clínicas J de San Martín, Bs. As., Argentina

Deana, Alejandra - Hospital Posadas, El Palomar, Bs. As., Argentina

Fantl, Dorotea - Hospital Italiano de Bs. As., Bs. As., Argentina

Martinuzzo, Marta - Hospital Italiano de Bs. As., Bs. As., Argentina

Verón, David - Hospital Universitario Austral, Bs. As., Argentina

Mariela Escalante
Producción y Comercialización

Glicela Díaz
Diseño Gráfico

Dr. Gustavo Chiappe
Corrector Gramatical

Consejo Científico Asesor

Arbelbide Jorge
Hospital Italiano, CABA, Argentina

Aversa, Luis
Hospital de Niños R Gutiérrez,
CABA, Argentina

Bengiú, Raquel
Academia Nacional de Medicina,
CABA, Argentina

Bertolaccini María Laura
King's College London, UK

Bezares, Raimundo
Hospital Álvarez, CABA., Argentina

Bullorsky, Eduardo
Hospital Británico, CABA, Argentina

Casais, Patricia
Centro de Hematología Pavlovsky,
CABA, Argentina

Castro Ríos, Miguel
Centro de Hematología Clínica
de San Isidro, Argentina

De Goycochea, Diego
CHUV (Centre Hospitalier
Universitaire Vaudois), Lausanne - Suiza

Dibar, Eduardo
Hospital Italiano, CABA, Argentina

Di Ghiero, Guillermo
Inst. Pasteur de Montevideo, Uruguay

Donato, Hugo
Hospital de Niños, San Justo,
Bs. As., Argentina

Dupont, Juan
CEMIC - CABA, Argentina

Erramouspe, Beatriz
Hospital César Milstein,
CABA, Argentina

Feldman, Leonardo
Fund. Favaloro, CABA, Argentina

Feliu Torres, Aurora
Hospital Garrahan, CABA, Argentina

Fernández, Isolda
FUNDALEU, CABA, Argentina.

Flores, Gabriela
Hospital Durand, CABA, Argentina.

Foncuberta Cecilia
Instituto Alexander Fleming,
CABA, Argentina

Fondevila, Carlos
Sanatorio Bazterrica, CABA, Argentina

Forastiero, Ricardo
Fund. Favaloro, CABA, Argentina

Guillermo, Cecilia
Hospital de Clínicas Dr. M. Quintela,
Montevideo, Uruguay

Heller, Paula
IDIM E Lanari, CABA, Argentina

Jaimovich Gregorio
Fund. Favaloro - S. Anchorena.
CABA, Argentina

Kordich, Lucía
Fac Ccias Exactas, UBA, CABA, Argentina

Korin, Jorge
Sanatorio Los Arcos, CABA, Argentina

Kuperman, Silvina
Hospital de Pediatría Garrahan
Bs. As., Argentina

Kusminsky, Gustavo
Hospital Austral, Pilar, Bs. As., Argentina

Larripa, Irene
Academia Nacional de Medicina,
CABA, Argentina

Lastrebner, Marcelo
Sanatorio Sagrado Corazón,
CABA, Argentina

Lazarowski, Alberto
Fac Farmacia y Bioquímica UBA,
CABA, Argentina

Martínez Rolón, Juliana
FUNDALEU, CABA, Argentina

Mateos, María Victori
Complejo Asistencial Universitario
de Salamanca/IBSAL. España

McLintock Claire
National Womens Health,
City Hospital, Auckland, New Zealand

Milone, Jorge
Hospital Italiano, La Plata, Argentina

Milovic, Vera.
Hospital Alemán, CABA, Argentina.

Moiraghi, Beatriz
Hospital J.M. Ramos Mejía,
CABA, Argentina

Neme, Daniela
Fundación de la Hemofilia.
CABA, Argentina

Nucifora, Elsa
Hospital Italiano, CABA, Argentina

Oleastro Matías
Hospital Garrahan, CABA, Argentina

Pavlovsky, Astrid
Centro de Hematología Pavlovsky.
CABA, Argentina

Picón, Armando
Hospital Posadas, Bs. As., Argentina

Pizzolato, Marco
Fac Farmacia y Bioquímica UBA,

CABA, Argentina

Ponzinibbio, Carlos
Hospital Italiano, Bs. As., Argentina

Prates, Virginia
Hosp. Italiano, La Plata, Argentina

Quiroga, Luis
Hospital Churruca, CABA, Argentina

Rey, Irene
Hospital José María Ramos Mejía,
CABA, Argentina

Riveros, Dardo
CEMIC, CABA, Argentina

Sánchez Ávalos, Julio
Instituto Fleming, CABA, Argentina

Schattner, Mirta
CONICET / Academia Nacional
de Medicina, CABA, Argentina

Shanley, Claudia
Hospital Británico. CABA, Argentina

Tartas, Norma
Instituto Fleming, CABA, Argentina

Tezanos Pinto, Miguel
Academia Nacional de Medicina,
CABA, Argentina

Torres, Oscar
Maternidad Sardá. CABA, Argentina

Wannesson, Luciano
Instituto Oncológico della Svizzera Italiana
Bellinzona, Suiza

Zerga, Marta
Hospital Roffo, CABA, Argentina

VOLUMEN 24 Nº 3 • Septiembre - Diciembre 2020 • Publicada en Diciembre de 2020 • Buenos Aires, Argentina

Edición: **Sociedad Argentina de Hematología:** Julián Alvarez 146 - C1414 DRD - TEL/FAX: (54-11) 4855-2452 / 2485

www.sah.org.ar / e-mail: revista@sah.org.ar / contacto: **Mariela Escalante**

Hematología se distribuye cuatrimestralmente en forma gratuita a los miembros de la Sociedad Argentina de Hematología

Se publica en abril, agosto y diciembre de cada año

Registro de la Propiedad Intelectual Nº 155751

El contenido de los artículos y de los avisos publicitarios no reflejan necesariamente la opinión del Editor



HEMATOLOGÍA

ARGENTINA

VOLUMEN 24 Nº 3 • Diciembre 2020

CONTENIDO

AGRADECIMIENTO 2020	9
ARTÍCULO ORIGINAL	
Supervivencia en pacientes con linfoma B difuso de células grandes de alto riesgo tratados con da EPOCHR comparada con aquellos tratados con RCHOP <i>Camargo Molano C; Sánchez V; Tejada R; Combariza J.</i>	10
Púrpura trombocitopénica inmune: tratamiento de segunda línea, experiencia en el Sanatorio Güemes centrada en trombotiméticos. <i>Petro, Kira; Sgromo, Mariana; Boedo, Lucía; Mandrile, Araceli; Almeida, Lautaro</i>	19
Estudio de biodisponibilidad comparativa de Binap® (ibrutinib 140 mg) de Laboratorio Varifarma S.A. respecto al producto de referencia Imbruvica® <i>Hunzicker GA; Rodríguez MP; Baldo MN; Acevedo MC; Lorenzón G; Fritz MC; Mansilla C; Vergara S; Rosenbrock L; Gossis S; Cembal S; Domínguez MC; Bertoncini CW</i>	25
ARTÍCULO ORIGINAL -PEDIATRÍA	
Osteopetrosis infantil maligna. Reporte de 3 casos en un centro. <i>Cuello MF; Gimenez V; Aznar M; Schuttenberg V; Altamirano E M; Costa A</i>	38
EDITORIAL	
Conflictos de interés. ¿Se pueden evitar? ¿Cómo transparentarlos? <i>Zerga M</i>	48
ARTÍCULO DE REVISIÓN	
Profilaxis del tromboembolismo venoso en embarazo y puerperio: actualización en tiempos de infección por COVID-19 <i>Grand B, González Alcántara MM, Damico V, Ilzarbe A B, Orti J, Voto LS.</i>	51

ATENEO

Púrpura fulminans asociada a déficit adquirido de proteína S en una paciente con neumonía por *Streptococcus pneumoniae*

Sernaqué C, Ceresetto J, Duboscq C, Shanley C, Bullorsky E, Rabinovich O, Palmer S, Bullorsky L, Cia A, Flegler N, Giunta J, Oliveros K, Fernie L, Quarchione M, Stemmelin G..... 71

CASO CLÍNICO

Síndrome de Richter en paciente bajo tratamiento con ibrutinib: reporte de un caso.

Stemberg E, Melnichuk A, Martín B, Vijnovich Barón A, Bernard H..... 76

NUEVAS DROGAS

Caplacizumab: ¿es posible mejorar el tratamiento de la púrpura trombocitopénica trombótica adquirida?

Fernando Chuliber..... 82

IN MEMORIAN

Dr. Alfredo Carlos Basso

Dr. Maximiliano Cattaneo; Dr. Martin Saslavsky 87

IMÁGENES EN HEMATOLOGÍA

Células de Reed- Sternberg en impronta de ganglio axilar

García M, Sánchez A, Ovando C, Guanchiale L, Basquiera A 88



En **LEUCEMIA MIELOIDE CRÓNICA**
Fase Crónica, Fase Acelerada, y Crisis Blástica,
y **LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA**



PONATIB[®]
Ponatinib

Un nuevo camino

- Indicado para el tratamiento de pacientes adultos con Leucemia Mieloide Crónica (LMC) en sus fases crónica, acelerada o crisis blástica; o con Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA) Ph+, para las cuales no está indicado ningún otro inhibidor de la tirosin-quinasa.¹
- Indicado en el tratamiento de pacientes adultos con LMC T315I+ en sus fases crónica acelerada o blástica; o con Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA) Ph+ T315I+.¹

1. Último prospecto aprobado por ANMAT.

Especialidad medicinal autorizada por el
Ministerio de Salud. Certificado N° 59.001/19

 **VARIFARMA**
Compromiso con la calidad
LATINOAMÉRICA

Información del producto
disponible en el código QR



Uruguay 3698 (B1643EZ), Béccar
Buenos Aires, Argentina.
Tel.: +5411 4723-2830
www.varifarma.com.ar
farmacovigilancia@varifarma.com.ar

AGRADECIMIENTO



La Revista **HEMATOLOGÍA** agradece a todos los profesionales que se han desempeñado como revisores de los artículos publicados durante el año 2020:

Altuna, Diana
Aversa, Luis
Baques, Alejandra
Bezares, Fernando
Chiappe, Gustavo
Cranco, Santiago
Deana, Alejandra
Dupont, Juan
Fantl, Dorotea
Feldman, Leonardo
Flores, Gabriela
Foncuberta, Cecilia
Fondevila, Carlos
Iastrebner, Marcelo
Korin, Jorge
Korin, Laura
Kuperman, Silvina
Martinuzzo, Marta
Nucifora, Elsa
Oleastro, Matias
Palmer, Silvina
Ponzinibbio, Carlos
Quiroga, Luis
Rey, Irene
Riveros, Dardo
Sánchez Ávalos, Julio
Sánchez Luceros, Analía
Scolari, Mariano
Tartas, Norma
Torres, Oscar
Verón, David
Zerga, Marta

Muchas Gracias
COMITÉ EDITOR
REVISTA HEMATOLOGÍA

Supervivencia en pacientes con linfoma B difuso de células grandes de alto riesgo tratados con da EPOCHR comparada con aquellos tratados con RCHOP.

Survival in patients with high risk diffuse large B cell lymphoma treated with da EPOCH R compared with those treated with RCHOP.

Camargo Molano C¹; Sánchez V¹; Tejada R¹; Combariza J².

¹ Universidad Nacional de Colombia
² Clínica Universitaria Colombia

carcamargom@gmail.com

Fecha recepción: 2/11/2020
Fecha aprobación: 22/12/2020



ARTICULO ORIGINAL

HEMATOLOGÍA
Volumen 24 nº 3: 10-18
Septiembre - Diciembre 2020

Palabras claves: linfoma de células B, sobrevida, RCHOP, EPOCHR, régimen infusional.

Keywords: B cell lymphoma, survival, RCHOP, EPOCHR, infusional regimen.

Resumen

Introducción: el linfoma B difuso de células grandes (LBDCG) es el linfoma más frecuente a nivel mundial. Esta entidad tiene especial importancia en América latina debido a la alta prevalencia en los países de la región^(1,2). En los pacientes de alto riesgo los resultados del tratamiento han sido desalentadores.

Objetivo: determinar la supervivencia libre de progresión en los pacientes con LBDCG de alto riesgo por IPI (Índice Pronóstico Internacional) atendidos en la Clínica Universitaria Colombia que recibieron da EPOCHR o R-CHOP como terapia de primera línea.

Materiales y métodos: se realizó un estudio analítico de tipo cohorte retrospectiva. Se seleccionaron pacientes con diagnóstico de LBDCG de riesgo intermedio-alto y alto quienes recibieron quimioterapia con RCHOP o da EPOCH R. Como principal desenlace se evaluó supervivencia libre de progresión. Los datos fueron evaluados utilizando curvas de Kaplan Meier y comparados por medio de log Rank, se realizó un análisis multivariado por regresión de Cox.

Resultados: la mediana de supervivencia libre de progresión del grupo de RCHOP fue de 61,7 meses (IC 95% 15,2 - NA), para el grupo que recibió da

EPOCHR no fue alcanzada al final del seguimiento. La probabilidad de supervivencia libre de progresión a 2 años fue de 66% (IC 95% 44,4% a 98,2%) y 63% (IC 95% 50,6% a 78,4%) para EPOCHR y RCHOP respectivamente ($p=0,7$).

Conclusión: no se encontraron diferencias en términos de supervivencia libre de progresión entre los dos tratamientos.

Abstract

Introduction: diffuse large B cell lymphoma (DLBCL) is the most common lymphoma worldwide. This disease is especially important in Latin America due to the high prevalence in the region^(1,2). In patients with high risk, treatment results have been disappointing.

Objective: to evaluate progression-free survival in patients with high-risk DLBCL by IPI (International Prognostic Index) treated at the Clínica Universitaria Colombia between the years 2012 - 2019 who received EPOCHR or R-CHOP as first line therapy.

Materials and methods: a retrospective cohort-type analytical study was conducted. Patients with diagnosis of high-risk DLBCL who received chemotherapy with RCHOP or EPOCH R were selected. Progression-free survival was assessed as the main outcome. The data were evaluated by means of Kaplan Meier curves and compared by means of log Rank test, a multivariate analysis was carried out through a Cox model.

Results: the median progression-free survival in the RCHOP group was 61.7 months (95% CI 15.2 - NA), while in the group that received the EPOCH R it had not been reached at the time of follow-up. The probability of progression-free survival at 2 years was 66% (95% CI 44.4% to 98.2%) and 63% (95% CI 50.6% to 78.4%) for EPOCHR and RCHOP, respectively ($p = 0.7$), no differences in overall survival were found.

Conclusion: no differences were found in terms of progression-free survival between the two treatments.

Introducción

El linfoma B difuso de células grandes (LBDCG) es el más frecuente de los linfomas no Hodgkin. En Sudamérica corresponde al 42.5% de todos los linfomas, comparado con 25% en los países desarrollados^(3,4). En Colombia se reportó en una muestra de

más de 800 pacientes que el LBDCG correspondía al 35% del total de los linfomas y al 40% de los linfomas no Hodgkin⁽⁵⁾, lo cual resulta muy cercano a lo encontrado en otros registros de Sud y Centroamérica⁽¹⁾.

Actualmente, el tratamiento estándar en primera línea para LBDCG es el esquema de quimioterapia RCHOP, luego del beneficio en supervivencia que mostró la adición de rituximab a la quimioterapia tanto en personas jóvenes como en mayores de 60 años^(6,7).

De acuerdo a la escala del Índice Pronóstico Internacional (IPI), la supervivencia libre de evento a 3 años es superior a 81% en los pacientes con puntaje de cero y cercano a 50% para aquellos con valores entre cuatro y cinco⁽⁸⁾. Se ha propuesto el uso de esquemas más intensivos buscando mejorar las tasas de respuesta y la supervivencia. Específicamente en el escenario de alto riesgo y en linfomas con alta capacidad replicativa, se espera que la exposición prolongada a agentes citotóxicos produzca mayor genotoxicidad.

En estudios no comparativos fase II y estudios observacionales se evidenció que el esquema de dosis ajustadas (da) EPOCHR genera altas tasas de respuesta, supervivencia global y libre de progresión superiores a 80% medida a cinco años⁽⁹⁻¹¹⁾. Adicionalmente se ha encontrado que en los pacientes con tumores que presentan firmas moleculares asociadas con mal pronóstico, como los linfomas en dos etapas (*double hit*), el uso de terapias más intensivas que RCHOP trae beneficios en términos de respuesta completa y en supervivencia libre de progresión⁽¹²⁻¹⁴⁾.

El único ensayo aleatorizado fase III en terapia de primera línea que busca diferencias entre terapias infusionales y el tratamiento estándar en LBDCG que se encuentra disponible, aleatorizó a los pacientes a recibir RCHOP o da EPOCHR. Plantearon como desenlace principal la supervivencia libre de progresión, no encontraron diferencia en ésta (HR 0.93 IC 95% 0.68 - 1.27), pero en el análisis por subgrupos encontraron que los pacientes con IPI de 3 o más presentaban un beneficio en SLP al recibir la terapia da EPOCHR, con un HR de 0.63 y una $p=0.04$ ⁽¹⁵⁾.

Ante esta situación y en busca de una terapia diferenciada para los pacientes de alto riesgo clínico, se planteó realizar un estudio cuyo objetivo principal

es evaluar la supervivencia libre de progresión a dos años de pacientes con diagnóstico *de novo* de LBDCG con puntaje IPI de alto riesgo (3, 4 o 5) que recibieron tratamiento con esquema de quimioterapia da EPOCHR o RCHOP.

Materiales y métodos

Pacientes

Se realizó un estudio observacional analítico de tipo cohorte retrospectiva, cuyo objetivo principal es evaluar la supervivencia libre de progresión a 2 años comparando dos grupos de pacientes con diagnóstico de LBDCG, sin tratamiento previo y con valores de IPI en 3, 4 o 5, que recibieron manejo con quimioterapia RCHOP o dosis ajustadas de EPOCHR. Corresponde aclarar que la selección del esquema de quimioterapia a recibir en primera línea fue determinado por el médico tratante, en base a los lineamientos internacionales y al estado de arte que ha venido transformándose en el tiempo, teniendo en cuenta características del paciente como la edad y el estado funcional, y particularidades de la biología del tumor como la ki-67 y la célula de origen. El método de selección de la muestra fue no probabilístico. Se evaluaron todos los pacientes ingresados con diagnóstico de LBDCG, entre enero del 2012 y enero del 2020. Los datos se obtuvieron a través del registro institucional del grupo de hematología de la Clínica Universitaria Colombia de la ciudad de Bogotá.

Se incluyeron pacientes mayores de 18 años con diagnóstico confirmado por inmunohistoquímica de LBDCG, con IPI reportado en la historia clínica de 3 o más, y que recibieron en primera línea quimioterapia da EPOCH R o RCHOP y que además tuvieran un seguimiento por lo menos hasta la evaluación de la respuesta al final del tratamiento. Se excluyeron quienes tenían infección por VIH, otra malignidad activa o con linfoma primario del sistema nervioso central.

El desenlace primario fue la supervivencia libre de progresión, medida como el tiempo en meses transcurrido desde la fecha del diagnóstico hasta la fecha en que se presentó progresión o muerte. De esta manera si en el último contacto con el paciente, éste no había presentado el desenlace de progresión, la medición se censuró, obteniendo ese tiempo de seguimiento.

La supervivencia global fue medida como tiempo

en meses desde el diagnóstico hasta muerte por cualquier causa. Las tasas de respuesta fueron evaluadas de acuerdo a los criterios de respuesta de Lugano^(16,17).

Análisis estadístico.

Para la parte inicial del análisis se realizó una descripción de las variables de acuerdo con el grupo de tratamiento, en el cual las variables numéricas tuvieron como medida de resumen media o mediana acompañada de su medida de dispersión, desviación estándar o rango intercuartílico respectivamente.

Las variables cualitativas se clasificaron como frecuencias absolutas y relativas. Se realizó un análisis bivariado comparando las características basales de cada grupo, en el que se utilizaron para las variables cualitativas la prueba de Chi cuadrado de Pearson o prueba exacta de Fisher según la necesidad, y para las cuantitativas la comparación se realizó mediante t de Student.

Para la evaluación de supervivencia se utilizó el método no paramétrico de Kaplan-Meier y la comparación de las curvas mediante el log Rank Test. Posteriormente se realizó un análisis multivariado para determinar factores de riesgo para mortalidad y supervivencia libre de progresión. Para este efecto se usó el modelo de riesgos proporcionales de Cox. Se incluyeron en el análisis multivariado las variables conocidas de riesgo, a saber: radioterapia, edad mayor de 60 años, IPI intermedio alto versus alto y compromiso de dos o más sitios extra-nodales, tal como fue planeado desde el principio del estudio. El supuesto de riesgos proporcionales fue evaluado visualmente en las curvas y por medio de la prueba de Schonfield.

Todos los reportes incluyen resultados de intervalos de confianza del 95%. Se consideró una significancia estadística del 95%.

Para todo el análisis se utilizó el programa estadístico STATA 14.

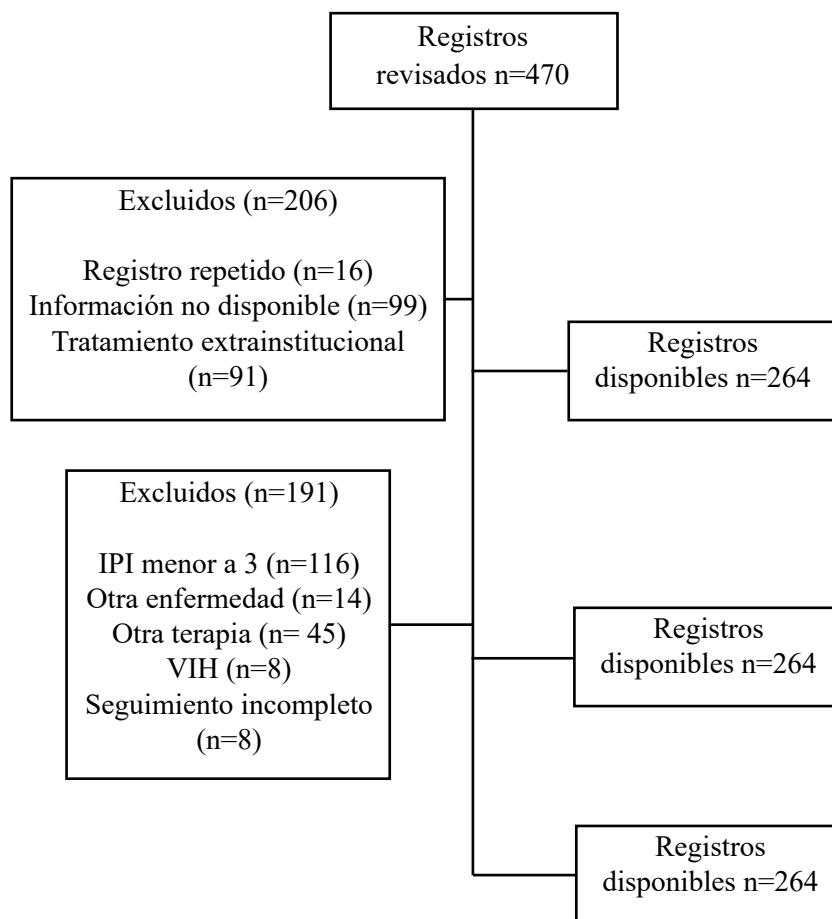
Consideraciones éticas

El estudio fue aprobado para su realización por el Comité de Ética Institucional de la Universidad Nacional de Colombia.

Resultados

La base de datos inicial incluyó 470 pacientes con diagnóstico de LBDCG realizado entre enero de

Figura 1. Diagrama de selección.



2012 y enero de 2020, de los cuales no fueron incluidos 14 pacientes (2.9%) por tener un diagnóstico diferente. Tampoco se incluyeron 45 pacientes (9.5%) que fueron tratados en primera línea con un protocolo de quimioterapia diferente a los evaluados en esta investigación (Figura 1). Luego de aplicar criterios de inclusión y exclusión se analizaron 73 pacientes, de los cuales 55 recibieron en primera línea RCHOP.

La mediana de seguimiento fue de 20.1 meses para toda la cohorte, de 15.8 y 22.1 meses para EPOCHR y RCHOP, respectivamente. De los individuos analizados, el 61% fueron hombres, la edad promedio fue de 56 años (DE 14,88), la mediana de edad para el grupo de RCHOP 63 años y de 43 años para EPOCHR. El 72% de los pacientes tuvo IPI 3, los porcentajes para IPI 4 y 5 fueron de 23% y 4%, respectivamente.

Las características basales de ambos grupos se muestran en la tabla 1. No se encuentran diferencias significativas entre los grupos de tratamiento. La ma-

yoría de los pacientes en ambos grupos fueron IPI 3, tuvieron estadio IV y enfermedad voluminosa. Se encontró una mayor probabilidad no estadísticamente significativa de recibir radioterapia en el grupo de EPOCHR 55% contra 36% del grupo RCHOP ($p=0.17$).

En los pacientes que recibieron en primera línea RCHOP (76%) la mediana de ciclos recibidos fue de 6 (rango 3-8), igual para aquellos que recibieron da EPOCH R la mediana fue 6 (rango 4-8), el máximo nivel alcanzado en quienes recibieron el protocolo de dosis ajustada fue +1 en el 27%, para los niveles +2, +3, +4 y +5 fueron de 16.6%, 38%, 11.1% y 5.5% respectivamente.

La mediana de tiempo desde el diagnóstico al inicio del tratamiento en los pacientes con terapia inicial da EPOCH R fue de 11 días (RIC 23) y para la terapia inicial con RCHOP fue de 18,5 días (RIC 27,25), sin diferencias estadísticamente significativas ($p=0.34$).

Tasa de respuesta

Para el grupo de RCHOP la tasa de respuesta completa fue de 54.6% y la tasa de respuesta parcial fue del 27.2%, llevando a una respuesta global de 81.8%. Para aquéllos que recibieron da EPOCHR, la res-

puesta global fue de 83.3%, compuesto por un 11.1% de respuestas parciales y 72.2% de respuestas completas. No se encontró diferencia estadísticamente significativa para las tasas de respuesta ($p=0.38$, test de Fisher).

Tabla 1. Análisis de las variables demográficas y clínicas según el tratamiento.

Variable	Categorías	EPOCHR		RCHOP		p
		n	%	n	%	
Edad mediana (IQR)		43	(14)	63	(25)	
Sexo	Masculino	12	66.6	33	60	0.78
	Femenino	6	33.3	22	40	
IPI	3	14	77.7	39	70.9	0.76
	4/5	4	22.2	16	29.1	
LDH	>210	18	100	47	85.4	0.18
	<210	0	0	8	14.5	
Estadio	II/III	6	33.3	19	34.6	1.0
	IV	12	66.6	36	65.4	
Enfermedad voluminosa	Sí	6	33.3	18	32.7	1.0
	No	12	66.6	37	67.2	
Compromiso extranodal	< 1	4	22.2	22	40	0.25
	2	14	77.7	33	60	
ECOG	< 2	11	61.2	42	76.3	0.23
	3/4	7	38.8	13	23.6	
Radioterapia	Sí	10	55.5	20	36.3	0.17
	No	8	44.5	35	63.6	

Figura 2. Grafica de Kaplan-Meier de los eventos de recaída y muerte según tratamiento

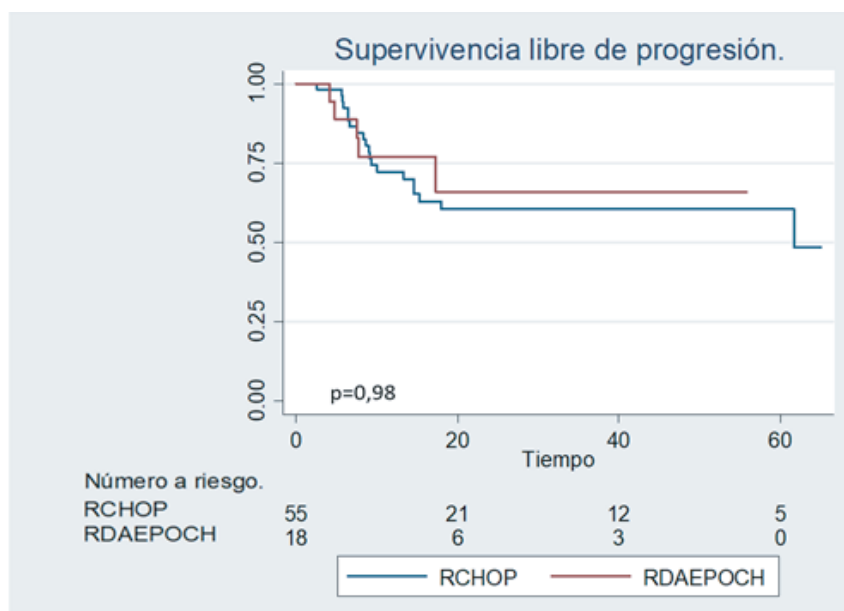
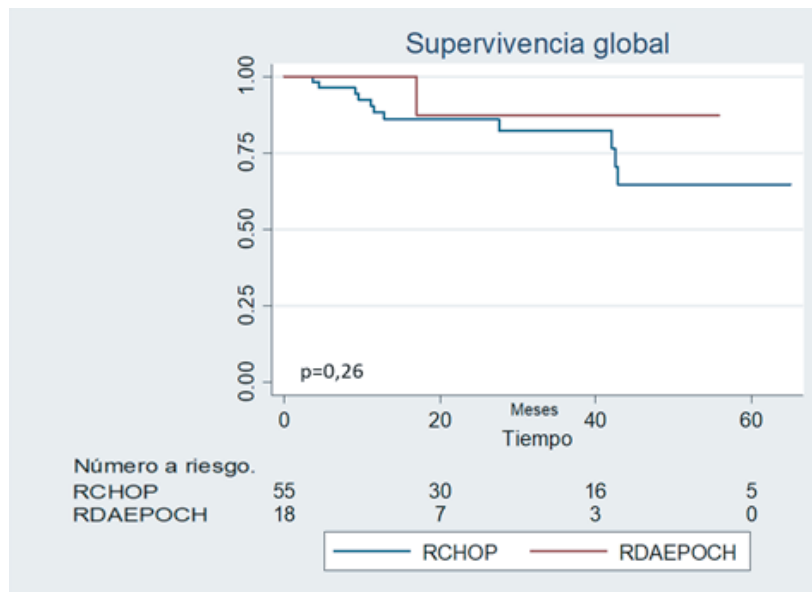


Figura 3. Grafica de Kaplan-Meier de la supervivencia global según tratamiento



Supervivencia libre de progresión

La mediana de supervivencia libre de progresión (SLP) del grupo de RCHOP fue de 61.7 meses (IC 95% 15.2 - NA), mientras que en el grupo que recibió da EPOCH R no se alcanzó.

La probabilidad de SLP a un año con da EPOCH R es de 69.93% (IC 95% 49% a 96%), y para el grupo de RCHOP de 72% (IC 95% 61% a 86%), y a 2 años la SLP fue de 66% (IC 95% 44.4% a 98.2%) y 63% (IC 95% 50.6% a 78.4%) (p=0.7) (Figura 2).

Supervivencia global

El porcentaje de muertes corresponde al 16.6% para la cohorte total. Las muertes durante el tratamiento fueron tres, que corresponde al 25% del total de las muertes, de los cuales dos se encontraban recibien-

do RCHOP. Las muertes restantes fueron consideradas asociadas a progresión de la enfermedad.

La mediana de supervivencia global no se alcanzó para ninguno de los dos tratamientos de primera línea. Para la terapia estándar RCHOP la mediana de supervivencia global fue NA (IC95% 42.5 - NA) igual que para da EPOCH R (IC95% 16.9 - NA). Al comparar las curvas de supervivencia no fue posible encontrar diferencias estadísticamente significativas con una p = 0.26.

La supervivencia global a un año es de 100% (IC 95% 100-100%) para los pacientes tratados con el protocolo infusional, y del 87,9% (IC 95% 79-97%) para los pacientes del grupo RCHOP (p=0.26) (Figura 3).

Tabla 2. Análisis univariado

Variable	HR	IC 95%		P
		Lím inf	Lím sup	
Primera línea DA EPOCH	0,84	0,31	2,27	0,7
Más de 60 años	0,97	0,44	2,13	0,94
Radioterapia	1,08	0,49	2,39	0,84
IPI	0,88	0,43	1,79	0,73
Compromiso extranodal	0,76	0,46	1,27	0,3
LDH elevada	4,51	0,58	35,1	0,14
Estadio avanzado	0,70	0,35	1,43	0,33

Análisis multivariado

Se realizó un análisis univariado donde se evaluaron las variables: edad (mayor de 60 años), tratamiento de primera línea, compromiso extranodal, uso de radioterapia, IPI y LDH. Ninguna de estas variables fue significativa desde el punto de vista estadístico, pero dado el valor pronóstico de las mismas se decidió incluirlas en el análisis multivariado.

Se realizó un análisis multivariado mediante el método de Regresión de Cox sin encontrar variables pronósticas para supervivencia libre de progresión. El tratamiento con da EPOCH R, HR 1.14 (IC 95% 0.42 - 3.11) ($p=0.8$), edad mayor de 60 años HR 0.65 (IC 95% 0.25 a 1.68), radioterapia HR 1.24 (IC 95% 0.56 a 2.8), y más de un compromiso extranodal HR 1.23 (IC 95% 0.27 a 5.68).

Discusión

En este estudio se comparó la supervivencia libre de progresión del grupo tratado con RCHOP, con aquéllos que recibieron da EPOCH R en pacientes de alto riesgo clínico. No fue posible encontrar diferencia en SLP a dos años en los dos grupos comparados (66 % vs 63%) ($p=0.7$).

El grupo checo de estudio de linfomas publicó un estudio en el que realizó la misma comparación que se llevó a cabo en esta ocasión, con un grupo de pacientes muy similar al que hizo las veces de muestra en el presente trabajo. En dicho estudio, tras un seguimiento de 2.3 años, hallaron curvas de supervivencia libre de progresión que se asemejan a las reportadas en este documento, sin llegar a alcanzar la mediana para ninguno de los dos grupos terapéuticos y sin lograr encontrar diferencia significativa entre los dos protocolos de quimioterapia⁽¹⁸⁾.

Los resultados de este estudio difieren a los mostrados por Zhang et al. quienes incluyeron pacientes de alto riesgo tratados con RCHOP o da EPOCH R, y encontraron una mediana de SLP de 20 meses para el grupo de RCHOP y ligeramente mayor para el grupo de da EPOCHR, ($p=0.015$) sugiriendo una diferencia a favor del protocolo infusional, pero sin lograr diferencias en la supervivencia global en ambos grupos ($p=0.19$)⁽¹⁹⁾, SLP menor a lo encontrado en el presente estudio.

Evaluando los desenlaces del grupo sometido a RCHOP se evidencia que la mediana aquí reportada parece ser superior a la encontrada en pacientes de alto riesgo por otros estudios, donde la mediana de

supervivencia libre de progresión es cercana a los tres años⁽⁷⁾. Por otra parte, para da EPOCH R en reportes con seguimiento más prolongado se encontró que en el grupo de alto riesgo por IPI la supervivencia libre de eventos fue de 45.2% evaluada a 10 años. En estos estudios no reportan la mediana de supervivencia libre de progresión del grupo de alto riesgo, por lo cual no podemos hacer una comparación con los resultados descritos en este trabajo^(11,14). En cuanto a las tasas de respuesta, que para este estudio es un desenlace secundario, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en respuesta global ni en respuesta completa ($p=0.38$). No obstante, se evidencia una tendencia a lograr mayor tasa de respuestas completas en el grupo de da EPOCH R. Para aquéllos que recibieron RCHOP la tasa de respuesta global fue de 81.8%, muy similar a lo encontrado en otros estudios que reportan 81.4%, de las cuales el 64% corresponden a respuestas completas. Para da EPOCHR la tasa de respuesta global fue de 83.3%, que no difiere a lo reportado por Zhang et al. quienes encontraron una tasa respuesta global de 81.5%⁽¹⁹⁾.

Como limitaciones de este estudio encontramos, primero, que se trata de un grupo pequeño principalmente en el brazo del grupo da EPOCH R, lo cual nos lleva a tener un poder bajo para detectar diferencias entre los grupos. Esto a pesar de que los datos se tomaron de un centro con un alto volumen de pacientes con malignidad hematológica y de un período de tiempo significativo (2012 -2020). Solamente el 14% de los pacientes con diagnóstico histológico de LBDCG cumplió con los criterios de inclusión. Esto podrá ser solventado por medio de la participación de otros centros y la ampliación del seguimiento, como está proyectado.

El estudio no planeó la medición sistemática del perfil molecular de riesgo de este tipo de pacientes, como son cMYC, BCL6 y BCL2. Esto nos puede llevar a un sesgo en los resultados debido a que pueden estar distribuidos de manera heterogénea entre los grupos. El carácter retrospectivo del estudio puede generar alguna variación de los tratamientos recibidos, que no puede ser controlada por el investigador. Asimismo puede haber una pérdida de seguimiento de los pacientes más alta que en un estudio de características prospectivas, llevando a sesgos en los resultados.

Ahora, frente a la ausencia de diferencias

estadísticamente significativas en supervivencia libre de progresión, se considera que hay varias razones que podrían explicar dicho fenómeno. En primer lugar, esto puede deberse a que realmente no existe diferencia entre los tratamientos evaluados. Por otra parte, como ya fue mencionado, el número de pacientes y el tiempo de seguimiento no son suficientes para evidenciar una diferencia en supervivencia. Finalmente, con base en las comparaciones se plantea la hipótesis de que es posible que en nuestra población los resultados con RCHOP sean mejores a lo reportado por otros grupos.

Como fortaleza del estudio encontramos que es una experiencia de la vida real, plasmada en un estudio clínico. En Latinoamérica son escasos los estudios

sobre el uso de estrategias para poder revertir el pronóstico adverso basal de los pacientes con LBDCG de alto riesgo.

Este trabajo compara los dos protocolos de quimioterapia más frecuentemente utilizados en el LBDCG de alto riesgo y brinda un panorama de la supervivencia de este grupo de pacientes en un centro de referencia de Bogotá, Colombia.

Conclusión

En este estudio no fue posible encontrar diferencias en términos de supervivencia libre de progresión entre los tratamientos. Sin embargo, no significa que no existan, dada la falta de poder del estudio y el tiempo de seguimiento.

Conflictos de interés: Los autores declaran no poseer conflictos de interés.

Referencias

1. Laurini JA, Perry AM, Boilesen E y col. Classification of non-Hodgkin lymphoma in Central and South America: a review of 1028 cases. *Blood*. 2012;120(24):4795-4801.
2. Howlader N, Noone AM, Krapcho M y col. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2016, National Cancer Institute. Published online April 2019. https://seer.cancer.gov/csr/1975_2016/
3. Perry AM, Diebold J, Nathwani BN y col. Non-Hodgkin lymphoma in the developing world: review of 4539 cases from the International Non-Hodgkin Lymphoma Classification Project. *Haematologica*. 2016;101(10):1244-1250.
4. Teras LR, DeSantis CE, Cerhan JR, Morton LM, Jemal A, Flowers CR. 2016 US lymphoid malignancy statistics by World Health Organization subtypes: 2016 US Lymphoid Malignancy Statistics by World Health Organization Subtypes. *CA Cancer J Clin*. 2016;66(6):443-459.
5. Combariza JF, Lombana M, Torres AM, Castellanos AM, Arango M. General features and epidemiology of lymphoma in Colombia. A multicentric study. *Ann Hematol*. 2015;94(6):975-980.
6. Pfreundschuh M, Trümper L, Österborg A y col. CHOP-like chemotherapy plus rituximab versus CHOP-like chemotherapy alone in young patients with good-prognosis diffuse large-B-cell lymphoma: a randomized controlled trial by the MabThera International Trial (MInT) Group. *Lancet Oncol*. 2006;7(5):379-391.
7. Pfreundschuh M, Schubert J, Ziepert M y col. Six versus eight cycles of bi-weekly CHOP-14 with or without rituximab in elderly patients with aggressive CD20+ B-cell lymphomas: a randomised controlled trial (RICOVER-60). *Lancet Oncol*. 2008;9(2):105-116.
8. Ziepert M, Hasenclever D, Kuhnt E y col. Standard International Prognostic Index Remains a Valid Predictor of Outcome for Patients With Aggressive CD20+ B-Cell Lymphoma in the Rituximab Era. *J Clin Oncol*. 2010;28(14):2373-2380.
9. Wilson WH, Grossbard ML, Pittaluga S y col. Dose-adjusted EPOCH chemotherapy for untreated large B-cell lymphomas: a pharmacodynamic approach with high efficacy. *Blood*. 2002;99(8):2685-2693.
10. Wilson WH, Dunleavy K, Pittaluga S y col. Phase II Study of Dose-Adjusted EPOCH and Rituximab in Untreated Diffuse Large B-Cell Lymphoma With Analysis of Germinal Center and Post-Germinal Center Biomarkers. *J Clin Oncol*. 2008;26(16):2717-2724.

11. Purroy N, Bergua J, Gallur L y col. Long-term follow-up of dose-adjusted EPOCH plus rituximab (DA-EPOCH-R) in untreated patients with poor prognosis large B-cell lymphoma. A phase II study conducted by the Spanish PETHEMA Group. *Br J Haematol.* 2015;169(2):188-198.
12. Petrich AM, Gandhi M, Jovanovic B y col. Impact of induction regimen and stem cell transplantation on outcomes in double-hit lymphoma: a multicenter retrospective analysis. *Blood.* 2014;124(15):2354-2361.
13. Landsburg DJ, Falkiewicz MK, Maly J y col. Outcomes of Patients With Double-Hit Lymphoma Who Achieve First Complete Remission. *J Clin Oncol.* 2017;35(20):2260-2267.
14. Wilson WH, Jung S-H, Porcu P y col. A Cancer and Leukemia Group B multi-center study of DA-EPOCH-rituximab in untreated diffuse large B-cell lymphoma with analysis of outcome by molecular subtype. *Haematologica.* 2012;97(5):758-765.
15. Bartlett NL, Wilson WH, Jung S-H y col. Dose-Adjusted EPOCH-R Compared With R-CHOP as Frontline Therapy for Diffuse Large B-Cell Lymphoma: Clinical Outcomes of the Phase III Inter-group Trial Alliance/CALGB 50303. *J Clin Oncol.* 2019;37(21):1790-1799.
16. Cheson BD, Ansell S, Schwartz L y col. Refinement of the Lugano Classification lymphoma response criteria in the era of immunomodulatory therapy. *Blood.* 2016;128(21):2489-2496.
17. Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF y col. Recommendations for Initial Evaluation, Staging, and Response Assessment of Hodgkin and Non-Hodgkin Lymphoma: The Lugano Classification. *J Clin Oncol.* 2014;32(27):3059-3067.
18. Šimkovič M, Móciková H, Ďuraš J y col. DA-EPOCH-R VERSUS R-CHOP IN HIGH RISK DLBCL PATIENTS: ANALYSIS OF THE CZECH LYMPHOMA STUDY GROUP (CLSG). *Hematol Oncol.* 2019;37:433-434.
19. Zhang X-Y, Liang J-H, Wang L y col. DA-EPOCH-R improves the outcome over that of R-CHOP regimen for DLBCL patients below 60 years, GCB phenotype, and those with high-risk IPI, but not for double expressor lymphoma. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2019;145(1):117-127.



Atribución – No Comercial – Compartir Igual (by-nc-sa): No se permite un uso comercial de la obra original ni de las posibles obras derivadas, la distribución de las cuales se debe hacer con una licencia igual a la que regula la obra original. Esta licencia no es una licencia libre.

Púrpura trombocitopénica inmune: tratamiento de segunda línea, experiencia en el Sanatorio Güemes centrada en trombomiméticos.

Inmune thrombocytopenic purpura: second line treatment,
experience in Sanatorio Güemes based on thrombopoietin
receptor agonist.

Petro, Kira¹; Sgromo, Mariana¹; Boedo, Lucía¹; Mandrile, Araceli¹;
Almeida, Lautaro².

¹ Sanatorio Güemes.

² Asesor médico área hematología, Laboratorio Raffo.

kirapetro@gmail.com

Fecha recepción: 22/11/2020

Fecha aprobación: 2/12/2020

TRABAJO INTEGRADOR FINAL DESTACADO EN EL MARCO DEL CURSO DE LA CARRERA DE MÉDICO
ESPECIALISTA EN HEMATOLOGÍA 2017-2019.



ARTICULO
ORIGINAL

HEMATOLOGÍA
Volumen 24 n° 3: 19-24
Septiembre - Diciembre 2020

Palabras claves: trombocitopenia,
trombopoyetina,
romiplostim,
eltrombopag.

Keywords: thrombocytopenia,
trombopoietin,
romiplostim,
eltrombopag.

Introducción

La púrpura trombocitopénica inmune (PTI) se define como la disminución del recuento de plaquetas por debajo de 100000/ μ l, no asociado a otras citopenias y cuyo mecanismo de origen es autoinmune. Desde el año 2009, el Grupo de Trabajo Internacional (*International Working Group*: IWG) sobre PTI, estandarizó la terminología, definiciones y criterios para el manejo de estos pacientes y, estableció el término trombocitopenia inmune, por la presentación clínica y fisiopatología de la enfermedad⁽²⁾.

El diagnóstico de PTI primaria se establece por exclusión de otras causas que pudieran producir trombocitopenia aislada. Entre ellas están: el lupus

eritematoso sistémico, la leucemia linfática crónica, la infección por virus de la hepatitis C, el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y la infección por *Helicobacter pylori*. Además, debe descartarse la exposición a drogas que inducen producción de anticuerpos que median la destrucción plaquetaria: heparina, abciximab, paracetamol, alemtuzumab, amiodarona, rifampicina, ceftriaxona, carbamacepina, fenitoína y ácido valproico⁽²⁾.

La presentación de los pacientes con PTI primaria puede ser variable: desde la trombocitopenia como único hallazgo de laboratorio hasta el sangrado severo. En cuanto al curso clínico, el 75% de pacientes adultos progresan a la cronicidad⁽³⁾.

Con respecto a su fisiopatología, inicialmente se describió como causa principal la presencia de autoanticuerpos dirigidos contra las plaquetas. El descubrimiento de la trombopoyetina (TPO), principal regulador de la producción plaquetaria, permitió mejorar el conocimiento acerca de la fisiopatología de la enfermedad: a la destrucción plaquetaria se sumó la incapacidad en su producción⁽⁴⁾.

Desde el punto de vista terapéutico la primera línea incluye la utilización de corticoides e inmunoglobulina. La segunda línea de tratamiento comprende tres estrategias: la esplenectomía, la inmunosupresión (principalmente con rituximab) y, en los últimos años, los agonistas de los receptores de trombopoyetina: romiplostim y eltrombopag. Estos últimos han cambiado el manejo de la PTI crónica, minimizando el riesgo de sangrado y logrando una respuesta duradera con menos efectos secundarios⁽¹⁾.

En términos generales, tanto la esplenectomía como el rituximab logran respuestas sostenidas a largo plazo. La primera otorgaría remisiones más duraderas, alcanzando tasas del 85%, pero al cabo de 10 años se observa un 30% de recaídas⁽⁵⁾. Aquellos pacientes que fallan a la esplenectomía pueden ser tratados con bajas dosis de corticoides nuevamente. Si bien la esplenectomía resulta costo-efectiva para la mayoría de los sistemas de salud, es un tratamiento irreversible, invasivo, que resulta en la pérdida de las funciones esplénicas y cuyo tiempo de respuesta no puede predecirse con exactitud. Teniendo en cuenta estos motivos, y por la mayor frecuencia de comorbilidades asociadas con la edad, no se recomienda en pacientes mayores a 60-70 años⁽¹⁵⁾.

El rituximab representa una alternativa en pacientes no candidatos a esplenectomía, con una mediana de duración de respuesta de 11 meses y mantenimiento de ésta a 5 años del 21%⁽³⁾.

En el caso de los agonistas de receptores de trombopoyetina (TPO), también llamados trombomiméticos, se requiere de su administración continua para mantener recuentos plaquetarios seguros⁽⁶⁾. Estas drogas representan un avance importante en el tratamiento de segunda línea en la práctica clínica. Actualmente se encuentran aprobados eltrombopag y romiplostim como alternativas en pacientes no respondedores, en quienes la esplenectomía puede conllevar complicaciones, en aquellos pacientes con contraindicaciones para el uso de rituximab, o bien

en aquellos casos en los que se requiere normalizar el recuento plaquetario para la realización de algún procedimiento quirúrgico⁽⁷⁾.

Eltrombopag es un agente trombomimético no peptídico que se une al dominio intracelular del receptor MPL en la región H499, activando las tres vías de señalización y permitiendo al megacariocito amplificarse y aumentar el número de plaquetas, a través de la fragmentación del citoplasma. Aprobado en el 2008 por la FDA para el tratamiento de PTI crónica, la dosis inicial recomendada es de 50 mg, con incremento a 75 mg si no se obtiene respuesta adecuada luego de tres semanas de tratamiento. Demostró eficacia y buen perfil de seguridad en el tratamiento de la PTI, siendo también efectivo en otras condiciones clínicas como la plaquetopenia relacionada con la infección por el virus de hepatitis C o la inducida por quimioterapia en pacientes con diagnóstico de aplasia medular severa^(8,9).

El romiplostim es un agonista peptídico que se une al receptor MPL de manera similar a la TPO e induce, con mayor intensidad, la activación de las vías STAT y ERK, permitiendo al megacariocito amplificarse. De esta manera, al competir con la unión del ligando natural, el romiplostim induciría una respuesta trombomimética estable⁽¹⁰⁾. Aprobado en 2008 por la FDA, inicialmente se probó en ensayos fase I en sujetos sanos, encontrándose que, a dosis únicas endovenosas o subcutáneas, producía un aumento en el recuento plaquetario con efecto máximo entre los días 12 y 16, dosis dependiente⁽¹¹⁾.

En el presente trabajo se evaluaron pacientes con diagnóstico de púrpura trombocitopénica inmune primaria con seguimiento en el Sanatorio Güemes. El objetivo es describir la eficacia y seguridad del tratamiento con trombomiméticos en segunda línea.

Material y métodos

En el presente análisis se evaluaron de forma retrospectiva pacientes asistidos en el Servicio de Hematología del Sanatorio Güemes entre enero 2015 y junio 2018. Los datos se obtuvieron a partir de la revisión de la historia clínica electrónica única disponible en nuestro centro.

Los criterios de inclusión fueron: edad mayor a 18 años, pacientes con diagnóstico de PTI primaria que requirieron trombomiméticos como segunda línea de tratamiento, ya sea por recaída de enfermedad, falta de respuesta a corticoides o requerimiento de

corticoides en altas dosis y durante períodos de tiempo prolongado para mantener una respuesta adecuada.

Se excluyeron los casos con diagnóstico de PTI asociada a otra patología, ya sea infecciosa, oncológica y/o reumatológica.

Se analizaron las características demográficas (sexo y edad), el recuento de plaquetas al diagnóstico, el tiempo de respuesta a los trombomiméticos, la presencia de complicaciones hemorrágicas y los efectos adversos observados.

La respuesta al tratamiento fue evaluada según criterios del IWG⁽²⁾.

Resultados

Se incluyeron 44 pacientes con diagnóstico de PTI primaria que fueron tratados en primera línea con corticoides, 29 (65%) mujeres y 15 (35%) hombres, con una mediana de edad al diagnóstico de 61 años. La mediana del recuento plaquetario al ingreso a la institución fue de 12000 plaquetas/mm³ (Tabla 1).

De los 44 pacientes evaluados, 15 (34%) requirieron uso concomitante de inmunoglobulina además de corticoides en la primera línea de tratamiento, por presencia de hemorragias severas.

Segundas líneas de tratamiento fueron requeridas en el 36% (n: 16) de los casos. Los tratamientos de segunda línea utilizados fueron: esplenectomía (n: 1), rituximab (n: 2), agonistas del receptor de trombopoyetina: eltrombopag (n: 6) y romiplostim (n: 7). Las circunstancias clínicas que llevaron a emplear segundas líneas incluyeron: la refractariedad, en 4 casos, la recaída luego de la suspensión de corticoides y/o el requerimiento de altas dosis en forma prolongada, en 12 casos.

Dentro de los 16 pacientes que recibieron segunda línea, 13 utilizaron trombomiméticos, entre los cuales 61% (n: 8) fueron mujeres y 39% (n: 5) fueron hombres. La mediana de edad fue 58 años, con un

mínimo de 20 y un máximo de 79 años.

La respuesta global a los trombomiméticos fue del 70%. El 15% (n: 2) resultaron refractarios y requirieron tercera línea con esplenectomía; y en otro 15% (n: 2) no fue posible continuar el seguimiento, ya que fueron derivados a otra institución luego de iniciar el tratamiento.

En los dos pacientes que resultaron refractarios a trombomiméticos (uno a romiplostim y uno a eltrombopag) se realizó esplenectomía y se reinició el mismo trombomimético que habían recibido inicialmente, obteniendo respuesta en ambos casos. Estos dos casos no fueron incluidos en el análisis del tiempo de respuesta por considerarse inicialmente refractarios.

El tiempo de respuesta global fue de 14 días, con un mínimo de 7 y un máximo de 21 días. Al discriminar según el tipo de trombomimético las medianas de tiempo de respuesta fueron de 12 días (10 a 15 días) para romiplostim y 21 días (7 a 21 días) para eltrombopag. A pesar de observarse una diferencia, la misma no puede considerarse estadísticamente significativa por el bajo número de pacientes evaluados. Respecto de los eventos adversos más frecuentemente presentados se registraron hemorragias leves en 57% de pacientes que recibieron romiplostim y 33% de los que recibieron eltrombopag; y trombocitosis en 28% de los que fueron tratados con romiplostim y 16% con eltrombopag.

La totalidad de eventos adversos (EA) en orden de frecuencia se enumera en la Tabla 2.

Cabe destacar que en uno de los pacientes que presentó trombocitosis bajo tratamiento con romiplostim se debió descender y prolongar los intervalos entre dosis, evidenciando una respuesta sostenida, por lo cual se decidió suspender el trombomimético. En una evaluación a 6 meses de la última aplicación de romiplostim, mantenía un recuento de plaquetas normal.

Tabla 1. Mediana de edad y recuento de plaquetas al ingreso.

N: 44	29 (65%) mujeres
	15 (35%) hombres
Mediana de edad:	61 años (de 20 a 86 años)
Mediana recuento:	12000 plaquetas/mm ³ (de 3000 a 72000 plaquetas/mm ³)

Tabla 2. EA romiplostim y eltrombopag

	Romiplostim	Eltrombopag
Sangrado leve	57%	33%
Sangrado severo	28%	0%
Trombocitosis	28%	16%
Trombosis	28%	0%
Insuficiencia renal	14%	0%
Toxicidad gastrointestinal	0%	16%
Cefalea	0%	0%
Toxicidad hepática	0%	0%

Discusión

La PTI es un desorden autoinmune adquirido, definido por trombocitopenia aislada en ausencia de otras causas demostrables, siendo un desafío en la práctica médica hematológica.

Las manifestaciones clínicas son altamente heterogéneas, pudiendo observarse desde pacientes asintomáticos hasta complicaciones hemorrágicas de severidad variable. Si bien la primera línea de tratamiento con corticoides logra respuestas en la mayoría de los pacientes, existe una proporción de pacientes adultos que evolucionan hacia la cronicidad, requiriendo una segunda línea terapéutica^(1,12). Históricamente, el tratamiento de estos pacientes tenía como objetivo disminuir o evitar la destrucción plaquetaria, para lo cual se utilizaba la esplenectomía que, si bien tenía altas tasas de respuesta a largo plazo, se asociaba a alta morbilidad⁽¹³⁾.

Otras estrategias de segunda línea se basaban en la inmunosupresión, con menores tasas de respuesta y/o mayor recaída y con mayor mortalidad por complicaciones infecciosas que hemorrágicas⁽¹⁾.

Con el descubrimiento del rol de la trombopoyetina en la megacariopoyesis y el mantenimiento del recuento plaquetario, el enfoque del tratamiento fue redirigido hacia el aumento en la producción de plaquetas mediante el uso de agonistas de la trombopoyetina.

Eltrombopag y romiplostim, con sus diferentes mecanismos de acción, fueron hasta el momento de realización de este análisis los trombomiméticos aprobados para su utilización en PTI. Evaluados en ensayos clínicos fase III, demostraron seguridad y eficacia a largo plazo en comparación con otras estrategias de segunda línea utilizadas clásicamente,

por lo que la esplenectomía se realiza con menor frecuencia^(1,3).

En nuestra población se observaron características demográficas similares a las descritas en la literatura, con predominio femenino y una mediana de edad en la sexta década de vida. Las tasas de respuesta y de requerimiento de segundas líneas también mostraron resultados similares, con un perfil de eficacia y seguridad de los trombomiméticos acorde a lo reportado en la literatura.

Dentro de los efectos secundarios, el resultado de los estudios sugiere una asociación entre el uso continuo de trombomiméticos y el desarrollo de fibrosis reticulínica en médula ósea, siendo reversible en algunos casos al discontinuar el tratamiento. Su impacto clínico al momento no está dilucidado, no existiendo recomendaciones formales para su manejo.

En nuestra población se realizó biopsia de médula ósea en todos los pacientes antes de iniciar el tratamiento de segunda línea con trombomiméticos. Durante el seguimiento ningún paciente presentó hallazgos clínicos o de laboratorio que pudieran vincularse al desarrollo de mielofibrosis.

El desarrollo de mielofibrosis en pacientes con PTI que reciben trombomiméticos representa un efecto adverso de baja frecuencia pero grave, una sugerencia posible sería realizar biopsia de médula ósea ante la aparición de nuevas citopenias, discontinuando el tratamiento en aquellos pacientes con fibrosis reticulínica grado 2 o 3⁽¹⁴⁾. Se aguardan resultados de ensayos con mayor seguimiento para aclarar su verdadera trascendencia.

Respecto al riesgo de trombosis, existe evidencia de aumento de trombosis arterial y venosa en pacientes con PTI, con un riesgo acumulativo a 5 años de

1,4% para eventos venosos y de 3,2% para eventos arteriales⁽¹⁵⁾.

Se ha reportado su asociación con el uso de ambos trombomiméticos, ocurriendo con mayor frecuencia en pacientes con esplenectomía previa o factores de riesgo cardiovascular. La mayoría de los eventos se resolvieron favorablemente, pudiendo continuar el tratamiento.

En nuestros pacientes se produjo en un bajo porcentaje (n: 2) en el grupo tratado con romiplostim, en quienes se realizó tratamiento anticoagulante sin complicaciones, manteniendo el tratamiento trombomimético con un recuento seguro de plaquetas.

El uso de trombomiméticos en pacientes con riesgo trombótico aumentado debe ser individualizado, debiendo utilizarse con precaución de acuerdo con la presencia o riesgo de hemorragias. En aquéllos que desarrollan eventos trombóticos, el tratamiento anticoagulante debe indicarse monitorizando frecuentemente el recuento de plaquetas.

El Consenso Internacional para manejo de PTI y la Guía de la ASH de los años 2010 y 2011 respectivamente, contemplan el uso de esplenectomía, inmunosupresión (fundamentalmente rituximab) y trombomiméticos con diferentes niveles de evidencia⁽⁶⁾ (Tabla 3).

Tabla 3. Evidencia en tratamiento de segunda línea.

Tratamiento de segunda línea	Nivel de recomendación	
	Consenso Internacional	Guía ASH
Esplenectomía	C	2C
Rituximab	B	2C
Trombomiméticos	A	1B

Estas recomendaciones fueron realizadas con poca evidencia sobre la eficacia y seguridad a largo plazo disponible en el momento de su publicación.

Las Guías de Diagnóstico y Tratamiento de la Sociedad Argentina de Hematología en su edición 2017/2019, sugieren agonistas de TPO sobre rituximab (grado 2A); trombomiméticos o rituximab por sobre esplenectomía antes del año del diagnóstico (grado 2A) y esplenectomía por sobre tratamiento médico en PTI crónica (grado 2B)(16,17).

A pesar de las limitaciones de nuestro análisis por el bajo número de pacientes, pudimos observar que los trombomiméticos resultaron ser una estrategia

eficaz y segura en el manejo de segunda línea de pacientes con PTI crónica. En nuestra experiencia la esplenectomía fue realizada en un bajo número de pacientes por su morbimortalidad, fundamentalmente ante el fracaso terapéutico con eltrombopag o romiplostim.

Consideramos que la elección de tratamiento de segunda línea debe individualizarse, centrando al paciente como protagonista en la elección de éste, teniendo en cuenta el curso crónico de la enfermedad, la edad, la presencia o riesgo de hemorragia, el riesgo quirúrgico y la inmunosupresión.

Conflictos de interés: Los autores declaran no poseer conflictos de interés.

References

1. Cuker A. Transitioning patients with immune thrombocytopenia to second-line therapy: Challenges and best practices. *American Journal of Hematology*. 2018; 93(6):816-823.
2. Rodeghiero F, Stasi R, Gernsheimer T et al. Standardization of terminology, definitions and outcome criteria in immune thrombocytopenic purpura of adults and children: report from an international working group. *Blood*. 2009; 113:2386.
3. Michele P, Lambert, Gernsheimer T. Clinical updates in adult immune thrombocytopenia. *Blood*. 2017; 129:2829-2835.
4. Stasi R, Newland AC. ITP: a historical perspective. *British Journal of Haematology*. 2011 153(4), 437-450.
5. Ghanima W, Godeau B, Cines DB, Bussel JB. How I treat immune thrombocytopenia: the choice between splenectomy or a medical therapy as a second-line treatment. *Blood*. 2012; 120:960.
6. George JN. Sequence of treatments for adults with primary immune thrombocytopenia. *American Journal of Hematology*. 2012; 87(S1), S12-S15.
7. Neunert C, Lim W, Crowther M et al. The American Society of Hematology evidence-based practice guideline for immune thrombocytopenia. *Blood*. 2011; 117:4190.
8. Raymond S et al. Eltrombopag (EPAG) Treatment Improved Platelet Counts in Patients with Persistent or Chronic Immune Thrombocytopenia during a 2-Year, Phase IV, Open-Label Study. *Blood*. 2017; 130:3628.
9. Cheng G, Saleh MN, Marcher C et al. Eltrombopag for management of chronic immune thrombocytopenia (RAISE): a 6-month, randomised, phase 3 study. *The Lancet*. 2011; 377(9763), 393-402.
10. Raslova H, Vainchenker W & Plo I. Eltrombopag, a potent stimulator of megakaryopoiesis. *Haematologica*. 2016; 101(12), 1443-1445.
11. Wang B, Nichol J, Sullivan T. Pharmacodynamics and pharmacokinetics of AMG 531, a novel thrombopoietin receptor ligand. *Clin Pharmacol Ther*. 2004 Dec;76(6):628-38.
12. Provan D, Stasi R, Newland AC et al. International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. *Blood*. 2010; 115(2):168.
13. Rodeghiero F. A critical appraisal of the evidence for the role of splenectomy in adults and children with ITP. *British Journal of Haematology*. 2018; 181(2), 183-195.
14. Ghanima W, Geyer JT, Lee CS et al. Bone marrow fibrosis in 66 Immune Thrombocytopenia patients treated with thrombopoietin receptor agonists: a single center long-term follow-up. *Haematologica*. 2014 May;99(5):937-44.
15. Ruggeri M, Tosetto A, Palandri F et al. Thrombotic risk in patients with primary immune thrombocytopenia is only mildly increased and explained by personal and treatment-related risk factors. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2014; 12(8), 1266-1273.
16. Rapetti M, Donato H, Fassi D y col. Trombocitopenia Inmune. Guías de diagnóstico y tratamiento, Sociedad Argentina de Hematología. 2017; 213-227.
17. Donato, H, Fassi D y col, Trombocitopenia Inmune. Guías de diagnóstico y tratamiento, Sociedad Argentina de Hematología. 2019; 219-235.



Atribución – No Comercial – Compartir Igual (by-nc-sa): No se permite un uso comercial de la obra original ni de las posibles obras derivadas, la distribución de las cuales se debe hacer con una licencia igual a la que regula la obra original. Esta licencia no es una licencia libre.

Estudio de biodisponibilidad comparativa de Binap® (ibrutinib 140 mg) de Laboratorio Varifarma S.A. respecto al producto de referencia Imbruvica®.

Bioequivalence study of Binap®, ibrutinib 140 mg capsules manufactured by Laboratorio Varifarma S.A., compared to the reference product Imbruvica®.

Hunzicker GA¹; Rodríguez MP¹; Baldo MN^{1,2};
Acevedo MC¹; Lorenzón G¹; Fritz MC¹;
Mansilla C¹; Vergara S¹; Rosenbrock L¹; Gossis S³;
Cembal S³; Domínguez MC¹; Bertoncini CW^{1,2}.

¹ Centro de Investigación Biofarmacéutica DominguezLab.
Paraná, Entre Ríos, Argentina.

² Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas,
CONICET, Argentina.

³ Laboratorio Varifarma S.A. Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

carlos.bertoncini@dominguezlab.com.ar

Fecha recepción: 14/8/2020
Fecha aprobación: 26/11/2020



ARTICULO
ORIGINAL

HEMATOLOGÍA
Volumen 24 n° 3: 25-37
Septiembre - Diciembre 2020

Palabras claves: farmacocinética clínica, inhibidores de tirosin kinasa, leucemia linfocítica crónica, linfoma de células del manto, ibrutinib.

Keywords: clinical pharmacokinetics, tyrosin kinase inhibitors, chronic lymphocytic leukemia, mantle cell lymphoma, ibrutinib.

Introducción

El ibrutinib es un fármaco antineoplásico que se encuentra indicado principalmente en el tratamiento del linfoma de células del manto y leucemia linfocítica crónica. La acción terapéutica del ibrutinib es ejercida al reducir la actividad de la enzima tirosina quinasa de Bruton. En el presente estudio se reporta la bioequivalencia de Binap®, una nueva formulación de ibrutinib 140 mg, de Laboratorio Varifarma S.A., respecto del producto de referencia Imbruvica® 140 mg, de Janssen Cilag Farmacéutica S.A.

La investigación consistió en un estudio abierto a dosis única de 140 mg de ibrutinib, en ayunas, en 36 voluntarios sanos masculinos. Se estableció un diseño cruzado, pareado, replicado, de dos secuencias y cuatro períodos (2 x 4) y con un período de lavado de 7 días entre cada período. El ibrutinib plasmático se determinó por medio de una metodología validada empleando cromatografía líquida de alta performance acoplado a un detector de espectrometría de masas de triple cuadrupolo en tándem (HPLC-MS/MS). Los resultados obtenidos indican que cuando

se administra a sujetos sanos una dosis única de 140 mg, ambas formulaciones muestran en promedio perfiles farmacocinéticos prácticamente idénticos. Los parámetros farmacocinéticos evaluados fueron concentración máxima plasmática (C_{max}), área bajo la curva farmacocinética a último tiempo de muestreo y extrapolada a infinito (ABC_{0-T} y $ABC_{0-\infty}$), tiempo al cual se alcanza la concentración máxima plasmática (T_{max}), tiempo medio de eliminación ($T_{1/2}$) y constante de eliminación (K_{el}). El análisis estadístico de los datos para demostrar bioequivalencia se realizó sobre los parámetros farmacocinéticos C_{max} , ABC_{0-T} y $ABC_{0-\infty}$, conforme criterios de bioequivalencia nacionales e internacionales para un intervalo de confianza del 90% ($IC_{90\%}$). El análisis de varianza (ANOVA) con los datos logarítmicamente transformados arroja un coeficiente de variabilidad intra-sujeto (CV_{intra}) similar tanto para Binap® como para Imbruvica®, del orden del 60% para C_{max} y 46% para ABC_{0-T} . Para el parámetro ABC_{0-T} el punto medio estimado es 96,4 % ($IC_{90\%}$ de 85,4 a 108,9 %), para $ABC_{0-\infty}$ el punto medio estimado es de 99,4 % ($IC_{90\%}$ de 88,7 a 111,4 %), ambos dentro del rango de bioequivalencia de 80-125%, y para C_{max} el punto medio estimado es de 85,1 % ($IC_{90\%}$ de 72,2 a 100,2%), dentro del rango de bioequivalencia expandido de 69,8-143,2%, en función del CV_{intra} obtenido (>50%). Los resultados de este estudio permiten concluir que Binap® (ibrutinib 140 mg) de Laboratorios Varifarma S.A. es bioequivalente a Imbruvica® 140 mg de Janssen Cilag S.A., por lo que ambos medicamentos pueden considerarse intercambiables en la práctica médica.

Abstract

Ibrutinib is an antineoplastic drug indicated for the treatment of mantle cell lymphoma and chronic lymphocytic leukemia. The therapeutic activity of ibrutinib is exerted by a highly specific reduction in the activity of Bruton's tyrosine kinase, a key player in the progression of certain tumors. Here we report the bioequivalence study of Binap®, a new formulation of ibrutinib 140 mg, manufactured by Laboratorio Varifarma S.A., with respect to the reference product Imbruvica® 140 mg, manufactured by Janssen Cilag Farmaceutica S.A. The clinical trial consisted of an open-label single administration of a 140 mg dose of ibrutinib, under fasting conditions, in 36 healthy male volunteers.

A two-sequence, four-period (2 x 4) crossover replicate design was followed, with a 7-day washout period between each treatment period. Ibrutinib plasma concentration was quantified by means of a validated bioanalytical methodology using high performance liquid chromatography coupled to a tandem triple quadrupole mass spectrometry detector (HPLC-MS / MS). The results obtained in this study indicate that when a single 140 mg dose is administered to healthy subjects, both formulations show, on average, practically identical pharmacokinetic profiles. The pharmacokinetic parameters evaluated in this study were maximum plasma concentration (C_{max}), area under the pharmacokinetic curve to the last sample obtained and extrapolated to infinity (AUC_{0-T} and $AUC_{0-\infty}$), time to reach maximum plasma concentration (T_{max}), elimination half life ($T_{1/2}$) and elimination constant (K_{el}). The statistical data analysis for demonstration of bioequivalence was conducted on C_{max} , AUC_{0-T} and $AUC_{0-\infty}$, according to national and international bioequivalence regulations, with a confidence interval of 90% ($CI_{90\%}$). The analysis of variance test (ANOVA) with logarithmically transformed data shows a similar intra-subject CV for both products, 60% for C_{max} and 46% for AUC_{0-T} . For the parameter AUC_{0-T} the point estimate is 96.4% ($IC_{90\%}$ from 85.4 to 108.9%), for $AUC_{0-\infty}$ the point estimate is 99.4% ($IC_{90\%}$ from 88.7 to 111,4%), both within the pre-established bioequivalence range of 80-125%, and for C_{max} the point estimate is 85.1% ($IC_{90\%}$ from 72.2 to 100.2%), contained within the expanded bioequivalence range of 69.8-143.2%, according to the intra-subject CV obtained (> 50%). The results of this study indicate that Binap® (ibrutinib 140 mg) manufactured by Laboratorios Varifarma S.A. is bioequivalent to Imbruvica® 140 mg from Janssen Cilag S.A., therefore both products may be considered interchangeable in medical practice.

Introducción

El ibrutinib es un fármaco que se utiliza para el tratamiento de pacientes con linfoma de células del manto (LCM), pacientes con leucemia linfocítica crónica (LLC) y pacientes con linfoma de linfocitos pequeños (LLP) con delección 17p. Además, el fármaco está indicado para el tratamiento de pacientes con macroglobulinemia de Waldenström (MW) y pacientes con linfoma de zona marginal (LZM) que

requieran terapia sistémica y que hayan recibido por lo menos una terapia previa basada en el uso de un anti-CD20⁽¹⁾. Ibrutinib es un potente inhibidor de la enzima tirosina quinasa de Bruton (BTK). Mediante una reacción covalente con la quinasa, el ibrutinib inhibe la señalización del receptor de células B, disminuye la activación de BTK e induce la apoptosis⁽²⁾.

Luego de su administración oral, ibrutinib se absorbe rápidamente, observándose concentraciones máximas en plasma a las 2 horas posteriores, aproximadamente. La exposición a ibrutinib es altamente variable, con coeficientes de variación mayores al 30 % para los parámetros farmacocinéticos cuando se administra en sujetos sanos, mientras que en pacientes se observó una variabilidad aún mayor⁽³⁻⁵⁾. La administración de una dosis única de ibrutinib junto a una comida de alto contenido en grasas incrementa entre 2 a 4 veces su biodisponibilidad y niveles plasmáticos máximos, en comparación con la administración en estado de ayuno⁽⁶⁾. En cuanto a su distribución, la unión a proteínas plasmáticas de ibrutinib en plasma humano es del 97,3%, con un volumen de distribución de 683 L y un volumen aparente de distribución de aproximadamente 10.000 L, lo que indica una amplia distribución en tejidos^(4,5). El metabolismo es la vía principal de eliminación de ibrutinib. La molécula es metabolizada a diferentes metabolitos, principalmente por acción de la enzima CYP3A del citocromo P450, y en menor parte por la CYP2D6. El metabolito activo, PCI-45227, es un dihidrodiol con actividad inhibitoria de BTK. La vida media de eliminación de ibrutinib en condiciones de ayuno es de 9-13 horas, con una depuración de 2.000 L/h^(4,5).

En países en vías de desarrollo las autoridades sanitarias buscan garantizar el mayor acceso de pacientes a nuevas estrategias terapéuticas, las cuales son, habitualmente, de muy alto costo. Esto toma particular relevancia para nuevos tratamientos en el área de oncología, donde en los últimos años se ha avanzado significativamente en el descubrimiento de fármacos con mayor actividad anti-tumoral y menor toxicidad. Las alternativas genéricas a los productos innovadores son medios eficaces para aumentar el acceso en estos países, más aún cuando se fabrican localmente, lo que ayuda a reducir sustancialmente el gasto de los sistemas de atención de la salud^(7,8). Sin embargo, la seguridad y eficacia de

medicamentos genéricos suelen ser puestas en duda por profesionales sanitarios de estos países, principalmente debido a políticas sanitarias poco claras en cuanto a cómo garantizar la intercambiabilidad de medicamentos. Desde hace más de dos décadas, las autoridades sanitarias de referencia como la Organización Mundial de la Salud (OMS), la Administración Federal de Medicamentos de los Estados Unidos (FDA) y la Agencia Europea de Medicamentos (EMA), entre otras, estandarizaron los requisitos normativos para los productos genéricos, exigiendo estudios de bioequivalencia frente a un producto de referencia antes de autorizar su comercialización⁽⁹⁾. La bioequivalencia entre dos productos farmacéuticos se define como la ausencia de una diferencia significativa en la tasa y el grado de absorción del ingrediente farmacéutico activo cuando ambos productos se administran a seres humanos en un estudio clínico, a la misma dosis y en las mismas condiciones. En un estudio de bioequivalencia, tanto la seguridad como la eficacia del producto genérico se evalúan en una comparación directa con el producto de referencia. Cuando no se encuentran diferencias en la velocidad y el grado de absorción, es seguro asumir que ambos productos tienen una eficacia similar y pueden ser intercambiables en el tratamiento de pacientes⁽¹⁰⁾.

La bioequivalencia se establece, habitualmente, para los parámetros farmacocinéticos concentración máxima plasmática (C_{max}), área bajo la curva farmacocinética a último tiempo de muestreo (ABC_{0-T}) y área bajo la curva farmacocinética extrapolada a infinito ($ABC_{0-\infty}$). Para la demostración de bioequivalencia se comparan estadísticamente los parámetros farmacocinéticos entre el producto genérico y el producto de referencia, y su diferencia relativa deberá estar dentro de ciertos márgenes pre-establecidos. Los límites de bioequivalencia no son estancos y toman en cuenta las características particulares de cada fármaco. Para la mayoría de los fármacos de baja variabilidad se adoptan límites entre el 80 al 125%, y para fármacos de estrecho margen terapéutico internacionalmente se establecen límites de 90 al 111%. Para fármacos de alta variabilidad los límites pueden ser extendidos hasta 69,5-143,2% debido a la variabilidad intrasujeto que estos fármacos muestran.

Por lo tanto, la generalización de los requisitos de bioequivalencia en los países en vías de desarrollo

se plantea como una alternativa válida para facilitar la adopción de los medicamentos genéricos. En este trabajo de investigación se estudió la biodisponibilidad comparativa de ibrutinib en sujetos sanos, luego de administrar una dosis única de 140 mg, dispensada en una cápsula dura de 140 mg de ibrutinib de la formulación de prueba Binap® de Laboratorio Varifarma S.A., con respecto al producto de referencia Imbruvica®, de Janssen Cilag Farmacéutica S.A., que contiene la misma cantidad de principio activo.

Materiales y métodos

Formulaciones en estudio: Los productos ensayados fueron como producto en estudio Binap® (Ibrutinib 140 mg) cápsulas duras, certificado ANMAT N°: 58.845, y como producto de referencia Imbruvica® (ibrutinib 140 mg) cápsulas duras, certificado N°: 57.817. Ambos productos contienen 140 mg de ibrutinib como principio activo. Como excipientes ambos productos contienen celulosa microcristalina, croscaramelos sódica, lauril sulfato de sodio y estearato de magnesio, en similares proporciones.

Diseño del Estudio. El ensayo clínico se llevó a cabo en el Centro de Investigación Biofarmacéutica DominguezLab entre los meses de octubre y diciembre del 2019. El protocolo del estudio PRO-BEQ-IBR-002-V.01, fue aprobado por el Comité de Ética en Investigación Institucional de DominguezLab (CEIID) y por la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) de la República Argentina. La investigación consistió en un estudio abierto a dosis única de 140 mg de ibrutinib, en ayunas, en voluntarios sanos masculinos. Se estableció un diseño cruzado, pareado, replicado, de dos secuencias y cuatro períodos (2 x 4) y con un período de lavado de 7 días entre cada período. Se seleccionó la condición de ayuno para evaluar la biodisponibilidad comparativa de ambos medicamentos ya que la ausencia de alimento se considera como la condición que representa más fielmente el proceso de absorción del principio activo, sin interferencias por parte de la presencia de alimentos y procesos digestivos. La absorción de ibrutinib cuando se administra en ayuno es de aproximadamente el 60% de la correspondiente cuando se administra junto con alimentos ricos en grasas, debido principalmente al carácter lipofílico del fár-

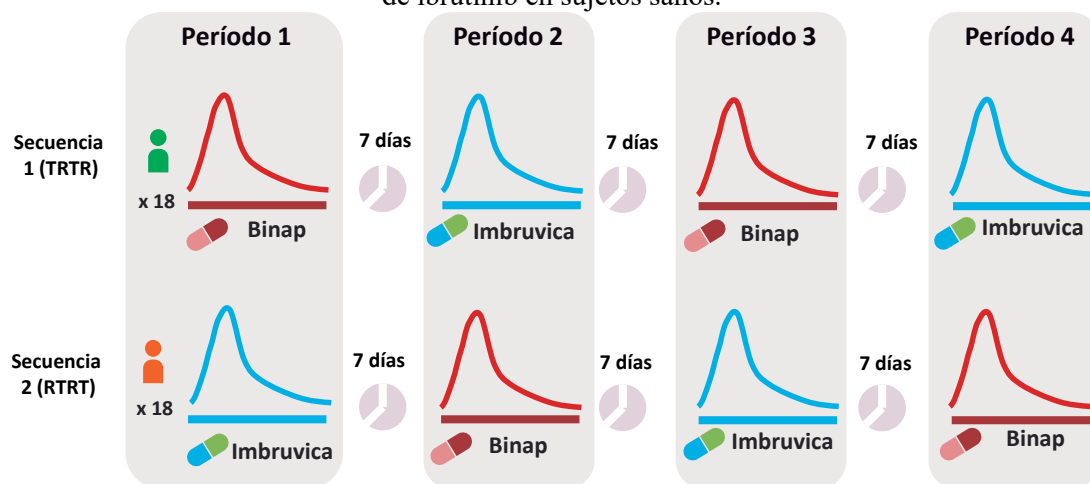
maco, lo que facilita su absorción.

Como criterios de inclusión se estableció que los voluntarios debían ser sanos de acuerdo a los antecedentes, examen clínico, pruebas bioquímicas y otros exámenes complementarios, con edad comprendida entre 18 a 55 años, y un índice de masa corporal entre 19 y 27 kg/m². Como criterios de exclusión se establecieron antecedentes de enfermedad hepática, renal u afecciones de origen psiquiátrico; antecedentes de abuso de drogas o alcohol en los dos últimos años; antecedentes de trastornos convulsivos, depresivos, de enfermedades cardiovasculares, hematológicas, metabólicas, vesiculares u otras; hipersensibilidad a ibrutinib o excipientes de las formulaciones, electrocardiograma (ECG) anormal, prueba positiva de VIH o hepatitis B, C, dosaje de drogas de abuso en orina positivo, haber participado en otro estudio de investigación en los últimos tres meses, haber donado sangre dentro de los 60 días previos al inicio del estudio y resultados de laboratorio anormales clínicamente significativos.

El tamaño muestral del estudio se estimó de acuerdo a las fórmulas propuestas por Chow & Wang y Tothfalusi & Endrenyi en base a datos previos reportados en la literatura científica^(11,12). Ibrutinib es un fármaco altamente variable, con un CV intra-sujeto estimado mayor al 50 % para el parámetro farmacocinético concentración máxima (C_{max}) y del 40% para el área bajo la curva farmacocinética (ABC)⁽¹³⁾. A los fines de evaluar la variabilidad del medicamento de referencia y permitir la expansión de los rangos de bioequivalencia aceptables para C_{max} en función de esta variabilidad experimental, se estableció un diseño replicado para el estudio de bioequivalencia, con dos períodos de administración del medicamento de prueba y dos del medicamento de referencia, resultando en cuatro períodos de tratamiento (2 x 4) Figura 1. En el cálculo del tamaño muestral, considerando la expansión del rango de aceptación para C_{max} , se fijó un error alfa de 0,05 (Tipo I), un poder estadístico, error beta, del 80% (Tipo II), un punto estimado $\mu T/\mu R$ del 90% y un CV intra-sujeto de 60% (C_{max})⁽⁴⁾. Por lo tanto, en base al diseño y considerando un exceso por posibles abandonos (10%) se estableció un tamaño muestral de 36 voluntarios.

Aproximadamente 60 sujetos fueron evaluados respecto de los criterios de inclusión y exclusión entre los cuales se seleccionaron 36 voluntarios sanos

Figura 1. Esquema del diseño del estudio clínico de biodisponibilidad comparada de dos formulaciones de ibrutinib en sujetos sanos.



de sexo masculino que cumplieron con todos los criterios de inclusión y con ninguno de los criterios de exclusión. Todos los sujetos participantes expresaron el entendimiento de las características del estudio y su voluntad de participar a través de la firma del consentimiento informado FCI-PRO-IBR-002-V.02, aprobado por el Comité de Ética Institucional (CEIID) y por la ANMAT. La firma de consentimientos informados se realizó entre 10 a 24 días previo al comienzo de la internación de los voluntarios. Los antecedentes clínicos y parámetros bioquímicos evaluados en los voluntarios tanto al momento de reclutamiento como durante el transcurso del estudio se describen en la tabla 1.

Toma y procesamiento de las muestras. El número de muestras fue de 18 por voluntario en cada periodo del estudio (I, II, III y IV). El muestreo se diseñó en función de un T_{max} estimado para ibrutinib en plasma de 1,5 a 3 h y una vida media de eliminación ($T_{1/2}$) de 9 a 13 h^(4,5). Por lo tanto, el esquema de toma de muestras en cada período fue el siguiente: 0 (pre-dosis), 20 min., 40 min., 1 h, 1:20 h, 1:40 h, 2 h, 2:30 h, 3 h, 4 h, 5 h, 6 h, 8 h, 10 h, 12 h, 16 h, 24 h y 36 horas posteriores a la toma de cada formulación. El volumen de sangre extraído a cada voluntario en cada punto de muestreo fue de aproximadamente 4 mL, los cuales fueron colocados dentro de tubos BD Vacutainer®. Las muestras se dejaron reposar 30 minutos y se centrifugaron 5 minutos 3000 x g. Posteriormente, se separó el plasma y se lo conservó a -20 °C hasta su posterior análisis. En el momento

de análisis, las muestras de plasma se descongelaron a temperatura ambiente y luego se procedió a su procesamiento para extraer el ibrutinib presente en las muestras.

Metodología bioanalítica. El ibrutinib plasmático se cuantificó por medio de cromatografía líquida con detección por espectrometría de masas HPLC-MS/MS empleando un estándar interno deuterado. Se utilizó un cromatógrafo UFLC (Shimadzu) acoplado a un espectrómetro de masas API 3200 (AB Sciex). Luego de una precipitación de proteínas plasmáticas con acetonitrilo, se realizó la separación cromatográfica de la muestra empleando una columna Hypersil gold 50 x 2,1 mm (Thermo Fisher), con tamaño de partícula de 1,9 μ m, empleando como fase móvil una mezcla de 80% de metanol y 20% de acetato de amonio 10 mM, con el agregado de 0,1% de ácido fórmico. Como estándar interno se empleó ibrutinib-d4 (Toronto Research Chemicals). El modo de escaneo fue MRM, empleando ESI como fuente de ionización y modo de detección en polaridad positiva (tabla 2). La técnica de cuantificación de ibrutinib se validó con respecto a sensibilidad, especificidad, linealidad, exactitud y precisión (intradía e interdía), efecto matriz y estabilidad considerando criterios de aceptación recomendados en normativas nacionales e internacionales⁽¹⁴⁾.

Evaluación estadística de los datos. Se evaluaron las curvas farmacocinéticas para cada uno de los 35 sujetos evaluables en los 4 períodos de tratamiento. Para cada curva se obtuvieron los siguientes

Tabla 1. Exámenes clínicos y parámetros bioquímicos evaluados en los sujetos participantes del estudio.

Período del estudio	Exámenes clínicos	Exámenes bioquímicos	
Visita 1 Selección	Cuestionario sobre criterios de inclusión y exclusión según protocolo Peso corporal Presión arterial Frecuencia cardíaca Temperatura corporal ECG	Hemograma	Recuento de glóbulos rojos, hematocrito, hemoglobina, recuento de glóbulos blancos, recuento de plaquetas, VCM, HCM y CHCM.
		Química	Glucemia, uremia, creatinina, bilirrubina directa, bilirrubina total; ASAT, ALAT, LDH, fosfatasa alcalina, gamma glutamil transpeptidasa, colesterol, albúmina y proteínas. Test de hepatitis B (HBsAg), test de hepatitis C (Anti-HCV), Test de VIH (anti-VIH)
		Orina	pH, densidad, proteína, glucosa, cetonas, urobilinógeno, hemoglobina, leucocitos, nitritos, bilirrubina y sangre.
Visitas 2, 3, 4 y 5 Períodos I, II, III y IV	Presión arterial Frecuencia cardíaca Interrogatorio sobre estado general y eventos adversos	Orina	Dosaje de drogas de abuso en orina.
Evaluación final de seguridad	Presión arterial Frecuencia cardíaca Interrogatorio sobre estado general y sobre posibles eventos adversos. ECG	Hemograma	Recuento de glóbulos rojos, hematocrito, hemoglobina, recuento de glóbulos blancos, recuento de plaquetas, VCM, HCM y CHCM.
		Química	Glucemia, uremia, creatinina, bilirrubina directa, bilirrubina total, ASAT, ALAT, fosfatasa alcalina.,

Tabla 2. Iones reporteros empleados para la cuantificación de ibrutinib en muestras de plasma empleando espectrometría de masas.

Analito	Polaridad	Ion en Q1	Ion en Q3	Energía de colisión q2 (V)	Dwell time (msec)
ibrutinib	Positiva	441,3	84,2 (C)	66,13	250
			138,3 (c)	35,04	250
ibrutinib-d4	Positiva	445,3	88,3 (C)	64,17	250
			142,3 (c)	37,00	250

parámetros farmacocinéticos: concentración máxima plasmática (C_{max}); tiempo al cual se alcanza la C_{max} (T_{max}), constante de eliminación (K_e), tiempo medio de eliminación ($T_{1/2}$), área bajo la curva farmacocinética al último tiempo de muestreo (ABC_{0-T}) y el área bajo la curva farmacocinética extrapolada

al infinito ($ABC_{0-\infty}$), los cuales se evaluaron estadísticamente calculándose la media aritmética (Prom), mediana (M), media geométrica (MG), desviación estándar (DS), coeficiente de variación (CV%), valor mínimo (M_{min}), primer cuartilo (Q_1), tercer cuartilo (Q_3) y valor máximo (M_{max}). Se realizó un

análisis de varianza (ANOVA) de los datos logarímicamente transformados (C_{max} , ABC_{0-T} y $ABC_{0-\infty}$) para ibrutinib a los fines de estimar los coeficientes de variabilidad (CV inter-sujeto y CV intra-sujeto). La bioequivalencia se determinó para ibrutinib considerando la transformación logarítmica de los parámetros cinéticos C_{max} , ABC_{0-T} y $ABC_{0-\infty}$ para ambas formulaciones. A estos fines se empleó el software Phoenix® WinNonlin® version 8.2 (Certara USA, Inc., Princeton, NJ). Se analizó el cociente de las medias de los parámetros transformados en logaritmos y se determinó el intervalo de confianza del 90%. Los límites de bioequivalencia pre-establecidos fueron 80 - 125 % para ABC_{0-T} y $ABC_{0-\infty}$, los cuales se establecieron aplicando la prueba de Shuirmann. Debido a que ibrutinib es una droga de alta variabilidad farmacocinética, para establecer el intervalo de confianza de C_{max} se aplicó el criterio de rango extendido de bioequivalencia para drogas de alta variabilidad según lo establecido por EMEA y ANMAT⁽¹⁵⁾. El CV intra-sujeto de la referencia (CV_{intraR}) obtenido en el ANOVA fue mayor al 50% por lo que se redefinió el intervalo de aceptación para este parámetro al máximo posible (69,84-143,19%). Se aceptaron aquellos procedimientos estadísticos que no excedieron el nivel de significancia del 5% y entre aquéllos con el menor riesgo de rechazar erróneamente la equivalencia entre formulaciones.

Resultados

Fase clínica. La fase clínica del estudio se llevó a cabo en el centro de investigación biofarmacéutica DominguezLab entre los meses de octubre y diciembre de 2019. El ensayo clínico fue monitoreado por el Instituto para la Investigación en Entre Ríos (IPI). Los voluntarios participantes fueron todos ciudadanos argentinos de ascendencia latinoamericana. Los datos antropométricos medios de los voluntarios participantes fueron 27 +/- 6,4 años de edad, 70,9 +/- 9,0 Kg de peso y 1,72 +/- 0,06 cm de altura.

En cada uno de los cuatro períodos los voluntarios recibieron la formulación de estudio (T): Binap® 140 mg cápsulas duras de Laboratorio Varifarma S.A o la formulación de referencia (R) Imbruvica® 140 mg cápsulas duras de JANSSEN CILAG Farmacéutica S.A. Las dos secuencias de tratamiento se establecieron como secuencia 1 (TRTR) y secuencia 2 (RTRT). Los voluntarios fueron asignados aleatoriamente a una secuencia u otra de tratamiento de acuerdo a la

tabla de aleatorización consignada en el protocolo del estudio. La aleatorización aseguró el balanceo de tratamientos en cada período del estudio (18 sujetos tratados con T y 18 con R en cada período del estudio), a los fines de poder evaluar efectos período y secuencia como fuentes de variabilidad del estudio. El estudio fue abierto para el investigador principal y ciego para el laboratorio bioanalítico.

De los 36 sujetos que iniciaron el estudio, 35 cumplieron con los 4 períodos del estudio. Se registró un abandono, el voluntario Nro. 6, quien realizó solamente el primer período y antes de iniciar el segundo período comunicó al investigador principal su decisión de no continuar en el estudio por motivos personales.

En general ambas formulaciones fueron bien toleradas y solamente se registró un evento adverso no serio probablemente relacionado a la medicación (erupción cutánea leve en abdomen) en el voluntario Nro. 22 a las 14 hs de haber recibido la medicación. La erupción pruriginosa fue evaluada por el investigador principal mediante examen clínico, se midió la tensión, pulsaciones, temperatura y saturación de oxígeno del voluntario, siendo todos los valores normales. Se evaluó la respiración del sujeto, comprobándose buena entrada bilateral de aire, a ritmo regular. Se indicó tratamiento con una ampolla endovenosa de dexametasona. Dos horas después del evento el voluntario se encontró asintomático, cediendo el prurito, continuando el estudio sin presentar otros eventos adversos. Debido a la característica de no serio, el evento adverso fue comunicado dentro de las 24 hs al patrocinador del estudio, al comité de ética interviniente y al equipo de monitoreo. El evento adverso fue comunicado a la ANMAT junto con el informe final de resultados.

Bioanálisis de las muestras. En la fase de desarrollo analítico se identificaron iones precursores para ibrutinib e ibrutinib-d4 con relaciones masa/carga de 441,3 y 445,3 respectivamente. Para la cuantificación se utilizó una transición con una relación masa/carga el tercer cuadrupolo (Q3) de 84,2 para ibrutinib y 88,3 para ibrutinib-d4 (estándar interno). Las transiciones a 138,3 y 142,3 fueron empleadas a modo de confirmación para ibrutinib e ibrutinib-d4 respectivamente (Tabla 2). La metodología de cuantificación de ibrutinib resultó lineal en el rango 0,17 a 16 ng/mL y se validó procedimiento de dilución hasta 30 ng/mL (Figura 2).

En un total de 19 secuencias cromatográficas se evaluaron las 2.520 muestras del estudio más un adicional del 10% de las mismas como muestras incurridas (ISR). Las curvas farmacocinéticas promedio para los 35 sujetos estudiados resultaron en 70 curvas farmacocinéticas evaluables para cada tratamiento. En la figura 3 se muestran las curvas farmacocinéticas promedio para Binap® e Imbruvica® y en la tabla 2 se detallan los parámetros farmacocinéticos promedio obtenidos.

Se observa que cuando se administra a sujetos sanos una dosis única de 140 mg, ambas formulaciones muestran perfiles farmacocinéticos prácticamente idénticos, con una C_{max} plasmática promedio de 6,45

ng/ml para Binap® y 6,93 ng/ml para Imbruvica® (Tabla 3). Respecto del T_{max} se obtuvo un valor promedio de 2,73 h para Binap® y 2,35 h para Imbruvica®, indicando un proceso de liberación/absorción similar para ambas formulaciones. El mecanismo de eliminación también muestra una cinética similar para ambos medicamentos, con una vida media de eliminación es de 13,3 h para Binap® y 14 h para Imbruvica®. En cuanto al área bajo la curva farmacocinética, representativa de la cantidad de principio activo que liberan a plasma ambas formulaciones, resulta comparable con $36,38 \text{ ng}\cdot\text{ml}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$ para Binap® y $37,61 \text{ ng}\cdot\text{ml}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$ para Imbruvica® (Tabla 3).

Figura 2. Ejemplo de curva de calibrado para la determinación de ibrutinib en plasma.

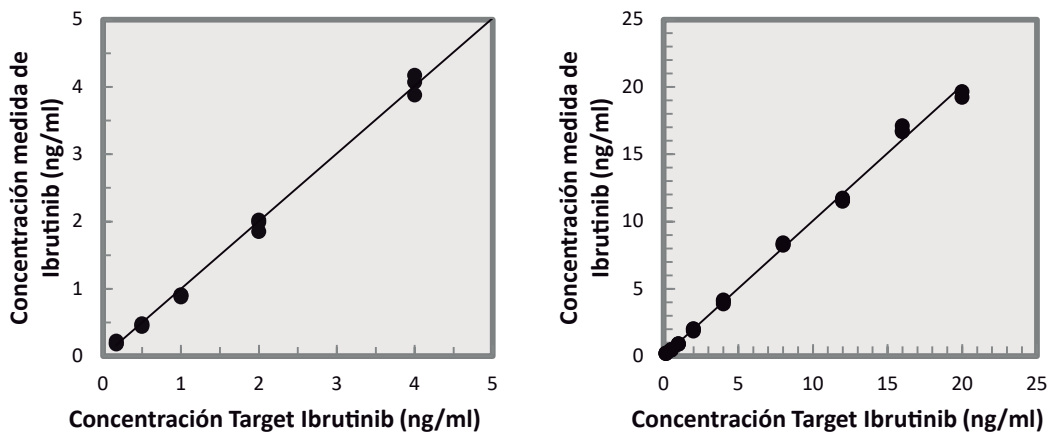


Figura 3. Perfiles farmacocinéticos promedio para 35 sujetos sanos luego de la administración de una dosis de 140 mg de dos formulaciones de ibrutinib.

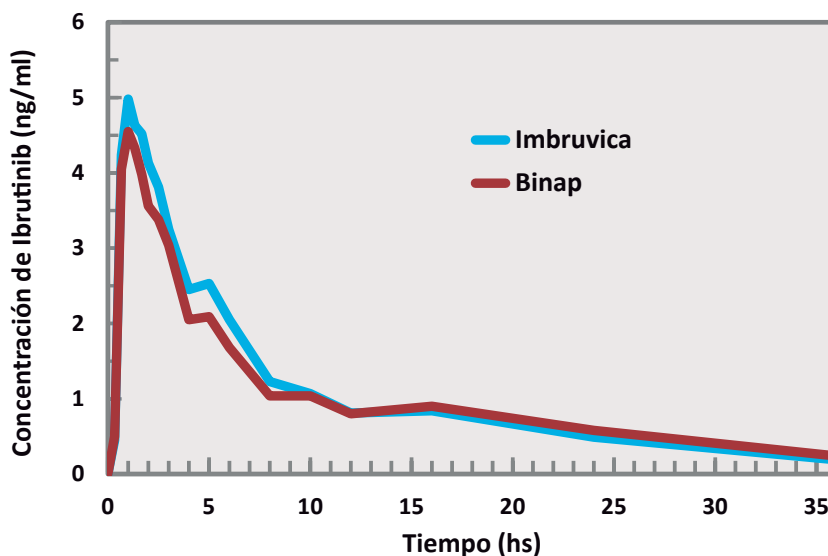


Tabla 3. Resumen de los parámetros farmacocinéticos obtenidos para Binap® e Imbruvica® en sujetos sanos luego de la administración de una dosis de 140 mg en ayunas.

Parámetro farmacocinético	BINAP®		IMBRUVICA®	
	Promedio	CV (%)	Promedio	CV (%)
C _{max} (ng/ml)	6,45	116	6,93	102
T _{max} (h)	2,73	139	2,39	115
Ke	0,065	63	0,068	55
T _{1/2} (h)	14,0	66	13,3	59
ABC _{0-T} (ng.ml ⁻¹ .h ⁻¹)	36,38	88	37,61	76
ABC _{0-∞} (ng.ml ⁻¹ .h ⁻¹)	45,72	79	45,00	67

Evaluación de la variabilidad. Reportes anteriores indican una variabilidad inter e intra-sujeto muy alta para ibrutinib, lo que se confirmó con los resultados obtenidos en este estudio de bioequivalencia. Se realizó un análisis de varianza (ANOVA) de los datos logarítmicamente transformados (C_{max}, ABC_{0-T} y ABC_{0-∞}) a los fines de estimar los coeficientes de variabilidad (CV inter-sujeto y CV intra-sujeto) (Tabla 4). El CV intra-sujeto obtenido tanto para Binap® como para Imbruvica® es similar, siendo 60% para el producto de referencia y 64% para el producto de prueba.

El ANOVA permite además la evaluación de los diferentes componentes de la variabilidad, en función del modelo utilizado para el análisis. Para cada uno de los parámetros analizados (C_{max}, ABC_{0-T} y ABC_{0-∞}) se evaluaron las fuentes de variación secuencia, período y formulación (Tabla 5). En todos los casos se observa que no existe efecto significativo (p > 0,05) de los tres factores sobre la comparación de los parámetros farmacocinéticos y en consecuencia en la conclusión sobre la bioequivalencia entre las formulaciones.

Evaluación estadística de bioequivalencia. Los datos resultantes de la evaluación estadística de bioequivalencia para Binap® vs Imbruvica® se detallan en la tabla 6. Empleando el programa Phoenix® WinNonlin® version 8.2 se analizó el cociente de las medias de los parámetros logarítmicamente transformados y se determinó el intervalo de confianza del 90% (IC_{90%}). Los límites de bioequivalencia pre-establecidos fueron 80-125% para ABC_{0-T} y ABC_{0-∞}. Para el parámetro C_{max} se aplicó el criterio de rango extendido de bioequivalencia para drogas

de alta variabilidad según lo establecido por EMEA y ANMAT. El CV intra-sujeto de la referencia (CV_{intraR}) obtenido en el ANOVA fue 60%, por lo que se redefinió el intervalo de aceptación para este parámetro al máximo posible (69,8-143,2%). Se aceptaron aquellos procedimientos estadísticos que no excedieron el nivel de significancia del 5%.

El análisis estadístico de los resultados del estudio permite demostrar que los tres parámetros farmacocinéticos evaluados C_{max}, ABC_{0-T} y ABC_{0-inf} cumplen con los criterios de bioequivalencia. Para el parámetro ABC_{0-T} el punto estimado es de 96,4 %, con un IC_{90%} de 85,4 a 108,9 %, dentro del rango de bioequivalencia de 80-125%. Del mismo modo, para el parámetro ABC_{0-inf} el punto estimado es de 99,4 %, con un IC_{90%} de 88,7 a 111,4 %, también dentro del rango de bioequivalencia de 80-125%. Esto permite indicar que la cantidad de principio activo absorbido en plasma cuando se administra 1 cápsula de 140 mg de Binap® es bioequivalente a la cantidad absorbida cuando se administra Imbruvica®. Para el parámetro C_{max}, el punto estimado es de 85,1 %, con un IC_{90%} de 72,2 a 100,2 %, dentro del rango de bioequivalencia expandido de 69,5-143,2%, en función del CV_{intra} de Imbruvica®.

Discusión

Binap® es bioequivalente a Imbruvica®. El estudio de biodisponibilidad comparada de dos formulaciones de ibrutinib 140 mg realizado en 36 en sujetos masculinos sanos permitió comprobar que el producto Binap® de Laboratorios Varifarma S.A. cumple con los criterios de bioequivalencia establecidos por ANMAT y otras agencias sanitarias de alta vigilancia sanitaria, con lo cual puede ser

Tabla 4. Análisis ANOVA de la variabilidad de los parámetros farmacocinéticos utilizados en la evaluación de bioequivalencia.

Parámetro farmacocinético	CV Inter-individual (%)		CV Intra-individual (%)	
	Imbruvica®	Binap®	Imbruvica®	Binap®
C_{max}	105	117	60	64
ABC_{0-T}	91	90	46	46
$ABC_{0-\infty}$	82	82	41	43

Tabla 5. Análisis ANOVA de los componentes de la variabilidad de los parámetros farmacocinéticos utilizados en la evaluación de bioequivalencia.

Parámetro Farmacocinético	Fuente de variación	Grados de libertad	Estadístico F	Valor de p
C_{max}	Secuencia	1	0,2526	0,6186
	Formulación	1	2,8219	0,0967
	Período	3	1,1738	0,3239
ABC_{0-T}	Secuencia	1	0,0722	0,7898
	Formulación	1	0,3419	0,5600
	Período	3	2,2453	0,0876
$ABC_{0-\infty}$	Secuencia	1	0,0418	0,8392
	Formulación	1	0,0441	0,8341
	Período	3	2,5026	0,0639

Tabla 6. Estadísticas de bioequivalencia para Binap® respecto de Imbruvica®.

Parámetro farmacocinético	Punto est. $\mu T/\mu R$	IC 90% límite inf.	IC 90% límite sup.	Rango de bioequivalencia	Poder estadístico
C_{max}	85,1	72,2	100,2	69,8 – 143,2 %	0,97
ABC_{0-T}	96,4	85,4	108,9	80 – 125 %	1,00
ABC_{0-inf}	99,4	88,7	111,4	80 – 125 %	1,00

considerado intercambiable en la práctica médica con el medicamento de referencia Imbruvica® de Janssen Cilag Farmacéutica S.A.

Los tres parámetros farmacocinéticos evaluados de Binap® en la demostración de bioequivalencia C_{max} , ABC_{0-T} y ABC_{0-inf} cumplen con los criterios de bioequivalencia. Para el parámetro ABC_{0-T} y ABC_{0-inf} el IC_{90%} se encuentra dentro del rango de bioequivalencia de 80-125%. Para el parámetro C_{max} , el IC_{90%} se ubica dentro del rango de bioequivalencia expandido de 69,5-143,2%, en función del CV_{intra} de Imbruvica®, del orden del 60%.

Los resultados obtenidos permiten demostrar que Binap® tiene un comportamiento farmacocinético

semejante a Imbruvica, con valores promedios similares de C_{max} , ABC_{0-T} , ABC_{0-inf} , T_{max} y $T_{1/2}$ (Tabla 3). Hasta la fecha se han reportado 10 ensayos clínicos con ibrutinib en sujetos sanos, todos de Imbruvica®, en donde se investigaron diferentes formulaciones, efecto de la ingesta de alimentos o interacciones medicamentosas con omeprazol, ketoconazol y rifampicina. Estos ensayos muestran parámetros farmacocinéticos para ibrutinib comparables a los obtenidos en el presente estudio, una C_{max} corregida por dosis del orden de los 8 a 10 ng/ml, T_{max} de 2 a 3 h y $T_{1/2}$ de 9 a 13 hs^(6,13,16-18).

Desde el punto de vista de la seguridad de la formulación, este ensayo clínico de bioequivalencia

permite además concluir que Binap® presenta el mismo perfil de seguridad que Imbruvica® cuando se lo administra en voluntarios sanos. No obstante, es preciso mencionar ciertas limitaciones de los estudios de bioequivalencia, principalmente en lo referido a la población en estudio. En este caso se evaluaron sujetos sanos de sexo masculino con una media de edad de 27 años, lo cual no refleja la diversidad de edad, sexo y patologías de la población habitualmente tratada con ibrutinib. Del mismo modo, la evaluación de interacciones medicamentosas por la administración de fármacos concomitantes, muy habitual en pacientes tratados con ibrutinib, escapa de los objetivos de este estudio. Por lo tanto es recomendable acompañar el inicio del tratamiento con un producto bioequivalente con estrategias de monitoreo terapéutico y farmacovigilancia.

C_{max} como parámetro en la evaluación de la acción terapéutica de ibrutinib. Cuando se administra Binap® en voluntarios sanos, se evidencia una reducción del 15% de la C_{max} promedio que se alcanza en plasma al administrar Imbruvica®, siendo idéntica la cantidad de principio activo que ambos productos liberan a plasma, evidenciado a través del parámetro ABC. Resulta válido entonces cuestionarse si esta diferencia en C_{max} plasmática podría tener algún impacto clínico. La unión ibrutinib-BTK es irreversible, debido a lo cual es posible obtener altos porcentajes de saturación de la quinasa de Bruton aún con bajas cantidades de ibrutinib^(4,5). La administración diaria del fármaco tiene entonces por función contrarrestar la síntesis de *novo* de BTK, y asegurar la persistencia de la inhibición de la actividad quinasa en los pacientes tratados con ibrutinib.

Un ensayo clínico de fase 1 de escalado de dosis realizado para Imbruvica® (PCYC-04753) demostró que la administración diaria de 2,5 mg/kg logra una inhibición persistente de BTK, lo que equivale a una dosis de 175 mg para una persona de 70 Kg⁽¹⁹⁾. No obstante, debido a que el ibrutinib tiene una toxicidad muy baja y es bien tolerado en pacientes, en la práctica médica se administra cada 24 hs un exceso de ibrutinib de 200% a 300% (dosis de 420 y 560 mg) respecto de la dosis farmacológicamente activa. Coincidentemente con los resultados del estudio anteriormente citado, el ensayo clínico NTC02801578 demostró que en pacientes la dosis de ibrutinib pue-

de ser disminuida a 140 mg o 280 mg sin comprometer la actividad farmacológica del fármaco⁽²⁰⁾. El objetivo de este estudio fue relacionar concentración plasmática, grado de ocupación del BTK y la respuesta farmacodinámica a ibrutinib. Se evidenció una variabilidad muy alta en los niveles de ibrutinib, tanto intracelular como en plasma. Sin embargo, la unión entre ibrutinib y BTK, evaluado como el grado de ocupación BTK, fue en todos los pacientes superior al 95%, de forma independiente a la dosis administrada. Esta alta ocupación de BTK se sustentó también en biomarcadores relevantes para el efecto terapéutico, como el nivel en plasma de la quimiocina CCL3, CCL4 y la proteína BTK.

Otro ensayo clínico post-registro evaluó la biodisponibilidad comparada de una nueva formulación de Imbruvica® en comprimidos de 560 mg a fin de reemplazar la dosificación de 4 cápsulas de 140 mg (*Trial* 54179060CLL1021)⁽²¹⁾. En este estudio en 102 voluntarios sanos, se observó que la administración de 560 mg de ibrutinib con la nueva formulación en comprimidos resultaba en una reducción de 27,7% en la C_{max} respecto de la administración de 4 cápsulas de 140 mg. A pesar de esta diferencia, el parámetro ABC demostró una similitud muy alta (96,7%), indicando que ambas formulaciones entregan al plasma la misma cantidad de principio activo. El análisis estadístico de bioequivalencia indicó que de acuerdo a los parámetros ABC_{0-t} y ABC_{0-inf} la formulación de 560 mg es bioequivalente a la administración de 4 cápsulas de 140 mg, con un $IC_{90\%}$ dentro del rango de 80-125%. Sin embargo, el parámetro C_{max} no logró demostrar bioequivalencia. Estudios de modelado matemático de la inhibición de la quinasa BTK para ambas formulaciones indican que estas diferencias en C_{max} entre la administración de un comprimido de 560 mg y de 4 cápsulas de 140 mg no tendrían implicancias terapéuticas, ya que se espera obtener en ambos casos la completa inhibición de BTK. En base a estos resultados, la FDA aprobó el registro y comercialización del comprimido de Imbruvica® 560 mg y autorizó la intercambiabilidad del mismo en pacientes bajo tratamiento con Imbruvica® cápsulas 140 mg⁽²¹⁾.

En línea con estos hallazgos se encuadran los resultados de un estudio clínico de interacción medicamentosa en el que se evaluó el efecto del omeprazol sobre la farmacocinética de ibrutinib. El racional de este estudio se basa en que la solubilidad del fármaco

disminuye con el incremento del pH, por lo que la co-administración con inhibidores de la bomba de protones podría causar una menor biodisponibilidad de ibrutinib. En el estudio NCT02638116 se observó una C_{\max} plasmática 62,5% más baja en individuos a los que se les administró ibrutinib después de tomar omeprazol diariamente durante 5 días, respecto de la administración control⁽¹⁷⁾. El cambio en C_{\max} también se refleja en un leve retraso en T_{\max} , de 1 hora en promedio. No obstante, el parámetro ABC no se ve alterado con la ingesta de omeprazol, siendo la cantidad de principio activo que pasa a plasma idéntica en ambas condiciones (98,3%). En base a estos parámetros, predicciones de ocupación de BTK permiten inferir que no existirían diferencias relevantes en la ocupancia del receptor (RO) promedio (94% y 96% para ibrutinib solo y con omeprazol, respectivamente). Los autores del estudio concluyen que la disminución en C_{\max} no impacta en el parámetro ABC y no afecta la biodisponibilidad de ibrutinib. En el contexto de los reportes para Imbruvica® discutidos anteriormente, es posible inferir que una leve reducción sobre C_{\max} como el que se observa cuando se administra Binap® en voluntarios sanos no tendría un efecto clínicamente significativo. Los datos reportados en este estudio sugieren que sería de particular interés implementar el monitoreo terapéutico de ibrutinib en pacientes, empleando la misma metodología de espectrometría de masas desarrollada en este trabajo. Un esquema de monitoreo terapéutico de las concentraciones plasmáticas permitiría realizar al profesional médico un ajuste rápido de los esquemas de dosificación o incluso el cambio de fármaco, lo que traería beneficios impor-

tantas a los pacientes tratados con ibrutinib.

Conclusiones

- Cuando se administra en voluntarios sanos, Binap® presenta una biodisponibilidad similar que Imbruvica®, con parámetros farmacocinéticos similares.
- Ambos productos están caracterizados por una variabilidad intra-sujeto muy alta, del orden del 60%.
- La cantidad de principio activo absorbido en plasma cuando se administra una cápsula de 140 mg de Binap® es semejante a la cantidad absorbida cuando se administra Imbruvica® ($ABC_{0-inf} = 99,4 \%$).
- La concentración máxima que se alcanza en plasma cuando se administra una cápsula de 140 mg de Binap® es levemente inferior que la concentración máxima que se alcanza en plasma cuando se administra Imbruvica® ($C_{\max} = 85,1 \%$).
- En base al mecanismo de acción del principio activo y a la comparación con otros estudios anteriores reportados para Imbruvica®, es posible concluir que la reducción en un 15% en la concentración máxima alcanzada en plasma no tiene impacto terapéutico, tomando en consideración, además, que ambas formulaciones entregan a plasma la misma cantidad de principio activo.
- Los resultados de este estudio permiten concluir que Binap® (ibrutinib 140 mg) de Laboratorios Varifarma S.A. es bioequivalente a Imbruvica® 140 mg de Janssen Cilag S.A., por lo que ambos medicamentos pueden considerarse intercambiables en la práctica médica.

Conflictos de interés: La investigación reportada en el presente manuscrito ha sido patrocinada por Laboratorio Varifarma S.A. en cumplimiento de los requisitos regulatorios de la autoridad sanitaria de Argentina (ANMAT).

References

1. Davids MS, Brown JR. Ibrutinib: A first in class covalent inhibitor of Bruton's tyrosine kinase. *Futur Oncol.* 2014;10(6):957-967.
2. Honigberg LA, Smith AM, Sirisawad M, et al. The Bruton tyrosine kinase inhibitor PCI-32765 blocks B-cell activation and is efficacious in models of autoimmune disease and B-cell malignancy. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2010;107(29):13075-13080.
3. Marostica E, Sukbuntherng J, Loury D, et al. Population pharmacokinetic model of ibrutinib, a Bruton tyrosine kinase inhibitor, in patients with B cell malignancies. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2015;75(1):111-121.
4. CENTER FOR DRUG EVALUATION AND RESEARCH APPLICATION NUMBER: 205552Orig2s000 MEDICAL REVIEW(S). Accessed July 27, 2020. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2014/205552Orig2s000MedR.pdf
5. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) CHMP assessment report Ibrutinib. Accessed July 27, 2020. https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/imbruvica-epar-public-assessment-report_en.pdf
6. de Jong J, Sukbuntherng J, Skee D, et al. The effect of food on the pharmacokinetics of oral ibrutinib in healthy participants and patients with chronic lymphocytic leukemia. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2015;75(5):907-916.
7. Homedes N, Linares RL, Ugalde A. THE WORLD BANK Generic Drug Policies in Latin America.; 2005.
8. Kaplan W, Wirtz V, Laing R. Policy Options for Promoting the Use of Generic Medicines in Low-and Middle-Income Countries.; 2016.
9. Davit B, Braddy AC, Conner DP, Yu LX. International guidelines for bioequivalence of systemically available orally administered generic drug products: A survey of similarities and differences. *AAPS J.* 2013;15(4):974-990.
10. Chow SC. Bioavailability and bioequivalence in drug development. *Wiley Interdiscip Rev Comput Stat.* 2014;6(4):304-312.
11. Tothfalusi L, Endrenyi L. Sample sizes for designing bioequivalence studies for highly variable drugs. *J Pharm Pharm Sci.* 2011;15(1):73-84.
12. Chow SC, Wang H. On sample size calculation in bioequivalence trials. *J Pharmacokinet Pharmacodyn.* 2001;28(2):155-169.
13. Janssen Research & Development L. PCI-32765 (ibrutinib) Clinical Study Report PCI-32765CLL1001. 2013;32765.
14. Fda, Cder. Bioanalytical Method Validation Guidance for Industry Biopharmaceutics.; 2018. Accessed August 10, 2020. <http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/default.htm>
15. ANMAT. Disposición 12704/16. Accessed August 10, 2020. http://www.anmat.gov.ar/boletin_anmat/Noviembre_2016/Dispo_12704-16.pdf
16. de Jong J, Skee D, Murphy J, et al. Effect of CYP3A perpetrators on ibrutinib exposure in healthy participants. *Pharmacol Res Perspect.* 2015;3(4).
17. de Jong J, Haddish-Berhane N, Hellemans P, Jiao J, Sukbuntherng J, Ouellet D. The pH-altering agent omeprazole affects rate but not the extent of ibrutinib exposure. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2018;82(2):299-308.
18. Goods Administration T. AusPAR Attachment 2 Extract from the Clinical Evaluation Report for Ibrutinib About the Therapeutic Goods Administration (TGA).; 2016. Accessed July 27, 2020. <https://www.tga.gov.au>
19. O'Brien S, Furman RR, Fowler N, et al. The Bruton's Tyrosine Kinase (BTK) Inhibitor Ibrutinib (PCI-32765) Monotherapy Demonstrates Long-Term Safety and Durability Of Response In Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL)/Small Lymphocytic Lymphoma (SLL) Patients In An Open-Label Extension Study. *Blood.* 2013;122(21):4163-4163.
20. Chen LS, Bose P, Cruz ND, et al. A pilot study of lower doses of ibrutinib in patients with chronic lymphocytic leukemia. *Blood.* 2018;132(21):2249-2259. doi:10.1182/blood-2018-06-860593
21. CENTER FOR DRUG EVALUATION AND RESEARCH APPLICATION NUMBER: 210563Orig1s000 210563Orig2s000 CLINICAL PHARMACOLOGY AND BIOPHARMACEUTICS REVIEW(S). Accessed July 27, 2020. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2018/210563Orig1s000,210563Orig2s000ClinPharmR.pdf



Atribución – No Comercial – Compartir Igual (by-nc-sa): No se permite un uso comercial de la obra original ni de las posibles obras derivadas, la distribución de las cuales se debe hacer con una licencia igual a la que regula la obra original. Esta licencia no es una licencia libre.

Osteopetrosis infantil maligna. Reporte de 3 casos en un centro

Malignant infantile osteopetrosis. Report of 3 cases in a single centre

Cuello MF ¹; Gimenez V ¹; Aznar M ¹; Schuttenberg V ¹; Altamirano E M ²; Costa A ¹

¹ Servicio de Hematología

² Servicio de Anatomía Patológica

Hospital Interzonal de Agudos Especializado en Pediatría
"Sor María Ludovica"

mfneck@gmail.com

Fecha recepción: 10/11/2020

Fecha aprobación: 17/12/2020



ARTÍCULO
ORIGINAL

-
PEDIATRÍA

HEMATOLOGÍA

Volumen 24 nº 3: 38-47

Septiembre - Diciembre 2020

Palabras claves: osteopetrosis,
fallo medular
trasplante de células progenitoras hematopoyéticas.

Keywords: osteopetrosis,
bone marrow failure,
hematopoietic stem cell transplantation.

Resumen

Se denomina *osteopetrosis* a un grupo heterogéneo de enfermedades hereditarias poco frecuentes, reconocidas por afectar la estructura ósea.

La herencia autosómico recesiva (ARO), autosómico dominante (ADO) o ligada a X determinan la variabilidad clínica extrema.

La patogenia de la ARO o *forma maligna infantil* se encuentra centrada en el osteoclasto. Se estima que la incidencia de esta variedad en la población es de 1 en 250.000 nacimientos.

De forma característica los pacientes presentan aumento de la densidad ósea en las imágenes.

La edad de comienzo y el fenotipo conforman un espectro amplio de manifestaciones clínicas, desde

un hallazgo radiológico asintomático en la adultez (ADO) a la severidad del inicio neonatal.

En la ARO clásica es característica la aparición temprana de convulsiones por hipocalcemia con aumento de la PTH, retraso del crecimiento, fracturas, neuropatía obliterante compresiva, compromiso respiratorio, ceguera y pancitopenia progresiva.

La presentación clínica y hematológica de la ARO puede ser indistinguible en primer término de la leucemia mielomonocítica juvenil.

El fallo medular ocasionado por la reducción del espacio óseo genera hematopoyesis extramedular, hepatoesplenomegalia e infecciones recurrentes.

El único tratamiento curativo disponible para la ARO clásica es el trasplante de células progenito-

ras hematopoyéticas, indicado de acuerdo al estudio genético, biopsia ósea y la evolución clínica del paciente.

Abstract

Osteopetrosis refers to a heterogeneous group of rare hereditary diseases, recognized as affecting bone structure.

Autosomal recessive (ARO), autosomal dominant (ADO), or X-linked inheritance determine extreme clinical variability.

The pathogenesis of ARO or infantile malignant form is centered in the osteoclast. The incidence of this variety in the population is estimated to be 1 in 250,000 births.

Patients characteristically have increased bone density on imaging.

The age of onset and the phenotype make up a wide spectrum of clinical manifestations, from an asymptomatic radiological finding in adulthood (ADO) to the severity of the neonatal onset.

A characteristic early onset of hypocalcemic seizures with increased PTH, growth retardation, fractures, compressive obliterative neuropathy, respiratory compromise, blindness, and progressive pancytopenia are characteristic of classic ARO.

The clinical and hematologic presentation of ARO may be initially indistinguishable from juvenile myelomonocytic leukemia.

Bone marrow failure caused by bone space reduction leads to extramedullary hematopoiesis, hepatosplenomegaly and recurrent infections.

The only curative treatment available for classic ARO is hematopoietic stem cell transplantation, indicated according to the genetic study, bone biopsy and the clinical evolution of the patient.

Introducción

Osteopetrosis es un término descriptivo que se desprende de la apariencia notable de los huesos en las imágenes radiológicas. Sin embargo, comprende un amplio número de enfermedades que se diferencian por sus características de presentación y evolución. La forma de inicio en los primeros meses de vida corresponde a la osteopetrosis autosómica recesiva (ARO), llamada clásica o maligna. La presentación en la adolescencia o vida adulta, con herencia autosómica dominante (ADO), se produce como un hallazgo radiológico o por complicaciones clínicas

relacionadas con alteraciones esqueléticas, como fracturas y osteomielitis, en particular durante procesos odontológicos⁽¹⁾.

La presentación ARO es una condición potencialmente mortal, que se manifiesta en los primeros meses de vida. El aumento de la densidad ósea confiere debilidad al hueso y predispone a fracturas e infecciones. El crecimiento longitudinal se encuentra afectado. En forma clásica se manifiestan cambios en el cráneo, macrocefalia, protuberancia frontal, estenosis de coanas e hidrocefalia, lo que produce la facies característica antes del primer año de vida⁽¹⁾. El crecimiento alterado de la estructura ósea puede disminuir el pasaje de los nervios craneales, además de comprometer la irrigación. Este proceso conduce a la pérdida de la visión y la audición en grado variable.

El compromiso severo y progresivo de la hematopoyesis, la necesidad de un diagnóstico diferencial oportuno y la elección del tratamiento adecuado pueden definir el pronóstico de estos pacientes.

El objetivo de esta revisión es presentar la experiencia con ARO, osteopetrosis infantil maligna, en una institución de alta complejidad.

Material y métodos.

Estudio retrospectivo, descriptivo. Presentación de casos.

Resultados.

Desde 1993 a 2020 ingresaron al Hospital Especializado en Pediatría, tres pacientes con ARO.

Paciente 1

Niña de 5 meses de vida, segunda gesta. Hermano sano. Sin eventos perinatales. Internación a los dos meses por bronquiolitis (síndrome coqueluchoide) (Tabla 1).

Al ingreso presenta distrofia severa, macrocefalia y retraso madurativo. Hepatoesplenomegalia. Antecedente de cuadros respiratorios de vías aéreas superiores constantes. En el estudio hematológico se observa leucocitosis con presencia de mielocitos y eritroblastos, anemia y plaquetopenia con requerimiento transfusional. FAL aumentada. Imágenes de huesos largos y cráneo con aumento de la densidad. La biopsia de médula ósea es compatible con osteopetrosis. Recibe corticoide como tratamiento. Fallece en seguimiento durante el primer año de

vida.

Paciente 2

Niña de 4 meses de vida derivada a hematología por hepatoesplenomegalia (Tabla 1) con diagnóstico onco hematológico probable. Presenta hemograma con leucocitosis con eritroblastos periféricos, blastos, anemia y plaquetopenia. Cuadro respiratorio en curso.

Rx tórax y huesos largos con aumento de la densidad ósea. FAL y LDH aumentadas.

Como antecedente perinatal fue una niña recién nacida de término, peso pequeño para edad gestacional. Primera gesta. Antecedente de convulsiones a los tres días de vida por hipocalcemia, ecografía cerebral normal, PTH elevada, episodio que se estabilizó con el tratamiento con calcio y anticonvulsivantes.

La paciente recibe diagnóstico de osteopetrosis maligna. Presenta reiteradas internaciones por cuadros respiratorios. Estenosis de fosas nasales y coanas.

Retraso madurativo y de crecimiento. Exoftalmos progresivo.

La biopsia ósea en cuña, realizada por traumatología, pone en evidencia numerosos osteoclastos (OCs), condición relacionada con el genotipo ARO indicado para trasplante.

La paciente no cuenta con donante histoiéntico compatible. Su enfermedad progresa con requerimiento transfusional elevado, hepatoesplenomegalia y dificultad respiratoria, por lo cual fallece a los 18 meses de vida. Se realiza estudio genético por secuenciación de la paciente y su madre en el cual se identifican sendas mutaciones en ambos alelos del gen *TCIRG1*, compatible con ARO.

Paciente 3

Paciente de 2 años al ingreso hospitalario con diagnóstico de osteopetrosis realizado en Bolivia por las imágenes radiológicas características (Tabla 1).

En la evaluación el paciente evidencia retraso madurativo y de la talla, ceguera, hepatoesplenomegalia, leucocitosis con eritroblastos periféricos, anemia y plaquetopenia. FAL y LDH aumentadas.

Presenta reiterados episodios respiratorios e infecciosos. Hipertrofia gingival con sangrado y sostenido requerimiento transfusional de sedimento globular y plaquetas.

La biopsia en cuña no es evaluable. En el estudio genético presenta sendas mutaciones en ambos ale-

los del gen *CLCN7*, compatible con ARO. Fallece en el seguimiento a los 3 años de edad.

Discusión

La ARO maligna es una enfermedad progresivamente fatal que se manifiesta en los primeros meses de vida. El aumento de la densidad ósea se relaciona con una estructura ósea débil con predisposición a las fracturas e infección. Durante el período neonatal los pacientes pueden presentar convulsiones por hipocalcemia con hiperparatiroidismo secundario⁽¹⁾.

El crecimiento se ve afectado y el compromiso a nivel cefálico conduce a la estenosis de coanas e hidrocefalia. La expansión ósea produce compresión de los pares craneanos con disminución de la visión hasta la ceguera, hipoacusia y parálisis facial. Los lactantes pueden presentar irritabilidad por fracturas e hidrocefalia. Este crecimiento progresivo del hueso disminuye la cavidad de la médula ósea y compromete la hematopoyesis central con generación de focos hematopoyéticos en hígado y bazo. La LDH aumentada y la leucocitosis con presencia de células inmaduras se encuentra en relación a este proceso⁽²⁾.

El compromiso neurológico en algunos pacientes parece progresar en forma independiente de la compresión ósea, confiriéndole un fenotipo neurológico agresivo y temprano⁽³⁾.

El diagnóstico de hipertensión pulmonar en ARO ha sido relacionado al trasplante de células progenitoras hematopoyéticas (TCPH). Sin embargo, puede ser una condición previa debida al compromiso de la vía aérea y la restricción de la pared torácica con hipoxemia persistente, entre otras causas⁽³⁾.

La etiopatogenia de la osteopetrosis se encuentra centrada en la alteración de la función o diferenciación del OC según el gen afectado. En la actualidad se reconocen más de 10 variantes⁽⁴⁾ (Tabla 2).

El OC es una célula multinucleada formada por la fusión de precursores celulares de la línea monocitos-macrófagos. En forma característica expresa receptores RANK entre otros, además de la producción de fosfatasa ácida tartrato resistente (TRAP) y catepsina K. Su formación depende de varias proteínas producidas por células del estroma adyacentes y osteoblastos, incluido el RANKL (ligando) que se une a RANK en el OC. La alteración en este proceso resulta en la presentación de ARO caracterizado por la ausencia de OCs⁽⁵⁾ (Figura 1).

Su condición de célula especializada le permite degradar la matriz orgánica y mineral, proceso nece-

Tabla 1. Características generales de los pacientes

	Paciente 1	Paciente 2	Paciente 3
Edad	5 meses	4 meses	2 años
Glóbulos blancos: 10 ³ /mm ³	34	25	16
Monocitos %	10	10	16
Mielocitos %	9	6	10
Eritroblastos %	40	25	10
Blastos %	3	4	0
Hemoglobina g/dl	7	6.6	8.8
Hematocrito %	21	20	26
Plaquetas 10 ³ /mm ³	14	44	56
Reticulocitos %	7	10	5
Sexo	F	F	M
Examen físico	Distrofia severa Retraso madurativo Hepatoesplenomegalia Macrocefalia Fontanelas amplias Puente nasal deprimido Hipertrofia gingival	Distrofia severa Retraso madurativo Hepatoesplenomegalia Frontal prominente Fontanela anterior amplia Puente nasal deprimido Proptosis ocular bilateral. Hipertrofia gingival	Talla baja Macrocefalia Retraso madurativo. Hepatoesplenomegalia severa. Fontanela anterior amplia. Ceguera bilateral, nistagmo horizontal. Hipertrofia gingival OMA y CVAS reiterados
Ecocardiograma	Normal	Normal	Normal
Inmunoglobulinas (G, M, A)	Normal	IgG descendida	Normal
LDH / FAL (UI/L)	NR / A	A / A	A / A
Radiología	Aumento de la densidad ósea en base de cráneo, cuerpos vertebrales, huesos largos. Ensanchamiento metafisario. TAC de encéfalo: hidrocefalia	Aumento de la densidad ósea en base de cráneo, cuerpos vertebrales, huesos largos. Ensanchamiento metafisario. RMN de encéfalo: NR	Aumento de la densidad ósea en todos los huesos. Ensanchamiento metafisario. TAC de encéfalo: leve dilatación ventricular
Potenciales evocados visuales	Respuesta alterada retraso cortical	Respuesta alterada retraso de latencia de arribo cortical	Respuesta alterada retraso de latencia de arribo cortical
Potenciales evocados auditivos	NR	Respuesta alterada bilateral	Normal
Biopsia de médula ósea	Osteopetrosis (no informa número de OCs)	Osteopetrosis con numerosos OCs	No evaluable
Tratamiento sintomático	Corticoide Transfusión de sedimento globular y plaquetas	Corticoide Transfusión de sedimento globular y plaquetas	Corticoide Transfusión de sedimento globular y plaquetas
Estudio genético	No realizado	Ambos alelos mutados en el gen <i>TCIRG1</i>	Ambos alelos mutados en el gen <i>CLCN7</i>

A: aumentada. NR: no realizado. OMA: otitis media aguda. CVAS: catarro de vías aéreas superiores

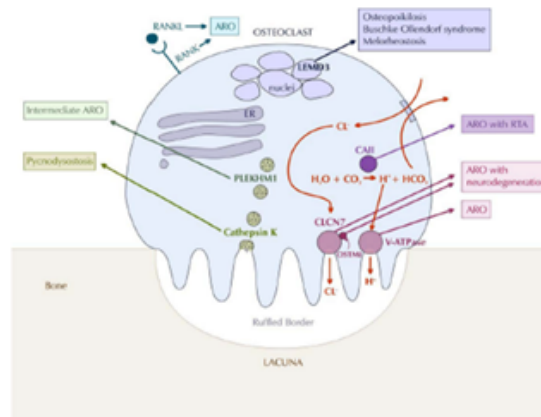


Figura 1. Modelo actual de la patogénesis de las condiciones osteopetróticas en relación con la función normal de los OCs. Modificado de Del Fattore et al y Zornitza Stark (ER: retículo endoplásmico, ATR: acidosis tubular renal)

sario para mantener la homeostasis mineral ósea. El mecanismo complejo de reabsorción lacunar generado por los OCs utiliza dos moléculas esenciales: la bomba protón de ATPasa (gen *TCIRG1*) y el canal aniónico clorhidro específico (gen *CLCN7*) cuyos defectos producen las formas de ARO más frecuentes. Las mutaciones relacionadas con RANK-RANKL producen la ARO pobre en OCs. Biopsia El diagnóstico de ARO es clínico radiológico. Las alteraciones radiológicas presentes en los pacientes están relacionadas con la esclerosis difusa que afecta cráneo, columna y pelvis en mayor medida difusa. Defectos en la remodelación ósea en las metafisis de los huesos largos (deformidad de Erlenmeyer) y áreas de esclerosis focal (Figuras 2, 3, 4 y 6).

La combinación de leucocitosis, monocitosis, organomegalia y síntomas como fiebre, infecciones recurrentes o sangrado son hallazgos frecuentes en los primeros meses de vida en enfermedades severas como la leucemia mielomonocítica juvenil, la ARO e inmunodeficiencias como el desorden leucoproliferativo asociado a RAS (RALD). Es necesario realizar el diagnóstico diferencial en forma temprana⁽⁶⁾. En algunos pacientes con mutaciones en *TCIRG1* se encuentra asociada a hipogammaglobulinemia no relacionada a catabolismo o pérdida proteica, que podría responder a una alteración en la respuesta al estímulo de los linfocitos T⁽³⁾.

El estudio genético tiene utilidad como confirmación diagnóstica, predictor de la respuesta terapéutica según el gen mutado y necesario para el consejo familiar, aunque no se encuentra disponible en forma precoz. En este contexto, la biopsia ósea

ofrece información pronóstica relevante y en menor tiempo, según la presencia o no de OCs⁽⁵⁾ (Figura 5). Este procedimiento requiere condiciones anestésicas e instrumental adecuado debido a las características anatómicas de los pacientes y al riesgo de infección y fractura que presentan⁽²⁾.

Para el tratamiento de estos niños es necesario un equipo multidisciplinario establecido en un centro de alta complejidad debido a los requerimientos y complicaciones que presentan en la evolución (pediatría, hematología, ORL, neurología, oftalmología, endocrinología, nutrición, cuidados paliativos)⁽⁷⁾.

El TCPH se encuentra indicado como único tratamiento curativo en la ARO previo al progreso irreversible de las manifestaciones hematológicas. Constituye una indicación absoluta y con limitado margen terapéutico en pacientes con mutaciones en *TCIRG1*, la alteración genética más frecuente ($\approx 50\%$ de los pacientes con ARO) con numerosos OCs y en pacientes con mutaciones en *CLCN7* antes del compromiso neurológico severo, por lo que debe considerarse en forma precoz. Esta indicación debe ser evaluada cuidadosamente en cada paciente de acuerdo al compromiso sistémico que presenta y la posibilidad de un donante disponible⁽²⁾.

El Grupo Europeo de Trasplante en errores innatos, teniendo en cuenta los factores de riesgo específicos de la ARO no indica el TCPH en los pacientes con mutaciones en el gen que codifica para RANKL y aquéllos con enfermedad neurodegenerativa (pacientes con ARO relacionado con mutaciones en *OSTM1* y algunos con ARO con mutaciones en *CLCN7*).

Tabla 2. Clasificación genética de enfermedades óseas. Revisión 2019. Modificado de Mortier G y col.⁽⁴⁾

	Herencia	Gen	Biopsia	OMIN #
Osteopetrosis severa neonatal (forma infantil)	AR	<i>TCIRG1</i> (clásica)	R en OC	259700
	AR	<i>CLCN7</i>	R en OC	611490
	AR	<i>SNX10</i>		615085
Osteopetrosis infantil con compromiso de sistema nervioso (OPTB5)	AR	<i>OSTMI</i>	R en OC	259720
Osteopetrosis infantil pobre en OCs con deficiencia de inmunoglobulinas (OPTB7)	AR	<i>TNFRSF11A</i> (RANK)	P en OC	612301
Osteopetrosis forma intermedia	AR	<i>TNFRSF11A</i>	P en OC	259710
	AR	<i>PLEKHM1</i>	R en OC	611497
	AR	<i>CLCN7</i>	R en OC	259710
Osteopetrosis con acidosis tubular renal (OPTB3)	AR	<i>CA2</i>		259730
Osteopetrosis de comienzo tardío tipo 2 (OPTA2)	AD	<i>CLCN7</i>	R en OC	166600
Osteopetrosis con displasia ectodérmica e inmunodeficiencia OLELAID	XL	<i>IKBKG</i>	R en OC	300301
Osteopetrosis moderada con déficit de adhesión (LAD3)	AR	<i>FERMT3</i>		612840

Biopsia ósea rica (R) o pobre (P) en OC

Es necesario resaltar que, al ser una enfermedad rara, hay reportes de casos aislados. Un estudio multicéntrico de trasplante comunicó una sobrevida libre de enfermedad del 70% con donante familiar histoi-déntico⁽⁸⁾. Sin embargo, el TCPH indicado en estos pacientes conlleva muchos riesgos, entre ellos la falla de injerto, infecciones, mayor incidencia de enfermedad venosa oclusiva hepática y algunos propios de esta enfermedad, como la hipercalcemia maligna pos trasplante, especialmente en niños de mayor edad y masa ósea, e hipertensión arterial pulmonar^(1,5).

Una publicación de un centro con 20 pacientes reportó una sobrevida libre de eventos de 80% con

donante familiar compatible, 27% con donante no emparentado y 0% con donante haploidéntico. Los pacientes de esta cohorte que no recibieron trasplante fallecieron⁽³⁾.

Entre los factores de riesgo asociados con resultados deficientes en el TCPH, se encuentran la hematopoyesis extramedular significativa, estenosis de coanas, hipertensión pulmonar, síntomas del SNC, edad mayor de 10 meses y el trasplante haploidéntico⁽²⁾.

En relación a las dificultades que plantea esta enfermedad con el trasplante y el riesgo relativo a la comorbilidad, el grupo europeo ha diseñado guías

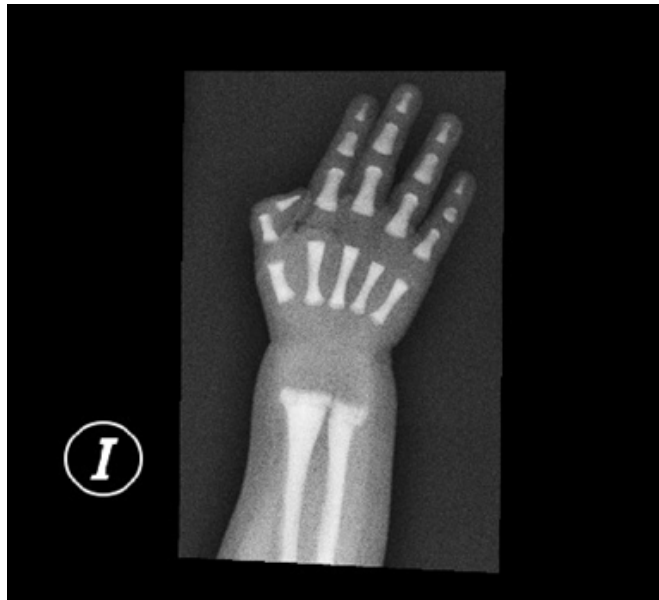


Figura 2. Cambios típicos de la osteopetrosis con aumento de la densidad ósea, pérdida de la diferenciación cortico medular normal, y una apariencia de hueso en hueso de los metacarpianos.



Figura 3. Radiografía de columna lateral. La esclerosis de las vértebras da como resultado la apariencia de "vértebras en sándwich".

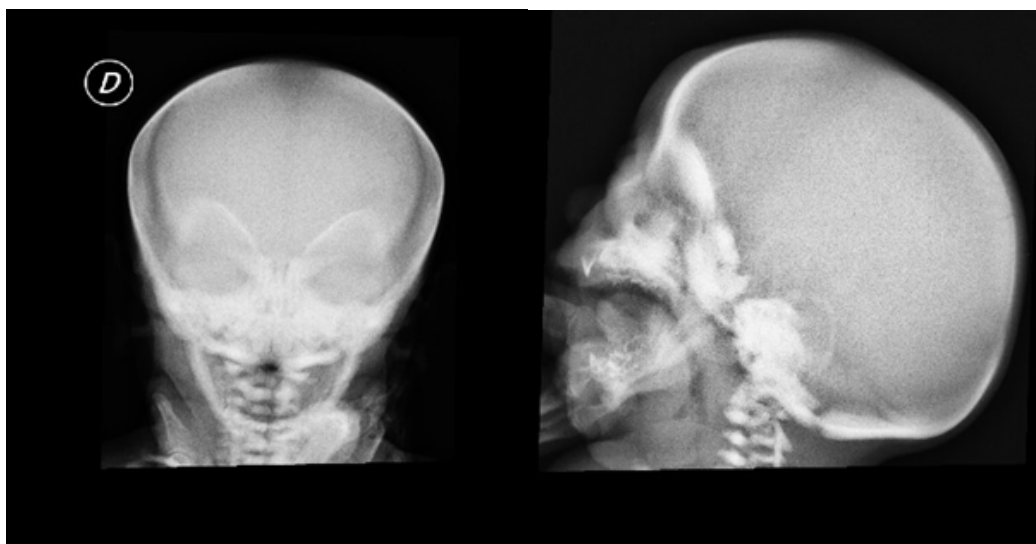


Figura 4. Aumento de la densidad ósea en la base de cráneo

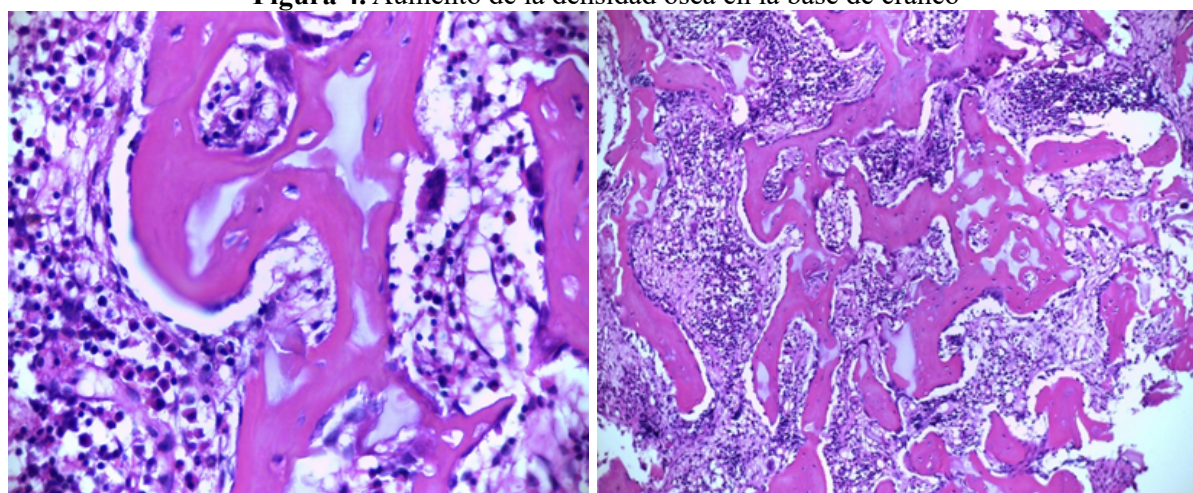


Figura 5. Paciente N°2 Trabéculas óseas engrosadas próximas entre si con alteración de la remodelación ósea y numerosos osteoclastos. Se reconoce escasa médula ósea con fibrosis e hipo celularidad hematopoyética global.

que ponen foco en disminuir la toxicidad del acondicionamiento y la profilaxis adecuada.

Una proporción elevada de pacientes no revierte por completo el fenotipo y padece secuelas a pesar del trasplante, como ser la progresión de la pérdida visual y talla baja^(3,4).

El uso de terapia farmacológica con corticoide, vitamina D/calcio e interferón y vinculadas con la producción de estímulo osteoclástico y soporte inmune, son medidas terapéuticas no curativas sin efecto evaluable y consistente por el escaso número de pacientes^(3,4).

Conclusión

El diagnóstico de osteopetrosis es clínico radiológico.

El fallo medular progresivo en la ARO determina la expectativa de vida de este grupo de pacientes.

La biopsia ósea tiene utilidad para inferir el perfil genético asociado, ante la demora en el estudio genético.

Los pacientes requieren una institución de alta complejidad para su tratamiento.

El TCPH es la única medida curativa en forma temprana en los pacientes con ARO clásica.

Agradecimiento. Al Dr. Paolo Vezzoni, Laborato-



Figura 6. Paciente 3. Se observa densidad ósea aumentada. Deformidad en frasco de Erlenmeyer en ambos extremos femorales.

rio Biotecnología Médica, Instituto Clinico Humanitas, Milán, Italia, por los estudios genéticos realizados a los pacientes.

Conflictos de interés: Los autores declaran no poseer conflictos de interés.

Referencias:

1. Stark Z, Savarirayan R. Osteopetrosis. *Orphanet J Rare Dis.* 2009 feb 20; 4:5.
2. Schulz AS, Moshous D, Steward CG. Osteopetrosis. Consensus Guidelines of the ESID and the EBMT Working Party Inborn Errors. Versión 3 https://esid.org/layout/set/print/content/download/14303/398344/file/00_OP_Guidelines_V3.pdf
3. Mazzolari E, Forino C, Razza A y col. A single-center experience in 20 patients with Infantile malignant osteopetrosis. *Am J Hematol.* 2009;84:473-479.
4. Mortier G, Cohn D, Cormier-Daire V y col. Nosology and classification of genetic skeletal disorders:2019 revision. *Am J Med Genet.* 2019;1-27.
5. Steward C. Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Osteopetrosis. *Pediatr Clin N Am.* 2010;57:171-180.
6. Strauss A, Furlan I, Steinmann S y col. Unmistakable Morphology? Infantile Malignant Osteopetrosis Resembling Juvenile Myelomonocytic Leukemia in Infants. *J Pediatr.* 2015 Aug;167(2):486-8.
7. Wilson CJ, Vellodi A. Autosomal recessive osteopetrosis: diagnosis, management, and outcome. *Arch Dis Child.* 2000; 83:449-452.
8. Driessen GJA, Gerritsen EJA, Fischer A. Osteopetrosis Long-term outcome of haematopoietic stem cell transplantation in autosomal recessive osteopetrosis: an EBMT report. *Bone Marrow Transplantation.* 2003;32:657-663.
9. Slonim LB, Glasser C. Infantile Osteopetrosis. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2018;40(3):225-226.
10. Steward C. Review Neurological aspects of osteopetrosis. *Neuropathology and Applied Neurobiology.* 2003;29:87-97.



Atribución – No Comercial – Compartir Igual (by-nc-sa): No se permite un uso comercial de la obra original ni de las posibles obras derivadas, la distribución de las cuales se debe hacer con una licencia igual a la que regula la obra original. Esta licencia no es una licencia libre.

Conflictos de interés. ¿Se pueden evitar? ¿Cómo transparentarlos?

Conflicts of interest. Can they be avoided? How to transparent them?

Zerga, Marta

Instituto de Oncología "Ángel Roffo", CABA

melizerga@hotmail.com



EDITORIAL

HEMATOLOGÍA

Volumen 24 nº 3: 48-50

Septiembre - Diciembre 2020

Palabras claves: Conflictos de interés.

Keywords: Conflict of interests.

El Instituto de Medicina de Estados Unidos define a los conflictos de interés como todas aquellas circunstancias en las cuales el juicio profesional sobre un **interés primario**, establecido por razones profesionales o éticas (tales como la asistencia adecuada, la seguridad de los pacientes, la protección de los sujetos de una investigación o la validez de la misma), pueden estar influenciados en exceso o parecer sesgados (en forma consciente o inconsciente) por otros **intereses secundarios** (beneficio financiero, búsqueda de prestigio, promoción personal o profesional, etc.)^(1,2).

Es decir que el conflicto de interés describe una situación en la que un individuo tiene intereses o lealtades que compiten afectando su imparcialidad. Dicho en otros términos, en los conflictos de interés la persona está, o parece estar, en riesgo de actuar en forma sesgada debido a intereses personales.

No ocurren solamente en el accionar médico individual, sino también pueden afectar las decisiones de las instituciones de salud o de las asociaciones médicas.

Los conflictos de interés no siempre son financieros,

si bien son éstos los que habitualmente se declaran, no porque sean más perniciosos que otros, sino porque se pueden medir y valorar en forma objetiva. Los intereses personales pueden ser más potentes que los financieros (rivalidades profesionales, nepotismo, creencias religiosas, opiniones políticas o ideológicas, etc.)⁽³⁻⁵⁾.

Son **inevitables** al existir la rivalidad, la competencia por el poder o la fama, la búsqueda del reconocimiento entre colegas, o del público, etc.

Desde la década del 60, comenzó a reconocerse que el interés económico es un potencial fuente de sesgo en la investigación o en la tarea asistencial.

Richard Smith, editor del *British Medical Journal* expresó en su trabajo "*Conflict of Interest: Journal, Guidelines and Specialist Societies*" en el 2001 que "todo aquello que no es transparente, se presume que es sesgado, incompetente o corrupto"⁽⁶⁾.

Sin embargo el conflicto de interés implica solamente el **riesgo potencial para que ocurra un sesgo o conducta impropia**, es decir que no implica certeza ni probabilidad. No es de por sí una conducta deshonesta. Para la OMS, "la existencia de un

conflicto de intereses en cualquiera de sus formas no significa que se haya cometido una acción impropia, sino más bien que existe el riesgo de que esa acción impropia se cometa” (7).

Por otra parte el potencial conflicto de intereses existe con independencia de que el profesional considere que dichas relaciones tengan o no influencia sobre su criterio científico (2).

Los conflictos de interés cobran especial interés en la investigación científica. Pueden estar en todas las etapas del proceso de investigación. Su potencial riesgo es perder objetividad y el riesgo de dañar individuos, instituciones y/o sociedad. Ocurren cuando los individuos involucrados en conducir, reportar o supervisar las investigaciones tienen también intereses financieros u otros intereses, de los cuales puedan beneficiarse de acuerdo a los resultados de la investigación. Horadan la confianza que el público debería tener en que los investigadores actúan objetivamente.

Francis Collins, Director del Instituto Nacional de la Salud de Estados Unidos planteó en el 2011 respecto de los conflictos de interés en la investigación médica que “La confianza del público en lo que hacemos es esencial, y no podemos arriesgarnos a afectar la integridad del proceso de investigación” (8).

También resultan de suma importancia en la redacción de Guías de Práctica Clínica (GPC), donde existen evidencias que los conflictos de interés de los autores de la GPC pueden influir en sus recomendaciones (9). De hecho, si un miembro del grupo de trabajo tiene un posible conflicto de interés con una parte limitada de una guía deberá abstenerse de participar en dicha parte, pero puede estar en el resto del proceso. Cuando el conflicto de interés afecta la objetividad del individuo durante el desarrollo de la guía, se considera que es lo suficientemente significativo como para no ser incluido en el grupo de trabajo, con el fin de no afectar la credibilidad de la guía. Existen propuestas para minimizar la influencia de los conflictos de interés de los autores de las GPC. Por ejemplo en las GPC del American College of Chest Physicians’ Antithrombotic Guidelines un experto en metodología libre de conflictos de interés es el responsable de cada capítulo, de modo que un autor con conflictos de interés sobre algún aspecto de la GPC no puede participar en la redacción de las recomendaciones sobre ese tema (10).

Existen múltiples fórmulas para la declaración de

los conflictos de interés. Asimismo, no todas las categorías consideradas tienen el mismo valor.

A modo de ejemplo se transcribe a continuación el cuestionario para la valoración de los conflictos de interés propuesto por el Ministerio de Salud de la Nación para la confección de guías de práctica clínica (11):

1. En los últimos cinco años ha aceptado de alguna organización que pueda verse afectada financieramente con los resultados de la Guía: Reembolso por concurrir a algún simposio o evento científico relacionado con el tema de la Guía.
 - Honorario para dictar una conferencia o charla relacionada con el tema de la Guía.
 - Honorarios para la educación dentro de la organización relacionado con el tema de la Guía.
 - Fondos, beca, subsidio para realizar alguna investigación relacionada con el tema de la Guía.
 - Honorarios por consultas o asesoramiento relacionado con el tema de la Guía.
1. En los últimos cinco años ha sido Ud. contratado por alguna organización que pueda verse afectada financieramente a partir de las recomendaciones de la Guía.
2. Posee acciones o bonos de alguna organización o entidad comercial que pueda verse afectada financieramente a partir de las recomendaciones de la Guía.
3. Posee Ud. propiedad actual de una droga, tecnología o proceso (ejemplo: posesión de patente) que sea parte del tema a tratar o esté vinculado a éste.
4. En los últimos cinco años ha actuado como experto/consultor/director u otra posición, remunerado o no, en entidades comerciales que tenga intereses en el tema a tratar, o una negociación en curso referida a perspectivas de empleo, u otra asociación.
5. ¿Tiene Ud. otros intereses financieros competentes?

Si ha contestado “sí” a alguna de las preguntas antedichas, consideramos que Ud. tiene conflictos de interés, que deberá ser declarado.

Si Ud. respondió negativamente a todas las preguntas mencionadas, dado que las mismas están dirigidas directamente a intereses financieros, se recomienda divulgar otra clase de conflictos de interés tales como:

- Relación cercana con alguna persona que pueda tener ciertos intereses en la publicación de su estudio o revisión.
- Relación de compañerismo o rivalidad académica con alguna persona que pueda tener ciertos intereses en la publicación del estudio o revisión.
- Ser miembro de un grupo político o de interés especial que pueda tener ciertos intereses en la publicación del estudio o revisión.
- Una convicción personal o religiosa profunda que pudo haber afectado la publicación del estudio o revisión.

También interroga sobre si existe alguna otra circunstancia que pudiera afectar la objetividad e independencia en la tarea a desempeñar o que pudiera afectar la percepción que otros tienen de su objetividad e independencia.

En síntesis:

- **Los conflictos de interés existen y son prácticamente imposibles de evitar, dado que responden a múltiples intereses, no exclusivamente económicos.**
- **Existen independientemente que el profesional considere que no afectan su proceder o sus decisiones.**
- **Deben ser revelados cuando los implicados se encuentren en posiciones de confianza pública, y de esta forma voluntariamente reducidos antes que la corrupción ocurra. Ello permite mantener la confianza en la opinión profesional.**
- **En investigación, docencia y en la redacción de GPC resulta imprescindible estar alerta a los conflictos de interés potenciales o reales, financieros o de otro tipo.**
- **En ese sentido, le cabe a las instituciones médicas la responsabilidad de educar y reglamentar sobre conflictos de interés y corregir si éstos se ocultaran.**

Bibliografía

1. Institute of Medicine (IOM), Committee on Conflict of Interest in Medical Research, Education, and Practice. Lo B, Field MJ, editors (2009). Conflict of Interest in Medical Research, Education, and Practice (Internet). Washington (DC): National Academies Press (US). Disponible en <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK22942>.
2. Grupo de trabajo sobre Guías de Práctica Clínica. Elaboración de Guías de Práctica Clínica en el Sistema Nacional de Salud. Actualización del Manual Metodológico. Madrid: Plan Nacional para el SNS del MSC. Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud-I+CS; 2016. Disponible en https://portal.guias-salud.es/wp-content/uploads/2019/01/manual_gps_completo.pdf. Textocompleto.
3. Arribalzaga E. "Conflictos de interés o intereses en conflicto?" . Rev. Chilena de Cirugía, 2008; 60: 473-480.
4. Celis MA, Halabe J, Arriega O, et al. "Conflictos de intereses en medicina. Recomendaciones del CETREMI. Academia Nacional de Medicina de México, Comité de Ética y Transparencia en la Relación Médico-Industria, Ciudad de México, México. Gac Med Mex 2019; 155: 563-564.
5. Muth C.C. Conflictos de interés en medicina. JAMA 2017; 317 (17).
6. Smith R. Journals fail to adhere to guidelines on conflicts of interest. Br Med Journal 2001; 323: 651.
7. World Health Organization (WHO) (2014). WHO Handbook for Guideline Development (internet). Ginebra: World Health Organization. Disponible en: <http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s22083en/s22083en.pdf>.
8. Rockey SJ, Collins FS. Managing Financial Conflict of Interest in Biomedical Research. JAMA. Published online May 24, 2010.
9. Cosgrove L, Bursztajn HK, Erlich Dr, et al. Conflict of interest and the quality of recommendations in clinical guidelines. J Eval Clin Pract 2013; 19 (4): 674-81. PubMed.
10. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, et al. GRADE guidelines. Framing the question and deciding on important outcomes. J Clin Epidemiol 2011; 64 (4): 395-400. PubMed.
11. Guías para la Adaptación de Guías de Práctica Clínica. Ministerio de Salud y Desarrollo Social, 2019.



Atribución – No Comercial – Compartir Igual (by-nc-sa): No se permite un uso comercial de la obra original ni de las posibles obras derivadas, la distribución de las cuales se debe hacer con una licencia igual a la que regula la obra original. Esta licencia no es una licencia libre.

Profilaxis del tromboembolismo venoso en embarazo y puerperio: actualización en tiempos de infección por COVID-19

Venous thromboprophylaxis in pregnancy and puerperium: an update in times of COVID-19 disease

Grand B, González Alcántara MM, Damico V, Ilzarbe A B, Orti J, Voto LS.

*Departamento Materno Infantil. División Obstetricia.
Hospital General de Agudos Juan A. Fernández.*

grand.bea2014@gmail.com

Fecha recepción: 17/9/2020

Fecha aprobación: 13/11/2020



ARTÍCULO
DE REVISIÓN

HEMATOLOGÍA

Volumen 24 n° 3: 51-70
Septiembre - Diciembre 2020

Palabras claves: SARS-CoV-2,
COVID-19,
embarazo,
tromboprofilaxis,
hospitalización,
tromboembolismo venoso.

Keywords: SARS-CoV-2,
COVID-19,
pregnancy,
thromboprophylaxis,
hospitalization,
venous thromboembolism

Resumen

La enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19), considerada desde marzo por la OMS una pandemia, es una infección altamente contagiosa causada por un nuevo coronavirus responsable del síndrome respiratorio agudo relacionado al coronavirus 2 (SARS-CoV-2). Apareció en Wuhan, Hubei, provincia de China, en noviembre de 2019. Puede predisponer a los pacientes a enfermedad trombótica debido a la excesiva inflamación (tormenta de citoquinas), activación plaquetaria, disfunción endotelial y estasis. El incremento del riesgo de muerte se asocia con un marcado incremento de los valores de dímero-D. Actualmente es considerada como una coagulopatía asociada a COVID-19 (CAC). En par-

ticular, en embarazo, la infección por COVID-19 es un desafío excepcional para el sistema de salud. El primer caso en Argentina apareció en marzo 2020. En el embarazo se presentan los tres elementos de la clásica tríada de Virchow. El régimen óptimo de tromboprofilaxis en embarazadas con COVID-19 no está establecido. Nosotros trabajamos en base a lo reportado en publicaciones, en conjunto con nuestra experiencia y adaptado a los requerimientos hospitalarios. En embarazadas COVID-19 positivas que se hospitalizan se recomienda la administración de heparina de bajo peso molecular 40 mg/día enoxaparina o heparina no fraccionada en caso de cercanía de parto. La prolongación de la tromboprofilaxis en pacientes externados, ya sea que

continúen su embarazo o luego del parto, requiere de una estratificación en base a sus factores de riesgo y evolución del cuadro infeccioso. En este trabajo revisamos la experiencia de otros países y describimos nuestras recomendaciones.

Abstract

Coronavirus (COVID-19) disease is a highly contagious pandemic disease caused by a novel coronavirus (SARS-CoV-2). It appeared in Wuhan, Hubei, province of China, in November 2019. It may predispose patients to thrombotic disease due to excessive inflammation (cytokine storm), platelet activation, endothelial dysfunction, and stasis. Increased odds of in hospital deaths were associated with remarkably high D-dimer values. Actually, called COVID-19 associated coagulopathy, in particular in pregnancy it is an exceptional challenge for the health systems. There are limited case series reporting the impact on women affected by COVID-19. The first case in our country appeared in March 2020. Pregnancy fulfils the three criteria of Virchow's triad. The optimal thromboprophylaxis in COVID-19 pregnant women is not known. We work with the combination of the available information at time of this publication, together with our experience and adapted to our hospital requirements. Low molecular weight heparin (LMWH) enoxaparin 40 mg/d was prescribed to pregnant women COVID-19. Outpatient prolongation of thromboprophylaxis depends on risk stratification. In this article we review the information from other countries, and we describe our venous thromboprophylaxis recommendations.

Introducción

Si bien las epidemias virales no son una novedad, podemos decir que el mundo actual fue tomado por sorpresa y sin preparación para enfrentar la magnitud del potencial impacto que el COVID-19 ha tenido inicialmente, sobrepasando todo sistema de salud por más desarrollado y preparado que estuviere. Tal vez la subestimación inicial de que dicha epidemia no iba a extenderse más allá de China, hizo que el mundo siguiera su rumbo, desestimando la opinión que ya empezaba a surgir de varios especialistas a principios de 2020. Los profesionales que tratamos pacientes con COVID-19 nos enfrentamos a desafíos nuevos y desconocidos. Frente a esta situación

y los reportes que recibíamos en nuestro país desde China y luego Europa, quienes trabajamos en diferentes áreas de la hematología nos preguntamos: ¿Qué debemos hacer con nuestros pacientes? ¿Qué debemos o recomendamos modificar en los algoritmos de prevención y/o tratamiento que ya tenemos vigentes?^(1,2). Luego de varios meses contamos con información de diferentes fuentes y empezaron a incorporarse datos a registros nacionales e internacionales de pacientes con COVID-19. Estos últimos nos van a permitir obtener información en tiempo real acerca del manejo de los pacientes basados en la experiencia colectiva multidisciplinaria. Al momento, los reportes tienen una vigencia transitoria, dado que no contamos con datos finales evaluables. La pandemia sigue activa y este aspecto no es exclusivo del embarazo, también lo es para todos los pacientes. La toma de decisiones oscila entre la evidencia, que en muchos casos es débil, y el pragmatismo^(3,4). Basta sólo con mencionar lo que sucedió por un lado con la hidroxicloloroquina indicada inicialmente en forma empírica⁽⁵⁾ y actualmente sólo autorizada en estudios de investigación, y por otro lado con el uso de corticoides, cuyo uso desaconsejaban en las guías iniciales y ahora está recomendado en pacientes graves con neumonía por SARS-CoV-2. Por lo tanto, hay que ser muy prudentes en el análisis de las múltiples publicaciones, guías, recomendaciones individuales que surgen permanentemente relacionadas con el uso de drogas, tanto para manejar la infección como el riesgo incrementado de trombosis⁽⁶⁾. La coagulopatía asociada a COVID-19⁽⁷⁾ ya está mejor caracterizada como una nueva coagulopatía. Su riesgo protrombótico es superior al observado en otros cuadros infecciosos previos por coronavirus. A su vez, como desarrollaremos en el trabajo, debemos diferenciarla de otros trastornos de la hemostasia como la coagulación intravascular diseminada (CID) que también puede presentarse en el curso del embarazo⁽⁸⁻¹¹⁾. En particular, en embarazo y en el área de hemostasia y trombosis, nuestra alerta está dirigida al incremento del riesgo de trombosis⁽¹²⁻¹⁴⁾, especialmente de tromboembolismo venoso (TEV). Claramente las publicaciones confirman un incremento de TEV en pacientes que ingresaron a la unidad de cuidados intensivos (UCI)^(15,16). En el área de las recomendaciones de trombotoprolifaxis, desde la hematología debemos evaluar cómo trasladar las evidencias disponibles en estas

poblaciones, al manejo de la mujer embarazada que es considerada una población vulnerable⁽¹⁷⁻²⁰⁾. Si bien la mortalidad es alta en pacientes añosos con comorbilidades, también se describieron casos de muerte entre grupos de menor edad. Contamos con varios reportes sobre el manejo y evolución de las embarazadas con COVID-19. Inicialmente no se informó un incremento de la mortalidad materna asociada al COVID-19⁽²¹⁻²³⁾. Con la finalidad de elaborar este trabajo se revisaron los datos disponibles en embarazo hasta el mes de julio.

El embarazo: un escenario complejo y único

Las mujeres embarazadas y sus fetos representan una población de alto riesgo frente a los brotes de enfermedades infecciosas. Hasta el momento los estudios publicados en embarazadas no confirman la transmisión vertical de la infección. Los cambios fisiológicos y mecánicos en la embarazada incrementan la susceptibilidad a infecciones, con particular afección del sistema cardiorrespiratorio. Esta mayor predisposición a enfermedades respiratorias se asocia con un incremento de la morbimortalidad materna. Si bien las infecciones por coronavirus suelen ser leves a moderadas, en el caso de las embarazadas, el síndrome respiratorio agudo severo (causado por el SARS-CoV) que apareció por primera vez en China en noviembre del 2002 y el síndrome respiratorio de Oriente Medio (causado por el MERS-CoV), identificado por primera vez en el 2012 en Arabia Saudita, provocaron varias muertes maternas en las últimas dos décadas⁽²⁴⁾. El brote actual de COVID-19 fue declarado pandemia por la OMS en marzo de 2020. Aun cuando la mayoría de las embarazadas no presentan comorbilidades severas, hasta un 15% de las mujeres en edad fértil pueden presentar patologías crónicas asociadas que aumenten su vulnerabilidad. Por otra parte, la obesidad, otro importante factor de riesgo, presenta tasas en aumento en la población femenina en edad reproductiva. A su vez, en toda decisión debe contemplarse los efectos sobre el binomio madre-feto y luego madre-recién nacido: decidir cuál es el mejor momento del parto, la elección de la vía, el uso de drogas, la lactancia, el aislamiento etc. A diferencia de lo que sucede en la población general, el embarazo ha sido históricamente un criterio de exclusión para participar en la mayoría de los ensayos clínicos⁽²⁶⁾. En una revisión reciente se demostró que menos del 2% de los

ensayos de COVID-19 incorporan mujeres embarazadas y sólo 3 incluyen una droga o suplemento como intervención⁽²⁷⁾.

Queda evidente que el manejo de la infección COVID-19 requiere un enfoque multidisciplinario y que varias decisiones parten de la experiencia en población no embarazada. En el caso de la embarazada debemos partir desde el plan de testeo, el cuidado del personal de salud, las pruebas de laboratorio, el manejo de drogas y, por supuesto, lo que es propio de la obstetricia, que es el seguimiento controlado durante todo el período antenatal, parto y puerperio. En cada país se siguen las normas e indicaciones que sus Ministerios de Salud o Centro de Control de Enfermedades les indica, las cuales se modifican periódicamente en base a la evolución de la pandemia y los nuevos conocimientos que sobre la misma van surgiendo. Claro ejemplo de esto último es la decisión sobre a quiénes efectuar y cuándo las pruebas de detección de COVID-19^(28,29). Pero a fines de conocer cuál fue el escenario a medida que progresó la pandemia, qué factores de riesgo directos e indirectos transitorios o persistentes fueron presentando las mujeres embarazadas en diferentes países, a continuación brevemente algunos datos estadísticos de importancia.

Características clínicas de embarazadas con COVID-19

Los reportes iniciales de este nuevo coronavirus SARS-CoV-2 parten de la ciudad china de Wuhan, cuya primera identificación fue a fines de 2019⁽³⁰⁾. La transmisión es de humano a humano, y el virus es aislado de las vías respiratorias, excrementos y vectores pasivos (objetos que pueden transportar el virus, fómites). Luego recibimos las publicaciones de Europa y posteriormente los de EE. UU. La Royal College of Obstetricians and Gynecologists (RCOG)⁽²⁰⁾ en su último reporte informa que la mujer embarazada, aparentemente, no es más propensa a contraer la infección que el resto de la población y tampoco posee un mayor riesgo de ser admitida a la UCI. También describe que la mayoría de las embarazadas experimentan síntomas leves a moderados, parecidos a la gripe y que puede haber cohortes de individuos asintomáticas o con muy pocos síntomas. En caso de presentar sintomatología de mayor severidad como neumonía e hipoxia, los mismos no difieren de la población de mayor edad, pero es

importante la detección temprana para su control y manejo⁽³¹⁾. En junio de 2020 el UK Obstetric Surveillance System (UKOSS) publicó un análisis interino de 429 embarazadas admitidas en el Reino Unido (UK) con SARS-CoV-2 confirmado (4,9/1000 embarazos)⁽²⁰⁾. Estos ingresos fueron o por COVID-19 o por otros motivos obstétricos (trabajo de parto, nacimiento y coexistencia de COVID-19). Refieren que aún no está claro cuántas de esas admisiones fueron por COVID-19 o con coexistencia de COVID-19. Knight y col.⁽³²⁾ reportaron que de 427 mujeres, 9% requirieron un nivel 3 de atención crítica y 4 ECMO (oxigenación de membrana extracorpórea). Cinco murieron, 5,6 (IC 1.8-13.1) por 100.000 embarazos. Está aún en evaluación si estas muertes fueron resultado de la infección por COVID-19, y

se actualizarán datos en futuros reportes. La mayoría de las hospitalizaciones fueron durante el tercer trimestre o periparto. La tasa de cesárea fue del 59% (por causas maternas o compromiso fetal); 19% de las cesáreas requirieron anestesia general por síntomas graves de COVID-19 y urgencia de nacimiento. Los factores de riesgo para admisión asociados a COVID-19 fueron: sobrepeso y obesidad (70%), étnicos, comorbilidades preexistentes y edad materna mayor de 35 años (40%)⁽³²⁾.

Por otra parte, los datos que se reportan en forma regular desde el Centro de Control y Prevención de Enfermedades de EE.UU. (CDC), acerca de la evolución de los embarazos COVID-19 sugieren una peor evolución (Gráficos 1 y 2).

Actualmente las diferentes Sociedades Científicas,

Gráfico 1. Mujeres embarazadas con COVID-19 por edad en EEUU. Datos CDC: obtenidos de 9989 mujeres entre 22 de enero y 23 junio 2020^(33,34).

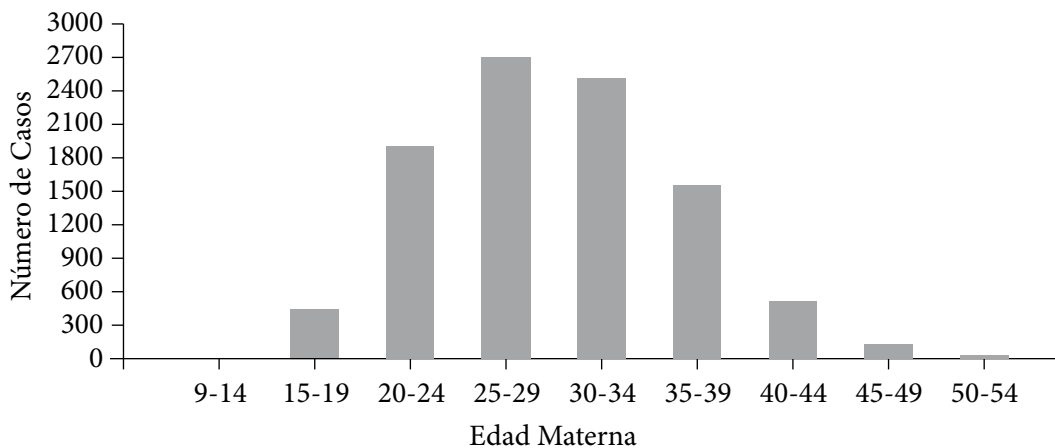
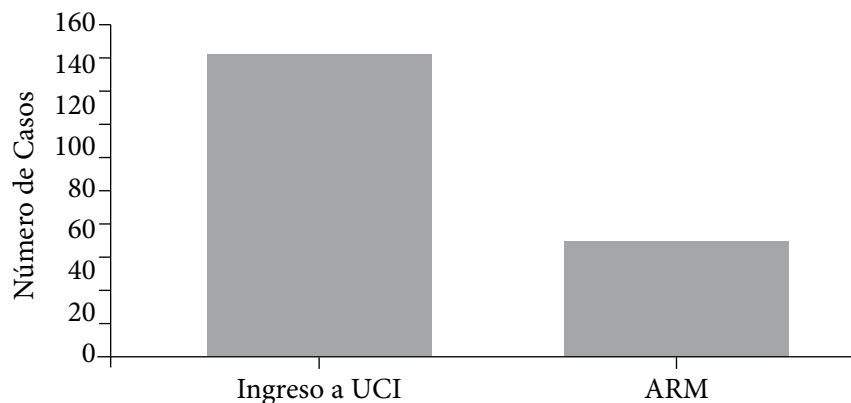


Gráfico 2. Mujeres embarazadas admitidas a UCI o que requirieron asistencia respiratoria mecánica (ARM). Datos CDC: disponibles sobre 2643 mujeres entre el 22 de enero y el 23 de junio del 2020^(33,34).



Organismos y Ministerios de Salud, proveen al equipo de profesionales que trabaja con mujeres embarazadas guías de cuidado para ser implementadas. Las mismas combinan la evidencia disponible, la buena práctica médica y la opinión de consensos de expertos, y la mayoría está accesible en la web (ver punto siguiente). Tanto los profesionales como los pacientes deben ser informados y advertidos sobre el bajo nivel de evidencia que puede haber en algunas de las indicaciones.

Coagulopatía asociada a COVID-19 (CAC)

La característica clínica de la enfermedad por COVID-19 está dada predominantemente por la infección del tracto respiratorio. Una proporción de estos pacientes progresa hacia una enfermedad más severa con compromiso sistémico, injuria pulmonar que causa distrés respiratorio agudo, shock y disfunción multiorgánica. Otro grupo de pacientes cursan con pocos síntomas aislados o sin llegar a la neumonía (fiebre, tos seca, cansancio, diarrea, cefaleas, pérdida del gusto y olfato, etc.) y varios evolucionan en forma asintomática. El dato desde el laboratorio que inicialmente nos alertó fueron las alteraciones observadas a nivel de la coagulación⁽⁷⁾. En un intento por identificar un marcador confiable como pronóstico, se observó que el dímero-D (DD) era el más significativo de severidad de enfermedad y predictor de riesgo de muerte^(10,35). Connors y col.⁽⁹⁾ en su trabajo resumen las siguientes características de la coagulopatía:

1. Un incremento inicial del fibrinógeno, DD y mínimos cambios del tiempo de protrombina (TP), tiempo de tromboplastina parcial activado (TTPA) y del recuento plaquetario.
2. Una correlación entre la IL-6 y la elevación del fibrinógeno.
3. Una relación de la coagulopatía con la severidad de la enfermedad, que la correlacionan con la tromboinflamación.
4. La elevación del DD se relacionó con un aumento de la mortalidad que precede el fallo multiorgánico y la CID.
5. Las manifestaciones hemorrágicas no fueron inicialmente frecuentes. En algunos reportes utilizaron al DD como marcador para decidir la intensidad de la anticoagulación.

Thachil y col.⁽³⁶⁾ han dado una serie de recomendaciones en el reporte de los datos sobre la prueba de DD

en el contexto de los estudios en enfermos infectados por COVID-19. Entre ellas sugieren: reportar el tipo de ensayo utilizado con el nombre correspondiente y su empresa manufacturera; estandarizar las unidades de medición que se usan; indicar los valores de corte; describir mínimamente el grado de rendimiento del ensayo; seleccionar el análisis estadístico adecuado acorde con el tamaño de la muestra y el valor de distribución según sea normal o no.

Samkari y col. del Hospital General de Massachusetts en Boston, identificaron varios marcadores en pacientes infectados con COVID-19 y los incorporaron a un modelo predictivo al momento de presentación⁽³⁷⁾. Los autores consideran que los mismos son de utilidad y cruciales en reducir la morbilidad asociada con eventos de sangrado en pacientes hospitalizados por la infección por SARS-CoV-2 y a su vez de utilidad al momento de decidir la intensidad de la anticoagulación y/o definir otros aspectos de cuidado^(37,38). Estos marcadores fueron identificados en un estudio retrospectivo mult institucional de 400 pacientes adultos con diagnóstico de COVID-19 y una determinación de DD al ingreso hospitalario. El estudio incluyó 256 pacientes no críticos (edad media 60 años) y 144 críticos (edad media 65 años). Un 18.8% de los pacientes críticos fallecieron durante el período de estudio comparado con un 0.8% de los no críticos. Observaron 3 factores predictivos de complicaciones trombóticas:

- DD >2,500 ng/mL (OR ajustado = 5.28; p=0.003)
- Recuento plaquetario > 450×10⁹/L (OR a = 3.29; p=0.045)
- Elevación de la PCR (proteína C reactiva) > 100 mg/dL (OR a = 3.04; p=0.015)

Cambios de la coagulación y riesgo tromboembólico en pacientes obstétricas con COVID-19

Los reportes acerca de las alteraciones de coagulación en embarazadas con COVID-19 son escasos y su interpretación debe hacerse considerando que durante el embarazo hay alteraciones fisiológicas de la hemostasia^(41,42). El DD suele estar elevado, al igual que otros marcadores como la PCR, fibrinógeno y ferritina⁽⁴³⁾. Los valores de corte de estos marcadores y aquéllos que pueden considerarse significativos como valor pronóstico en embarazo y puerperio quedan por definirse, con los resultados que probablemente tengamos cuando analicemos

las pacientes registradas con COVID-19. Es importante hacer el diagnóstico diferencial con otras coagulopatías que también pueden presentarse en el embarazo y puerperio: como la CID o la microangiopatía trombótica (MAT). Los reportes iniciales hacen referencia a un riesgo incrementado de CID en pacientes con COVID-19⁽⁴⁰⁾. Sin embargo, se ha visto que los cambios de coagulación en infección por COVID-19 son diferentes a la CID⁽³⁹⁾. Se describió la presencia de anticuerpos antifosfolípidos en algunos pacientes⁽¹⁴⁾.

Otros cuadros clínicos propios del embarazo, que también puede modificar los parámetros de coagulación, son las enfermedades hipertensivas, coagulopatías asociadas a la hemorragia postparto y las plaquetopenias. Inicialmente la trombocitopenia fue considerada como un criterio menor observado en la admisión de pacientes COVID-19 a la UCI que desarrollaron complicaciones pulmonares severas, incluyendo las embarazadas. Además, la trombocitopenia fue propuesta como un biomarcador para identificar casos con alto riesgo de complicaciones severas. Sin embargo, la trombocitopenia es una situación relativamente frecuente de observar durante el embarazo y requiere un diagnóstico diferencial adecuado en este contexto.

La interpretación de los hallazgos en las alteraciones de la coagulación en embarazadas con COVID-19 se hace en base a los datos obtenidos en la población no embarazada, concluyéndose que las mismas corresponden a una coagulopatía compensada que, como se describió, tiene características propias, la CAC. En casos más severos, que parten de reportes de anestesiistas, se describen prolongación de los TP y TTPA al momento de realizar la anestesia neuroaxial, pero sin una mayor incidencia de hemorragia. El incremento de la morbilidad está asociado al mayor riesgo de ETEV pre y postparto, no poseemos aún datos claros en cuanto se debe a la asociación con la CAC o el cuadro clínico grave de neumonía por SARS-CoV-2 o ambos asociados. El riesgo TEV en embarazadas asintomáticas o oligosintomáticas no pareciera ser mayor que el propio del embarazo sumado a otros factores de riesgo que la mujer tuviera (obesidad, diabetes, etc.)⁽¹⁴⁾. Por lo tanto, la estratificación del riesgo trombótico debería estar basada en la evolución de la sintomatología relacionada con la infección y su eventual progresión y el riesgo basal asociado al embarazo.

Reportes de ETEV en mujeres embarazadas con COVID-19

El Reino Unido reportó recientemente el primer caso de muerte materna asociado a complicación trombótica: se trata de una mujer de 29 años con un índice de masa corporal (IMC) de 35, diabetes mellitus tipo 2 (DMT2) medicada con metformina e insulina y asmática. Registró varias atenciones por su DMT2. Fue admitida por fiebre y se confirmó SARS-Cov-2 con placa de tórax normal, luego medicada con antibióticos y profilaxis con enoxaparina y externada a las 24 horas. A los días reingresa con disnea y cetoacidosis diabética. Dada la mala evolución de su cuadro se decide realizar cesárea a las 31 semanas y se deriva a la UCI, requiriendo intubación. Evolucionó con deterioro de la visión y función respiratoria. La angiogramografía pulmonar reveló una embolia pulmonar lobar y una consolidación pulmonar bilateral por COVID-19. La tomografía cerebral detectó una trombosis de la arteria basilar. Sin posibilidad de ser tratada, fallece. Acorde con el reporte de este caso, los autores comentan la sinergia entre embarazo y COVID-19 en incrementar el riesgo trombótico, especialmente en aquéllas que ingresan a la UCI. Sugieren alertar a los médicos clínicos sobre la posibilidad de complicaciones trombóticas en mujeres embarazadas con COVID-19⁽⁴⁴⁾. El grupo de Martinelli y col. reportó un caso de embolia pulmonar en una embarazada de 17 años obesa (IMC: 32 kg/m²) con neumonía por COVID-19, sin antecedentes familiares ni personales de TEV⁽⁴⁵⁾. Requirió cesárea de urgencia por empeoramiento de su disnea a las 29 semanas. Como marcadores de laboratorio presentaba incremento del DD, PCR, ferritina y fibrinógeno. Los autores resaltan la importancia de la obesidad asociada. Mohammadi y col. describen la aparición de una trombosis venosa ovárica en una mujer embarazada de 26 años, que había estado internada por COVID-19⁽⁴⁶⁾.

Consideraciones sobre el manejo de pacientes gestantes con COVID-19 en nuestro medio^(47,48)

Las características de la pandemia por SARS-CoV-2 determinaron que tanto la definición de caso sospechoso, como el manejo de la gestante con sospecha o confirmación de infección, fueran muy dinámicos y se modificaran desde los primeros casos en marzo del 2020 a la fecha. Al comienzo se indicaba

internación a todas las embarazadas con sospecha o confirmación de infección. Actualmente los casos asintomáticos o leves, que tengan posibilidad de aislamiento domiciliario, no requieren internación. Deben ser internadas las embarazadas con casos moderados o graves y aquellas que siendo asintomáticas o leves, no puedan cumplir con las medidas de aislamiento o presenten comorbilidades. Por lo tanto, la embarazada con sospecha o confirmación de infección puede requerir internación en distintos escenarios: por la evolución de la infección viral, por motivos estrictamente obstétricos o bien por la asociación de complicaciones de la infección con indicaciones obstétricas. En cada caso deberá evaluarse la indicación de trombopprofilaxis y su duración. Por dichos motivos consideramos importante esta extensa introducción previa y el desarrollo de aspectos característicos del embarazo. Este es un proceso dinámico, con la posible aparición de factores de riesgos a medida que progresa el embarazo, al cual va a sumarse la infección por SARS-CoV-2⁽²⁰⁾.

Alteraciones de la hemostasia en embarazo normal y riesgo de enfermedad tromboembólica venosa (ETE) en embarazo

El embarazo normal se acompaña de alteraciones fisiológicas de la coagulación y del sistema fibrinolítico que tienen como objetivo prevenir el sangrado durante el parto. Se caracteriza por un aumento de los factores procoagulantes (fibrinógeno, V, IX, X y VIII), descenso de los inhibidores naturales como las proteínas C y S, aumento de la resistencia a la proteína C activada^(49,50). Hay modificaciones a nivel del sistema fibrinolítico debido a un aumento del inhibidor del activador del plasminógeno tipo 1 y 2 y a una disminución de la actividad del activador tisular del plasminógeno. El período de postparto son seis semanas y el riesgo de TEV es el más elevado: 10-35 veces más que en los controles (no embarazadas de la misma edad). Este estado de hipercoagulabilidad predispone a la mujer a un mayor riesgo de ETE, que comprende la trombosis venosa profunda (TVP) y el tromboembolismo pulmonar (TEP)^(51,52). Los cambios del laboratorio desafían la interpretación de los resultados obtenidos durante el embarazo dado que no son extrapolables a los hallados fuera del embarazo⁽⁴³⁾. Claro ejemplo es la utilidad del DD en las pruebas para descartar la ETE, el cual se encuentra aumentado durante el embarazo normal⁽⁴³⁾.

Algunos autores mostraron diferencias en los trimestres y el puerperio⁽⁴³⁾. A diferencia de lo que sucede fuera del embarazo, no está recomendado el uso del DD para excluir el diagnóstico de TEP en embarazo. La especificidad y la sensibilidad del DD en caso de sospecha de TEP en embarazo son limitadas y los resultados contradictorios, son necesarios estudios validados y reproducibles. Hunt y col. compararon biomarcadores durante el embarazo y puerperio en mujeres embarazadas con TEV contra un grupo sin TEV. El valor predictivo hallado fue bajo para: TP, TTPA, péptido B natriurético, PCR, fibrinógeno, DD, fragmentos 1+2 de protrombina, generación de trombina, factor tisular soluble o troponina. Los autores concluyen, por lo tanto, que los biomarcadores tradicionales no son de utilidad como valor predictivo tanto positivo como negativo para descartar TEV en embarazo y puerperio⁽⁵³⁾.

Al estado protrombótico de base en embarazo normal, se suman las modificaciones anatómicas con disminución del retorno venoso, el descenso del tono vascular secundario a los cambios hormonales, el incremento progresivo de la compresión uterina y el daño endotelial a nivel de las venas pélvicas al momento del parto. La incidencia de ETE es 1-2 por 1000 embarazos. El 75-80% de los eventos son TVP y comprometen con mayor frecuencia la pierna izquierda a nivel proximal, pudiendo afectar las venas ilíaca e ileofemoral; un 20-25% presentan TEP, que puede ser fatal. La mitad de los TEV se presentan durante el curso del embarazo y la otra en el puerperio, pero el riesgo por día es mayor durante las primeras semanas luego del parto. El riesgo está presente desde el primer trimestre, debido fundamentalmente a la hipercoagulabilidad generada por el embarazo; siendo éste un dato importante al momento que definir una profilaxis antenatal, dado que la misma tiene que indicarse desde el inicio del embarazo^(54,55).

Para poder intervenir en la prevención de la ETE debemos conocer que hay factores de riesgo que predisponen a la misma y nos anticipan desde el inicio del embarazo que la paciente requerirá trombopprofilaxis, ya sea todo el embarazo o sólo el puerperio. El principal factor de riesgo individual para la ETE en el embarazo es la historia personal de trombosis. Entre un 15-25% de todos los casos de TEV en embarazo se deben a eventos recurrentes^(54,55). Otros factores incluyen las trombofilias conocidas de alto riesgo⁽⁵⁶⁻⁵⁸⁾. Si bien, un 25-50% de las mujeres con

antecedentes de TEV durante el embarazo y posparto tienen una trombofilia, el 50% restante no lo presenta. Los antecedentes familiares de TEV de primer grado deben ser considerados como factor de riesgo, independientemente de tener trombofilia hereditaria. El antecedente familiar asociado a la trombofilia hereditaria define, en el caso de las guías de la *American College of Chest Physicians (ACCP)*⁽⁵⁹⁾, la indicación de tromboprolifaxis, dato que no comparan las guías recientes de la Sociedad Americana de Hematología (ASH)⁽⁶⁰⁾.

La prevención del TEV es un desafío teniendo en cuenta su baja prevalencia⁽⁶¹⁾. Los tres conceptos iniciales a tener en cuenta son: conocer los factores de riesgo asociados, indicar la profilaxis adecuada y, en caso de sospecha de TEV, hacer el diagnóstico rápido e iniciar el tratamiento. Todas estas acciones están directamente relacionadas con la disminución de la mortalidad materna. Con el monitoreo permanente de los diferentes factores de riesgo (preexistentes o de aparición durante el curso del embarazo) puede llegarse a definir grupos de riesgo e indicar la profilaxis farmacológica correspondiente. La aparición de la infección COVID-19 ha puesto en alerta a toda la comunidad médica sobre el incremento del riesgo trombótico asociado a la misma.

Las preguntas en obstetricia en tiempos de COVID-19 son:

¿Cuánto suma este nuevo factor de riesgo a los ya conocidos en obstetricia?

¿Son todas las pacientes iguales? ¿Cómo debemos enfocar la tromboprolifaxis?

Factores de riesgo de importancia desde obstetricia: riesgo relativo y absoluto

Un porcentaje importante de las embarazadas que presentan ETEV no registra antecedentes de eventos previos de TEV ni trombofilias.

Dentro de otros factores de riesgo, uno de los más importantes, por su elevada prevalencia, es la obesidad. La OMS define la obesidad como una acumulación anormal o excesiva de grasa que puede ser perjudicial para la salud y se define operativamente cuando el índice de masa corporal (IMC) es ≥ 30 kg/m². El riesgo de TEV aumenta conforme aumenta el índice de masa corporal por encima de 25 kg/m². Éste es el punto de corte a partir del cual se define sobrepeso (sobrepeso IMC de 25 a 29,9 kg/m²), es decir el

riesgo aumenta aún con valores de IMC inferiores a aquéllos con los que se define obesidad^(62,63). El riesgo de TEV en pacientes obesas es aproximadamente el doble del esperable en pacientes con normopeso (IMC 20 a 24,9 kg/m²) (ver Tabla 3). La asociación entre obesidad y TEV se hace más fuerte conforme aumenta el IMC. La obesidad mórbida (IMC ≥ 40 kg/m²) cuadruplica la incidencia de TEV (ver Tabla 4). Dentro de los mecanismos propuestos para explicar esta relación está la reducción del retorno venoso asociada al aumento del tejido adiposo, el ambiente proinflamatorio, protrombótico e hipofibrinolítico mediado por el aumento de adipocinas. En este sentido la reducción del peso corporal en estas pacientes se asocia a una disminución de riesgo⁽⁶³⁾.

En relación con la diabetes, la diabetes gestacional se asociaría a un aumento de riesgo discreto para TEV^(67,68). La diabetes pregestacional, que se asocia a mayores niveles de hiperglucemia, duplicaría el riesgo de trombosis según algunos autores⁽⁶⁹⁾. No debemos olvidar que muchas pacientes diabéticas son también obesas y probablemente sea éste el factor más importante en relación con el incremento de riesgo.

La vía de parto puede modificar el riesgo de TEV. El vaginal se asociaría a menor riesgo que la cesárea abdominal. Para la mayoría de los autores el riesgo de TEV asociado a la cesárea es aproximadamente el doble que el asociado al parto vaginal⁽⁶⁸⁻⁷¹⁾. Es importante considerar las condiciones de realización de la cirugía. La cesárea de emergencia, entendiendo por tal la cesárea no programada o no planificada, se asocia a un riesgo mayor que aquélla realizada con planificación previa. En caso de una cesárea no programada, el riesgo cuadruplica el del parto vaginal según la mayoría de los autores⁽⁷⁰⁾.

La edad materna por encima de los 35 años se asocia a un mayor riesgo, el riesgo relativo a partir de esta edad es discretamente inferior a 2 en comparación con gestantes más jóvenes^(71,72). El riesgo de eventos trombóticos posparto sería mayor que durante el embarazo.

Otros factores incluyen el embarazo múltiple, la preeclampsia, las infecciones puerperales, la hemorragia puerperal, el requerimiento transfusional y el antecedente de fertilización in vitro, entre los más destacables (Ver Tabla 5).

Guías actuales de profilaxis de ETEV en embarazo y puerperio

La última revisión Cochrane concluye que hay evidencia disponible insuficiente de estudios randomizados que guíen la decisión clínica, y que los profesionales deberán basarse en consensos y guías de práctica clínica (50,52,55,56,59-61,74-76). La pregunta que surge es: ¿a quién indicamos tromboprofilaxis? ¿cuándo?; ¿cuánto? y ¿por cuánto tiempo? Al no tener una respuesta definitiva, se recomienda que cada centro desarrolle su guía.

Si bien contamos en la actualidad con una gran cantidad de guías de diferentes países y sociedades científicas, existe una diferencia significativa acerca de las recomendaciones de tromboprofilaxis en obstetricia entre las 3 guías más difundidas: ACOG⁽⁷⁴⁾, RCOG⁽⁶¹⁾ y ACCP⁽⁵⁷⁾. La decisión sobre a qué pacientes indicar profilaxis está clara en un grupo puntual de mujeres, sin embargo, en el resto depende de una sumatoria de factores de riesgo que varían de una guía a otra. Pamerola y col. en su publicación dejaron en evidencia la diferencia que hay entre estas guías. En su estudio incluyeron 293 pacientes durante el 1 día post-operatorio de cesárea para evaluar el grado de tromboprofilaxis que habrían recibido en base con sus factores de riesgo y de acuerdo con la recomendación de cada una de las guías mencionadas⁽⁷⁷⁾. De acuerdo con la RCOG el 85% (IC 80.5-88.6%) habría recibido tromboprofilaxis, de acuerdo con la ACOG el 1% (95% IC 0.3-3.0%) y el 34.8% (95% IC 29.6-40.4%) según las

del ACCP. Las guías del ACOG indican heparina sólo a un grupo pequeño de pacientes en el post operatorio de una cesárea (TEV previo, antecedentes familiares de ETEV y trombofilias) y al resto medias elásticas. Según las del RCOG, la mayoría de los pacientes son medicadas. Luego de las indicaciones de la RCOG en el Reino Unido, hubo una disminución importante de la mortalidad materna. El ACOG modificó algunas pautas de tromboprofilaxis en sus guías publicadas en 2018⁽⁷⁴⁾. Hubo algunos comentarios acerca de la sobre medicación en el caso de las guías del RCOG, sin una evidencia clara y se expresan sobre la necesidad de ser prudentes, sobre todo en el uso excesivo de drogas anticoagulantes. En el Reino Unido es una decisión nacional, basada en sus reportes de mortalidad materna por ETEV⁽⁶¹⁾. En el ámbito local contamos con recomendaciones de la Sociedad Argentina de Hematología (SAH), publicaciones del Grupo Cooperativo Argentino de Hemostasia y Trombosis (Grupo CAHT)^(50,52) y de la Sociedad Argentina de Ginecología y Obstetricia (SOGIBA)⁽⁷⁸⁾.

Elección del método de tromboprofilaxis y dosis Farmacológico:

En embarazo la heparina es la droga de elección: heparinas de bajo peso molecular (HBPM) y la heparina no fraccionada (HNF). Se recomienda la HBPM sobre la HNF^(55,59-61).

Dosis: Con referencia a la dosis de tromboprofilaxis no tenemos estudios randomizados que

Tabla 3. Riesgo de TEV asociado a obesidad según distintos autores.

Autor	Tipo de estudio	OR (IC 95%)
Agno y al. ⁽⁶⁴⁾	Metanálisis	2,33 (1,68 - 2,34)
Di Minno y al. ⁽⁶⁵⁾	Cohorte	2,99 (1,85 - 2,84)
Samama y al. ⁽⁶⁶⁾	Caso-control	2,39 (1,48 - 3,87)

Tabla 4. Incidencia y riesgo de TEV en embarazadas según incremento de IMC⁽⁶²⁾

IMC (kg/m ²)	Incidencia de TEV/1000 nacimientos	OR (IC 95%)
< 25	0,2	1
25 a 35	0,5	2,36 (1,29 - 4,3)
> 35	0,9	4 (1,6 - 10,3)

Tabla 5. Factores de riesgo para TEV en gestantes.

Factor de riesgo	OR (IC 95%)	
Cesárea abdominal	2,1	(1,8- 2,4) ⁽⁶⁹⁾
	1,7	(1,26-2,44) ⁽⁶⁸⁾
Cesárea no programada (de emergencia)	4	(3-5,3) ⁽⁷⁰⁾
	3,6	(2,8 - 4,7) ⁽⁷³⁾
Hemorragia puerperal	1.65	(1.21 - 2.24) ⁽⁶⁸⁾
Infección puerperal	2.99	(2.07 - 4.33) ⁽⁶⁸⁾
	4,1	(2,9-5,7) ⁽⁶⁹⁾
Transfusión	7,6	(6,2-9,4) ⁽⁶⁹⁾
Preeclampsia / eclampsia	2,06	(1,32-3,2) ⁽⁶⁸⁾
Diabetes gestacional	1,24	(1,01-1,5) ⁽⁶⁷⁾
	1,52	(0,97-2,39) ⁽⁶⁸⁾
Embarazo múltiple	2,53	(1,87- 3,41) ⁽⁶⁷⁾
	2,7	(1,6-4,5) ⁽⁷⁰⁾
Fertilización in vitro	2,94	(1,69-5,11) ⁽⁶⁷⁾

comparen dosis y ajustes de ésta. Está en curso el estudio HIGHLOW (Randomized Controlled Trial: Comparison of Low and Intermediate Dose Low-molecular weight Heparin to Prevent Recurrent Venous Thromboembolism in Pregnancy; NCT 001828697), que compara dosis intermedias contra las dosis fijas usadas habitualmente para la prevención de la recurrencia del TEV en embarazo^(79,80).

Si bien hay situaciones en que las recomendaciones van desde dosis profilácticas, intermedias hasta ajustadas; las últimas recomendaciones sugieren uso de dosis fijas de HBPM por sobre las dosis altas o ajustadas durante el período antenatal⁽⁶⁰⁾.

Métodos mecánicos:

Compresión neumática intermitente (CNI): suele indicarse a las embarazadas durante la ventana cuando se suspende la anticoagulación por inicio del trabajo de parto y parto. Sin embargo, no contamos con evidencia que soporte esta indicación⁽⁵⁹⁻⁶¹⁾.

Medias elásticas de compresión graduadas (MECG): los niveles de evidencia son bajos y su papel en la reducción del síndrome posttrombótico no es claro. ACOG⁽⁷⁴⁾ lo indica en pacientes que van a cesárea y en las Guías de Australia y Nueva Zelanda la recomendación es por consenso y en todas las mujeres con TVP^(75,76).

En primer lugar es importante interrogar sobre aque-

llos factores de riesgo previos que van a requerir siempre trombotoprofilaxis (ante, post o ante y postnatal) que son: TEV previo, antecedentes familiares de primer grado de TEV y trombofilia conocida de alto riesgo⁽⁵⁵⁻⁶¹⁾.

En el caso de eventos trombóticos previos, los mismos pueden ser idiopáticos, asociado a anticonceptivos hormonales y embarazo u a otro factor de riesgo transitorio⁽⁸¹⁾. La profilaxis está indicada desde el diagnóstico de embarazo, excepto en caso de haber existido un factor de riesgo desencadenante (que no haya sido embarazo u hormonal), situación en la cual sólo se indicaría en el postparto y por 6 semanas^(50,52,55,56,59-61,82). El resto de los factores de riesgo son aquéllos que, o bien pueden aparecer durante el embarazo, o pueden ser previos y que, sumados a otros, requieran en algún momento indicación de trombotoprofilaxis (ver Tablas 3, 4 y 5).

Profilaxis del tromboembolismo venoso en embarazo y puerperio en tiempos de COVID-19

Los pacientes infectados por el SARS-CoV-2 se encuentran con un riesgo incrementado de ETEV. Si este riesgo es significativamente superior al de otras infecciones en general y en embarazo en particular, no lo sabemos. Los mecanismos involucrados en las trombosis son varios, entre ellos la inmunotrombosis^(9,37) responsable de la trombosis a nivel de la microvasculatura pulmonar, según datos objetivados en estudios de autopsias^(83,84).

A su vez, se suma en aquellos casos que no se hospitalizan la inmovilización domiciliaria o donde cada organismo de salud lo indicara. No está aún claro si las embarazadas tienen un riesgo aumentado⁽¹⁴⁾. Sin embargo, la amplia difusión del tema nos alertó inicialmente a reforzar las indicaciones de tromboprofilaxis. A su vez, cada institución reevaluará si su servicio tiene una guía adecuada en obstetricia y el grado de adherencia y cumplimiento de ésta.

Recomendaciones iniciales

En nuestro Servicio, desde el mes de abril, dado los riesgos descritos en la literatura hasta ese momento sumados a la hipercoagulabilidad propia del embarazo, se recomendó que toda mujer embarazada hospitalizada con COVID-19, recibiera tromboprofilaxis farmacológica, de no mediar contraindicación: HBPM 40 mg/día o HNF 5000 c/12 horas (9/4/2020)⁽²⁰⁾ (ver Cuadro 1). Con el avance de los casos, nos planteamos la prolongación postparto y, basados en nuevas recomendaciones a esa fecha, sugerimos la prolongación por 10 días posteriores al alta (26/4/20)⁽²⁰⁾.

En la actualidad, y con los avances de la pandemia, se fueron modificando las indicaciones en las embarazadas, y nos encontramos con diferentes escenarios clínicos relacionados con la infección COVID-19, a los cuales sumamos los factores de riesgo propios de cada paciente. Algoritmos 1, 2 y 3.

Esto nos lleva a la necesidad de una categorización de las pacientes en base a varios factores:

1. Hospitalización: por COVID-19 o por alguna causa obstétrica durante la que se diagnostica COVID-19: infección severa que requirió ingreso a UCI, con oxígeno terapia o asistencia respiratoria mecánica (ARM). Oligosintomáticas o asintomáticas.

2. Alta post-hospitalización.

3. Embarazada con COVID-19: No hospitalizada.

Guías, sugerencias, consensos de prevención de ETEV en tiempos de pandemia

Contamos con recomendaciones nacionales^(85,86) e internacionales sobre tromboprofilaxis en pacientes COVID-19 positivas, que recomiendan tromboprofilaxis con HBPM en pacientes hospitalizados, y los temas de debate son las mayores dosis de HBPM y la prolongación de la profilaxis en pacientes médicos luego del alta^(87,88).

Samama y col.⁽⁸⁹⁾ demostraron en el estudio MEDE-

NOX la reducción significativa en la incidencia de TEV al día 14 en un grupo de pacientes internados por motivos médicos asignados a enoxaparina 40 mg/día (5.5%, 16 de 291 pacientes) contra un grupo placebo (14.9%, 43 de 288 pacientes) (riesgo relativo 0.37; 97.6% intervalo de confianza 0.22 a 0.63; $P < 0.001$). Estudios posteriores y meta-análisis que incluyeron HBPM y los anticoagulantes directos, en la investigación sobre el beneficio de la extensión de la tromboprofilaxis, muestran que, si bien la misma disminuyó el riesgo de ETEV en pacientes clínicos, se incrementó el riesgo de sangrado, sin disminuir la mortalidad por TEV^(90,91).

En obstetricia cada grupo ha hecho sus sugerencias, con una amplia variabilidad en las indicaciones, llegando a indicar hasta 6 semanas postparto a todas las pacientes⁽⁹²⁾.

D'Souza y col. publicaron recientemente una revisión crítica del tema y describen las sugerencias de varios grupos mostrando las amplias discrepancias sin evidencia de calidad⁽⁹³⁾. En nuestro grupo consideramos importante revisar las indicaciones en base a cada escenario individual y tener en cuenta otros factores de riesgo, como la obesidad y diabetes. Nos adherimos a las recomendaciones de dosis profilácticas como sugieren algunos autores^(75,80,93) y últimas guías de la ASH de ETEV en embarazo⁽⁶⁰⁾.

Un punto para el que no poseemos una respuesta clara es qué valor dar a los marcadores (DD, PCR, ferritina, fibrinógeno) que se solicitan en pacientes con COVID-19 durante el embarazo y puerperio. Aparte del valor pronóstico, algunos autores los utilizan fuera del embarazo para definir seguimiento y dosis heparina.

Sabemos que los mismos están elevados en embarazo y que esta elevación del DD en parte se debe al aumento de producción de uroquinasa por los neutrófilos⁽¹⁴⁾. Se recomienda ser prudentes y no tomar decisiones sólo con estos marcadores, sino guiarse por el cuadro clínico de los pacientes.

COVID-19: sugerencia de tromboprofilaxis en embarazo y puerperio a agosto 2020

Basamos las sugerencias de tromboprofilaxis siguiendo los 3 algoritmos.

Los datos disponibles en la actualidad sobre las embarazadas con COVID-19 están en parte sesgados debido a que la mayoría están referidos a mujeres que cursan los últimos meses del embarazo.

Cuadro 1. Recomendaciones de tromboprofilaxis para embarazadas hospitalizadas con COVID-19.

	Enoxaparina 40/día	HNF 5000 u cada 12 horas	Métodos mecánicos
Depuración de creatinina > 30 ml/hora + Plaquetas \geq 50000/mm ³ + Edad gestacional < 37 semanas	X		
Ídem anterior pero edad gestacional \geq 37 semanas o riesgo de parto pretérmino		X	
Depuración \leq 30 ml/hora		X	
Signos de sangrado activo y/o plaquetas entre 30000 y 50000/mm ³			X

Nota. Si las cifras de plaquetas oscilan entre 30.000-50.000/mm³, se evaluará cada caso en particular.

En obstetricia siempre hay que descartar causas propias de la especialidad de plaquetopenia (preeclampsia, síndrome HELLP, PTI, etc.).

Anestesia: para la anestesia locorregional se requiere dejar pasar 12 horas luego de la última dosis de 40 mg/día de enoxaparina.

Hay varias guías y recomendaciones para el manejo de la infección en el embarazo. El testeo universal no está aún establecido en el embarazo y depende de las políticas de cada país e incluso de cada comunidad y puede estar limitado por los recursos económicos; algunos asumen la infección sin hisopar en casos oligosintomáticos. Otros testean sólo a las sintomáticas, otros a toda embarazada cerca del parto y en nuestro medio se suman aquellas mujeres que, aun siendo asintomáticas, son estudiadas por el nexa epidemiológico. Recién en los últimos meses contamos con datos acerca de la existencia de una amplia cantidad de mujeres embarazadas portadoras asintomáticas u oligosintomáticas y que quedan en aislamiento y control sin hospitalizarse. Este último escenario incrementa tanto el número de mujeres en etapas tempranas del embarazo, como en mujeres que quedan aisladas durante el período de infección (7 a 14 días) y el conocimiento sobre su manejo. En algunos casos son nuevamente testeadas y en otras dadas de alta pasados los 14 días. Todas estas decisiones no dependen del hematólogo y varían, como mencionamos previamente, de acuerdo con las normas de cada país, incluso en el país puede ser diferente entre localidades y provincias.

En relación con la prevención del TEV, inicialmente y con el afán de proteger a la embarazada de un potencial riesgo de trombosis debido a los informes alarmantes provenientes de China acerca de aquellos pacientes ingresados a la UCI que desarrollaban un

mayor número de eventos de TEV y se acompañaban de incremento de DD, las indicaciones de tromboprofilaxis en embarazadas fueron muy heterogéneas y excesivas en algunos casos⁽⁹³⁾. A su vez, varias de ellas sugieren luego seguir acorde con guías locales y, como se explicó⁽⁷⁷⁾, existe una amplia variabilidad en las indicaciones de tromboprofilaxis siendo las del RCOG⁽⁶¹⁾ las que más indican tromboprofilaxis, aún con bajo nivel de evidencia, por una decisión a nivel nacional del Reino Unido. En el caso de COVID-19, las recomendaciones de la RCOG⁽²⁰⁾ indican cubrir el período de infección, continuar 10 días y luego continuar con sus guías en la mayoría de los casos⁽⁶¹⁾.

Por otra parte, no sólo debe considerarse el riesgo trombótico, sino también el riesgo hemorrágico asociado al uso de altas dosis de HBPM⁽⁹⁴⁾.

En COVID-19 no hay criterio validado en relación con el ajuste de dosis de acuerdo al peso; por ejemplo en la revisión crítica recientemente publicada⁽⁹³⁾, las guías suizas lo hacen a partir de 90 kg y las de Barcelona a partir de 80 kg. En relación con la dosis de heparina para tromboprofilaxis en embarazadas obesas existen controversias con relación a si deberían usarse dosis fijas (dosis profilácticas) o ajustarlas al peso, y en este último caso qué criterio de ajuste utilizar. No existe suficiente evidencia científica para recomendar el ajuste de dosis de la HBPM según el peso materno durante el embarazo. Sin embargo, el peso materno y la tasa de filtrado

glomerular aumentan conforme lo hace la gestación, y esto puede afectar la farmacocinética de la heparina. Por otra parte, como ya mencionamos, el IMC elevado es un factor de riesgo importante de TEV y este riesgo está amplificado en obesas mórbidas(95). El estudio ITOHENOX comparó dosis de 40 mg y 60 mg de enoxaparina en pacientes obesas internadas (no grávidas), y dentro del grupo que recibió 60 mg el 69% tuvieron anti-Xa en rango normal versus el 31% en el grupo que recibió 40 mg (p: 0,007)⁽⁹⁶⁾. Distintos autores proponen dosis más elevadas, principalmente en pacientes con obesidad mórbida (IMC ≥ 40 kg/m²). Ismail y col. recomiendan utilizar dosis ajustadas por peso de HBPM en embarazadas obesas mórbidas y no dosis fijas, ya que en estas pacientes estaría particularmente aumentada la generación de trombina⁽⁹⁷⁾. Dargaud y col. proponen usar 60 mg/día en pacientes gestantes con obesidad mórbida⁽⁹⁸⁾. La guía del RCOG del 2015⁽⁶¹⁾ sugiere ajustar la dosis de heparina de bajo peso molecular durante el período antenatal de acuerdo con el peso de la embarazada (ver Tabla 6). También recomienda la profilaxis con HBPM peso en todas las puérperas con IMC > 40 kg/m² por 10 días.

En relación con otros factores de riesgo, algunas recomendaciones sugieren profilaxis aun en asintomáticas, independientemente de la presencia de otros factores de riesgo⁽⁹³⁾. Este último punto nos lleva a reflexionar sobre un aspecto importante relacionado con la ETEV y plantear la siguiente pregunta referida al testeo: si la infección COVID-19 fuera un factor de riesgo severo, que aun en sus formas asintomáticas aumenta significativamente el riesgo de TEV en la embarazada, entonces el testeo debería ser obligatorio para indicar profilaxis. Podría efectuarse sólo en aquéllas con factores de riesgo y definir cuáles (ej. obesidad mórbida, diabetes gestacional etc.). Actualmente la indicación de tromboprofilaxis en pacientes con COVID-19 no hospitalizadas nos enfrenta con un desafío importante, dado que no

sólo debemos prevenir el TEV sino también ser prudentes en la utilización de los recursos disponibles y que se pueda acceder a los mismos.

A continuación describiremos la tromboprofilaxis basándonos en los algoritmos propuestos. Detallaremos algunos aspectos importantes en cada uno de ellos y qué conducta sugerimos consensuada en nuestro Servicio, teniendo en cuenta también los aportes de la literatura disponible.

ALGORITMO 1. Hospitalización embarazadas.

Puede estar internada por el diagnóstico de COVID-19 (A: A1 y A2) o por motivos obstétricos (B) y que se haga el diagnóstico de COVID-19 durante la internación, sea o no sintomática.

- Durante la hospitalización sugerimos tromboprofilaxis a todas las pacientes, independientemente de la edad gestacional, de la presencia o no de factores de riesgo asociados y de la evolución clínica de la infección por COVID-19. Inicialmente según Cuadro 1.

Análisis de subgrupos: por una parte están las pacientes oligosintomáticas o con neumonía leve y por otra las pacientes neumonía grave a severa con requerimiento de oxigenoterapia y/o ARM.

A.1. Oligosintomáticas y neumonía leve (sin requerimiento de O₂) internadas en sala de obstetricia: profilaxis con enoxaparina 40 mg/día si < 37 semanas de gestación o HNF si > 37 semanas. Cuadro 1. Nos basamos en guías ASH⁽⁶⁰⁾ sobre dosis antenatales y trabajos publicados por McLintock y col.^(75,76,80). Hidratación y movilización. Estas pacientes, a pesar de estar hospitalizadas, se movilizan.

A.2. Neumonía grave a severa con requerimiento de O₂ y/o ARM. En este caso la tromboprofilaxis se adecúa a los protocolos locales para pacientes críticos en UCI, consensuados con Hematología y Obstetricia. No recomendamos desde lo hematológico dosis altas ni terapéuticas ajustadas por anti-Xa, por la falta de evidencia y riesgo de mayores

Tabla 6. Dosis recomendada de enoxaparina de acuerdo al peso materno según RCOG⁽⁶¹⁾

Peso materno en kilogramos	Dosis de enoxaparina
< 50	20 mg/día
51 a 90	40 mg/día
91 a 131	60 mg/día
131 a 170	80 mg/día
> 170	0,6 mg/kg/día

complicaciones. Tampoco sugerimos el uso de DD para definir en estos casos la dosis de heparina. Si la disnea empeora recomendamos siempre descartar un TEP para definir dosis anticoagulantes. En pacientes con peso ≥ 100 kg sugerimos enoxaparina 60 mg/día y con peso ≥ 120 kg dosis de 40 mg c/12 horas.

El manejo de la embarazada difiere del de otros pacientes críticos en UCI, dado que si empeora su estado respiratorio puede requerirse finalizar o adelantar el parto. Las dosis altas de enoxaparina requieren esperar 24 horas para poder efectuar la anestesia neuroaxial. En estos casos, sugerimos el manejo con HNF 5000 c/8 horas, al igual que si está próxima a la cesárea o parto natural. Son importantes el control del fibrinógeno y el recuento plaquetario. En nuestra experiencia, sobre 4 pacientes en esta situación, la más grave que requirió ARM tenía un DD elevado con niveles de fibrinógeno cercanos a 200 mg/dl y recuento de plaquetas en 100.000/mm³. Por lo tanto, el perfil de laboratorio en casos graves debe ser completo, dado que existe también un riesgo incrementado de hemorragia y el aumento de heparina puede complicar el cuadro.

B. Hospitalizada por motivos obstétricos y testeada COVID-19 positiva. Hasta esta publicación estas pacientes cumplían internadas el período de seguimiento por la infección COVID-19 y continuaban con profilaxis de ETEV por estar internadas. Algunos autores sugieren estratificar estas pacientes que ingresaron por motivos obstétricos y sólo darles tromboprolifaxis en caso de tener factores de riesgo⁽⁹³⁾. Este grupo debe adecuar la tromboprolifaxis a las guías locales de cada servicio de obstetricia.

ALGORITMO 2. Altas de las pacientes del algoritmo 1 (luego de hospitalización).

Pueden continuar embarazadas o estar cursando el puerperio.

Grupo A. Altas de internadas por COVID-19:

Antenatal:

A1. Si cumplieron hospitalización oligo o asintomáticas durante el período de infección (10-14 días), recibieron profilaxis durante la internación, sin complicaciones y no tienen otros factores de riesgo, sólo se recomienda al alta hidratación y movilización. En caso de factores de riesgo como obesidad o haber cursado una neumonía leve, puede prolongarse por 7-10 días más. Si está próxima al parto se indica HNF.

A2. En aquellas pacientes con neumonía grave, oxigenoterapia y/o que requirieron ARM se recomienda continuar con dosis profilácticas el resto del período antenatal, independientemente de otros factores de riesgo.

Postnatal

En este caso depende de los antecedentes, del tiempo transcurrido desde la neumonía y de cómo se recuperó de la misma luego de la internación en UCI. Se deben considerar en el análisis los factores de riesgo obstétricos, por lo tanto considerar adherirse a las guías locales de tromboprolifaxis.

A1. Si ingreso sin tromboprolifaxis, con infección pasada y no complicada, la profilaxis a seguir es la correspondiente a las guías locales.

A2. Esta paciente ya ingresa con tromboprolifaxis, se sugiere prolongar por 10 días y continuar control por consultorio externo.

B. Altas internadas por motivos obstétricos: las indicaciones de tromboprolifaxis se harán siguiendo las guías del Servicio, según factores de riesgo.

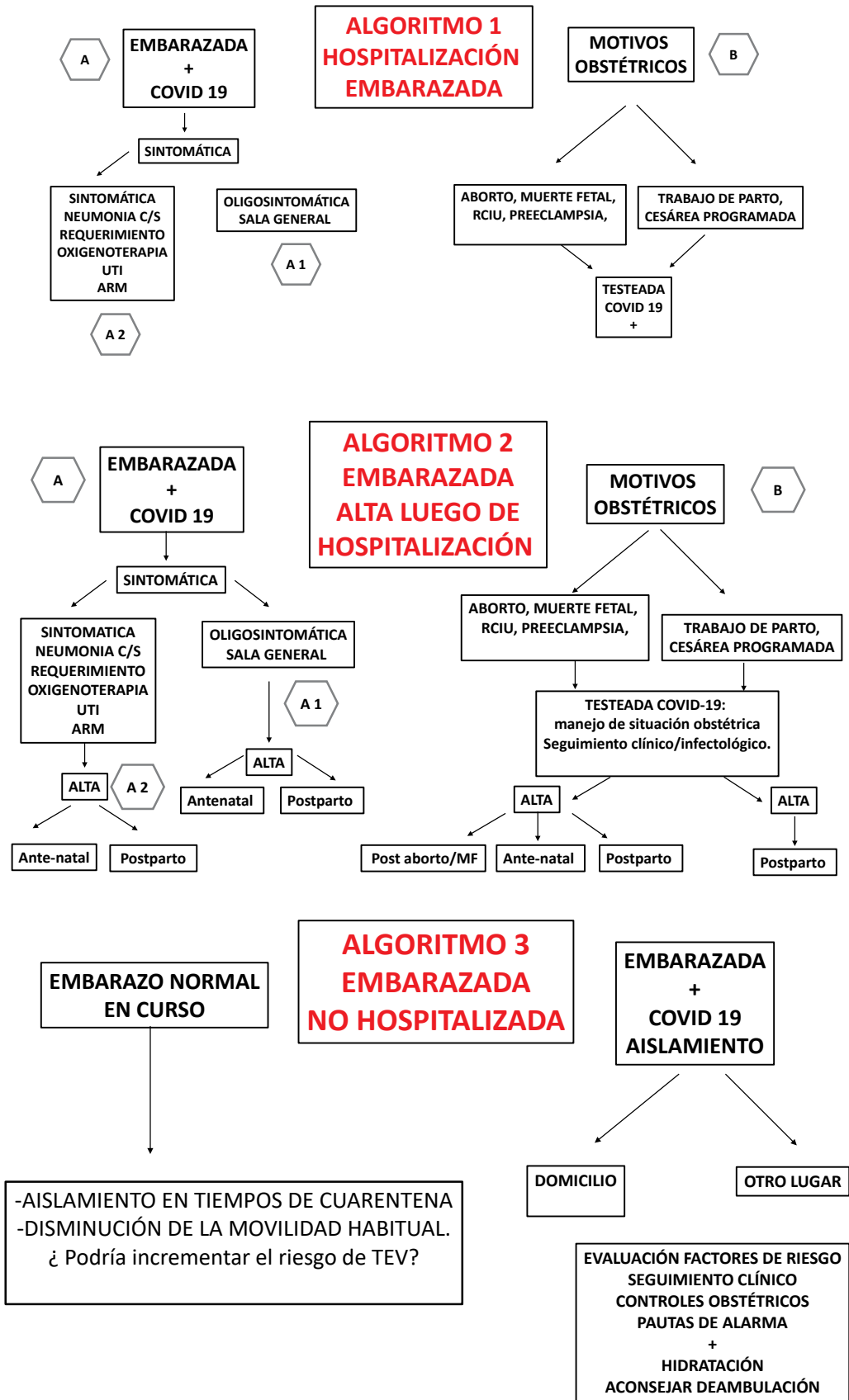
ALGORITMO 3. Embarazada que no se hospitaliza. Identificamos dos grupos, aquéllas no infectadas que están en cuarentena y las infectadas asintomáticas o leves, que tienen indicación de aislamiento domiciliario o en centro no hospitalario asignado (hoteles).

Toda mujer aislada en domicilio debe estar adecuadamente hidratada y movilizarse.

La infección COVID-19 es considerada un factor de riesgo transitorio. La mujer debe tener una evaluación continua de sus factores de riesgo para TEV. Esta evaluación puede hacerse en forma presencial o virtual⁽²⁰⁾. En nuestro medio, a la fecha no existe un consenso al respecto, probablemente porque recién ahora tenemos pacientes embarazadas que permanecen aisladas en su domicilio o centro no hospitalario. Las comorbilidades descritas en embarazo asociadas con un mayor riesgo para el ingreso a UCI son: diabetes previa, incremento de masa corporal, obesidad mórbida, hipertensión crónica, edad⁽⁹⁹⁾. De estos factores, sin duda, la obesidad mórbida se asocia al mayor riesgo de TEV.

Para este grupo, que es heterogéneo, recomendamos:

- Estricto control obstétrico. Hidratación y movilización. No se recomienda profilaxis farmacológica de rutina por COVID-19.



- Se recomienda que cada sistema de salud (público y/o privado) elabore el plan de seguimiento y control obstétrico de estas pacientes incorporando al mismo una evaluación clínica del riesgo de TEV (virtual o presencial).

Infectada durante puerperio. Este grupo incluye aquellas mujeres que se infectan durante el puerperio. No siempre son seguidas por Obstetricia y probablemente lo sean por equipo clínico/infectológico. Si se hospitalizan, indicar tromboprofilaxis durante la internación. La sugerencia de RCOG es continuar 10 días luego del alta y podría continuarse hasta 6 semanas en caso de morbilidad significativa asociada⁽²⁰⁾.

Conclusiones y comentarios finales

En resumen, ante la evidencia disponible la implementación de una guía de tromboprofilaxis en

obstetricia requiere de una evaluación continua del riesgo de TEV en diferentes momentos del embarazo y antes del alta. Se sugiere que toda embarazada hospitalizada con COVID-19 reciba dosis profilácticas de HBPM o HNF si está próxima a la fecha de parto. No sabemos cuál es el riesgo de TEV asociado a COVID-19 en mujeres asintomáticas u oligosintomáticas que no se hospitalizan. Sin embargo, debemos estar atentos al grado de movilización que tienen y la presencia de otros factores de riesgo. Aquéllas que cursaron una enfermedad con compromiso respiratorio y sistémico requieren una tromboprofilaxis más prolongada luego del alta hospitalaria.

Cada lugar debe, en el contexto de un equipo multidisciplinario, buscar cuál es la mejor estrategia para implementar. A la fecha de este trabajo contamos con estas sugerencias basadas en la experiencia y publicaciones disponibles.

Conflictos de interés: La Dra Beatriz Grand declara haber recibido honorarios por parte de Sanofi por concepto de asesorías, conferencias y actividades educativas en las que ha participado. El resto de los autores declara no poseer conflictos de interés.

Referencias

1. Kreuziger LB, Lee A, Garcia D et als. COVID-19 and VTE/Anticoagulation: Frequently asked questions. American Society of Hematology, ASH. Version 1.0; last updated March 27, 2020.
2. Sehn L. Balancing risk and benefit during coronavirus. *Blood*. 2020;135:1817.
3. Gauss T, Pasquier P, Joannes-Boyau Preliminary pragmatic lessons from the SARS-CoV-2 pandemic in France. *Anaesth Crit Care Pain Med*. 2020;39:329-33.
4. Porfidia A, Pola R. Venous thromboembolism and heparin use in COVID-19 patients: juggling between pragmatic choices, suggestions of medical societies. *J Thromb Thrombolysis*. 2020 <https://doi.org/10.1007/s11239-020-02125-4>.
5. Ferner R. Chloroquine and hydroxychloroquine in covid-19: Use of these drugs is premature and potentially harmful. *BMJ*. 2020;369: m1432.
6. Ciavarella A, Peyvandi F, Martinelli I et al. Where do we stand with antithrombotic prophylaxis in patients with COVID-19? *Thromb Res*. 2020.
7. Iba T, Levy JH, Connors J et al. The unique characteristics of COVID-19 coagulopathy. *Critical Care*. 2020; 24:360 <https://doi.org/10.1186/s13054-020-03077-0>.
8. Levi M. Pathogenesis and diagnosis of disseminated intravascular coagulation. *Int J Lab Hematol*. 2018;40(Suppl 1):15-20. O Levi M. COVID-19 Coagulopathy versus Disseminated Intravascular Coagulation. *Blood Advanced Talks*. 2020.
9. Connors JM, Levy JH. COVID-19 and its implications for thrombosis and anticoagulation. *Blood*. 2020 Jun 4; 135(23): 2033-2040.
10. Tang N et als. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost* 2020; 18:844-847.
11. Lillcrap D. Disseminated intravascular coagulation in patients with 2019-nCoV pneumonia. *J Thromb Haemost*. 2020; 00:1-2.
12. Di Renzo GC, Giardina I. COVID-19 in pregnancy: consider thromboembolic disorders and thromboprophylaxis. *Am J Obstet Gynecol*. 2020; 223(1): 135.
13. Benhamou D, Keita H, Ducloy-Bouthors AS. CARO

- working group. Coagulation changes and thromboembolic risk in COVID-19 obstetric patients. *Anaesth Crit Care Pain Med.* 2020;39: 351-353.
14. D'Souza R, Malhamé I, Teshler L et al. A critical review of the pathophysiology of thrombotic complications and clinical practice recommendations for thromboprophylaxis in pregnant patients with COVID-19. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2020; 00:1-11.
 15. Klok FA, Kruip M, van der Meer N et al. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *Thromb Res.* 2020; 191:145-147.
 16. Middeldorp S, Coppens M, van Haaps TF et al. Incidence of venous thromboembolism in hospitalized patients with COVID-19. *J Thromb Haemost.* 2020. <https://doi.org/10.1111/jth.14888>.
 17. Hunt B, Retter A, McLintock C. Practical guidance for the prevention of thrombosis and management of coagulopathy and disseminated intravascular coagulation of patients infected with COVID-19: Thrombosis-UK. 2020. Available from: <https://thrombosisuk.org/downloads/T&H%20and%20COVID.pdf>.
 18. Akima S, McLintock C, Hunt BJ. RE: ISTH interim guidance to recognition and management of coagulopathy in COVID-19. *J Thromb Haemost.* 2020. <https://doi.org/10.1111/jth.14853>.
 19. Thachil J, Tang N, Gando S et al. ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID-19. *J Thromb Haemost.* 2020; 18:1023-1026.
 20. RCOG. Coronavirus (COVID-19) Infection in Pregnancy - Version 9 [4 June 2020] London, UK: RCOG; 2020. Available from: <https://www.rcog.org.uk/globalassets/documents/guidelines/2020-06-04-coronavirus-covid-19-infection-in-pregnancy.pdf>.
 21. Marim F, Karadogan D, Eyuboglu T et al. Lessons Learned so Far from the Pandemic: A Review on Pregnants and Neonates with COVID-19. *Eurasian J Med.* 2020; 52(2): 202-10.
 22. Kasraeian M, Zare M, Vafaei M et al. COVID-19 pneumonia and pregnancy; a systematic review and meta-analysis. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine.* 2020 DOI: 10.1080/14767058.2020.1763952
 23. Trocado V, Silvestre-Machado J, Azevedo L et al. . Pregnancy and COVID-19: a systematic review of maternal, obstetric and neonatal outcomes, *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine.* 2020 DOI: 10.1080/14767058.2020.1781809
 24. Hantoushzadeh S, Shamshirsaz AA, Aleyasin A et al. Maternal death due to COVID-19. *Am J Obstet Gynecol.* 2020; 223:109. e1-16.
 25. Grand B, González Alcántara M, Orti J, Lapidus A, Voto L. Obstetric patients in the intensive care unit (ICU): hematologic aspects. *J Thromb Haemost.* 2014; 12(Suppl. 1):102. WH07.
 26. Zipursky J and Barrett J. COVID-19 in pregnancy: Maintaining clarity with expanding evidence. *Obstetric Med.* 2020; 13(2) 53-54.
 27. Smith DD, Phippen JL, Adesomo AA et al. Exclusion of pregnant women from clinical trials during the Coronavirus Disease 2019 pandemic: a review of international registries. *Am J Perinatol.* 2020 May; doi:10.1055/s-0040-1712103.
 28. Sutton D, Fuchs K, D'Alton, M. Universal Screening for SARS-CoV-2 in Women Admitted for Delivery. DOI: 10.1056/NEJMc2009316.
 29. Breslin N, Baptiste C, Gyamfi-Bannerman C et al. Coronavirus disease 2019 among asymptomatic and symptomatic pregnant women: two weeks of confirmed presentations to an affiliated pair of New York City hospitals. *Am J Obstet Gynecol.* MFM 2020; 2:100118.
 30. Yu N, Li W, Kang Q, Xiong Z et al. Clinical features and obstetric and neonatal outcomes of pregnant patients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective, single-centre, descriptive study. *Lancet Infect Dis.* 2020; 20: 559-64.
 31. Favre G, Pomar L, Musso D. 2019-nCoV epidemic: what about pregnancies? *Lancet.* 2020; 395:40.
 32. Knight M, Bunch K, Vousden N et al. Characteristics and outcomes of pregnant women admitted to hospital with confirmed SARS-CoV-2 infection in UK: national population-based cohort study. *BMJ.* 2020;369:m2107. doi:10.1136/bmj.m2107.
 33. Data on COVID-19 during Pregnancy <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/cases-updates/special-populations/pregnancy-data-on-covid-19.html>.
 34. Ellington S, Strid P, Tong VT et al. Characteristics of Women of Reproductive Age with Laboratory-Confirmed SARS-CoV-2 Infection by Pregnancy Status — United States, January 22-June 7, 2020. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/cases-updates/cases-in-us.html>.
 35. Lippi G and Favaloro E. D-dimer is associated with severity of Coronavirus Disease 2019: A pooled analysis. *Thromb Haemost.* 2020; 120:876-878.

36. Thachil J, Longstaff C, Favaloro E et al. The need for accurate D-dimer reporting in COVID-19: Communication from the ISTH SSC on Fibrinolysis. doi:10.1111/JTH.14956.
37. Al-Samkari H, Karp Leaf RS, Dzik WH et al. COVID and coagulation: Bleeding and thrombotic manifestations of SARS-CoV2 infection. *Blood*. 2020;136 (4): 489-500. <https://doi.org/10.1182/blood.2020006520>.
38. Chan N, Weitz J. COVID-19 coagulopathy, thrombosis, and bleeding. *Blood*. 2020;136(4):381-382.
39. Levi M, Thachil J, Iba T et al. Coagulation abnormalities and thrombosis in patients with COVID-19. *Lancet*. 2020;7:e438-440.
40. Hantoushzadeh S, Shamshirsaz AA, Aleyasin A et al. Maternal death due to COVID-19. *Am J Obstet Gynecol*. 2020; 223:109. e1-16.
41. Tang N, Li D, Wang X, Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost*. 2020; 18:844-847.
42. Hu W, Wang Y, Li J et al. The Predictive Value of D-Dimer Test for Venous Thromboembolism During Puerperium: A Prospective Cohort Study. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2020;26: 1-6.
43. Tang J, Lin Y, Mai H et al. Meta-analysis of reference values of haemostatic markers during pregnancy and childbirth. *Taiwanese J Obstet Gynecol*. 2019; 58:29-35.
44. Ahmed I, Azhar A, Eltaweel N et al. First Covid-19 maternal mortality in the UK associated with thrombotic complications. *Br J Haematol*. 2020 Jul;190(1):e37-e38. doi:10.1111/bjh.16849.
45. Martinelli I, Ferrazzi E, Ciavarella A et al. pulmonary embolism in a young pregnant woman with COVID-19. *Thromb Res*. 2020; 191:36-37.
46. Mohammadi S, Abouzaripour M, Shariati N et al. Ovarian vein thrombosis after coronavirus disease (COVID-19) infection in a pregnant woman: case report. *J Thromb Thrombolysis*. 2020 Oct;50(3):604-607. <https://doi.org/10.1007/s11239-020-02177-6>.
47. COVID-19 recomendaciones para la atención de embarazadas y recién nacidos en contexto de pandemia recomendaciones 20 de julio de 2020. <http://www.msal.gob.ar/images/stories/bes/graficos/0000001839cnt-covid-19-recomendaciones-atencion-embarazadas-recien-nacidos.pdf>.
48. <https://www.argentina.gob.ar/salud/coronavirus-COVID-19/alta>.
49. Grand B and Voto L. The Textbook of Perinatal Medicine. Second Edition. Publisher Taylor & Francis. Edited by Asim Kurjak and Frank Chevernak. Maternal issues in thrombosis and thrombophilia. 191; 2044-2050. 2006.
50. Grand B. Introducción y Prevención del tromboembolismo venoso en embarazo. Capítulo 4, pág. 79-96. Libro Tromboembolismo venoso en embarazo y técnicas de reproducción asistida. Grupo CAHT. Edición 2018. ISBN: 978-987-21580-4-0.
51. Grand B. Parte VIII-Puerperio Capítulo 42: Puerperio patológico. Tromboembolismo pulmonar. Obstetricia: Fundamentos y enfoque práctico. Editor Dr. Juan Carlos Nassif. Editorial Panamericana.2012. Buenos Aires. Argentina.
52. Grand B. Tromboembolismo venoso en el embarazo. Capítulo 18, pág.223-246. Libro Manejo práctico del tromboembolismo venoso. Grupo CAHT. Edición 2019. ISBN: 978-078-21580-5-7.
53. Hunt BJ, Parmar K, Horspool K, Shepard N, Nelson Piercy C, Goodacre S. DiPEP research group. The DiPEP (diagnosis of PE in pregnancy) biomarker study: an observational cohort study augmented with additional cases to determine the diagnostic utility of biomarkers for suspected venous thromboembolism during pregnancy and puerperium. *Br J Haematol*. 2018; 180(5):694-704.
54. Pomp ER, Lenselink AM, Rosendaal FR et al. Pregnancy, the postpartum period and prothrombotic defects: risk of venous thrombosis in the MEGA study. *J Thromb Haemost*. 2008; 6:632-637.
55. Bates S M, Middeldorp S, Rodger M, James A, Greer I. Guidance for the treatment and prevention of obstetric-associated venous thromboembolism. *J Thromb Thrombolysis*. 2016; 41:92-128.
56. ACOG Practice Bulletin. Inherited Thrombophilia in Pregnancy. Number 197. *Obstetrics & Gynecology*. 2018;132: e18-e34.
57. Croles FN, Nasserinejad K, Duvekot J et al. Pregnancy, thrombophilia, and the risk of a first venous thrombosis: systematic review and Bayesian meta-analysis. *BMJ*. 2017;359: j4452 doi:10.1136/bmj.
58. Gerhardt A, Scharf RE, Grre I et al. Hereditary risk factors of thrombophilia and probability of venous thromboembolism during pregnancy and the puerperium. *Blood*. 2016; 128:2343-2349.
59. Bates SM, Greer IA, Middeldorp S et al. Venous thromboembolism, thrombophilia, antithrombotic therapy and pregnancy. American College of Chest

- Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (9th Edition) Chest. 2012; 141: e691S-e736S.
60. Bates S, Rajasekhar A, Middeldorp S et al. American Society of Hematology 2018. Guidelines for management of venous thromboembolism: venous thromboembolism in the context of pregnancy. *Blood Adv.* 2018; 2 (22): 3317-3359. DOI 10.1182/bloodadvances.2018024802.
61. RCOG Royal College of Obstetricians & Gynecologists. Reducing the risks of venous thromboembolism during Pregnancy and the Puerperium. Green-top Guideline. No 37a, April 2015.
62. Colmorn LB, Ladelund S, Rasmussen S et al. Risk of a venous thromboembolic episode due to caesarean section and BMI: A study in northern Denmark covering 2000-2010. *Journal of Obstetrics and Gynaecology.* 2014; 34:4, 313-316.
63. Allman-Farinelli MA. Obesity and venous thrombosis: a review. *Semin Thromb Hemost.* 2011; 37(8): 903-907.
64. Ageno W, Becattini C, Brighton T, Selby R, Kamphuisen PW. Cardiovascular risk factors and venous thromboembolism: a meta-analysis. *Circulation.* 2008;117(1):93-102.
65. Di Minno G, Mannucci PM, Tufano A et al. First Ambulatory Screening On Thromboembolism (fast) Study Group. The first ambulatory screening on thromboembolism: a multicentre, cross-sectional, observational study on risk factors for venous thromboembolism. *J Thromb Haemost.* 2005;3(7):1459-1466.
66. Samama MM. An epidemiologic study of risk factors for deep vein thrombosis in medical outpatients: the Sirius study. *Archives of Internal Medicine.* 2000 Dec 11-25;160(22):3415-20.
67. Galambosi PJ, Gissler M, Kaaja RJ et al. Incidence and risk factors of venous thromboembolism during postpartum period: a population-based cohort-study. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2017 Jul; 96(7):852-861
68. Sultan AA, West J, Grainge MJ et al. Development and validation of risk prediction model for venous thromboembolism in postpartum women: multinational cohort study. *BMJ.* 2016 Dec 5; 355:i6253
69. James AH, Jamison MG, Brancazio LR et al. Venous thromboembolism during pregnancy and the postpartum period: incidence, risk factors, and mortality. *Am J Obstet Gynecol.* 2006;194: 1311-1315.
70. Jacobsen AF, Skjeldestad FE, Sandset PM. Incidence and risk patterns of venous thromboembolism in pregnancy and puerperium—a register-based case control study. *Am J Obstet Gynecol.* 2008; 198:233 e231-237.
71. Simpson EL, Lawrenson RA, Nightingale AL, Farmer RD. Venous thromboembolism in pregnancy and the puerperium: incidence and additional risk factors from a London perinatal database. *BJOG* 2001;108:56-60.
72. Liu S, Rouleau J, Joseph KS, Sauve R, Liston RM, Young D et al. Maternal Health Study Group of the Canadian Perinatal Surveillance System. Epidemiology of pregnancy-associated venous thromboembolism: a population-based study in Canada. *J Obstet Gynaecol Can.* 2009; 31:611-20.
73. Blondon M, Casini A, Hoppe KK et al. Risks of venous thromboembolism after cesarean sections: A meta-analysis. *Chest.* 2016, doi: 10.1016/j.chest.2016.05.021.
74. ACOG Practice Bulletin. Thromboembolism in Pregnancy. Number 196. *Obstetrics & Gynecology.* 2018;132: e1-e17.
75. McLintock C, Brighon T, Chunilal S et al. Recommendations for the prevention of pregnancy associated venous thromboembolism. *ANZJOG.* 2011; 52:3-13.
76. McLintock C, Brighton T, Chunilal S y col. Recommendations for the diagnosis and treatment of deep vein thrombosis and pulmonary embolism in pregnancy and the postpartum period. *ANZJOG.* 2012; 52:14-22.
77. Palmerola KL, D'Alton ME, Friedman AM. A comparison of recommendations for pharmacologic thromboembolism prophylaxis after caesarean delivery from three major guidelines. *BJOG.* 2015; 2157-2162.
78. Latino O; Grand B, Gowdak A, Udry S. De Larrañaga G, Avila N. Tromboprofilaxis durante el parto y puerperio. *Consenso SOGIBA.* 2017; 96(1):1001.
79. Bleker S, Buchmüller A, Chauleur C et al. Low-molecular-weight heparin to prevent recurrent venous thromboembolism in pregnancy: Rationale and design of the Highlow study, a randomised trial of two doses. *Thromb Res.* 2016;144: 62-68
80. Cox S, Mc Lintock C. Effectiveness and safety of thromboprophylaxis with enoxaparin for prevention of pregnancy-associated venous thromboembolism. *J Throm Haemost.* 2019; 7:1160-1170.
81. Kearon C, Ageno W, Cannegieter SC et al. Categorization of patients as having provoked or unprovoked venous thromboembolism: guidance from the SSC of ISTH. *J Throm Haemost.* 2016; 14:1480-3.

82. Kamel H, Navi BB, Sriram N et al. Risk of thrombotic event after the 6-week postpartum period. *N Eng J Med.* 2014; 370:1307-1315.
83. Wichmann D, Sperhake J P, Lütgehetmann M. Autopsy Findings and Venous Thromboembolism in Patients With COVID-19. A Prospective Cohort Study. *Ann Int Med.* 2020; 173:268-277 <https://doi.org/10.7326/M20-2003>.
84. Lax S, Skok K, Zechner P et al. Pulmonary Arterial Thrombosis in COVID-19 With Fatal Outcome: Results From a Prospective, Single-Center, Clinicopathologic Case Series. *Ann Int Med.* <https://doi.org/10.7326/M20-2566>.
85. Vazquez F, Korin J, Baldessari E. Recomendaciones para el uso de tromboprofilaxis en pacientes hospitalizados por covid-19 en la Argentina. *Medicina (Buenos Aires).* 2020; Vol. 80 (Supl. III): 65-66.
86. Pandemia por Coronavirus SARS-CoV2. Recomendaciones de la Sociedad Argentina de Hematología. http://revistahematologia.com.ar/uploads/vol24_nro_extraordinario_covid2.pdf
87. Spyropoulos A, Levy J, Ageno W et al. Scientific and Standardization Committee Communication: Clinical Guidance on the Diagnosis, Prevention and Treatment of Venous Thromboembolism in Hospitalized Patients with COVID-19. *J Thromb Haemost.* 2020 Aug;18(8):1859-1865 doi:10.1111/JTH.14929.
88. Bikdeli, B, Mahesh M, Madhavan V et al. COVID-19 and Thrombotic or Thromboembolic Disease: Implications for Prevention, Antithrombotic Therapy, and Follow-up. *JACC*, 2020 <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.04.031>.
89. Samama MM, Cohen AT, Darmon J et al. A comparison of enoxaparin with placebo for the prevention of venous thromboembolism in acutely ill medical patients. *N Engl J Med.* 1999;341: 793-800.
90. Zayed Y, Kheiri B,Barbarawi M. Extended duration of thromboprophylaxis for medically ill patients: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Internal Medicine Journal.* 2020;50:192-199.
91. Neumann I, Izcovich A, Zhang Y. DOACs vs LMWHs in hospitalized medical patients: a systematic review and meta-analysis that informed 2018 ASH guidelines. *Blood Adv.* 2020;4(7):1512-1517.
92. López M, Gonce A, Meler E et al. Coronavirus disease 2019 in pregnancy: a clinical management protocol and considerations for practice. *Fetal Diagn Ther.* 2020; 47:519-528.
93. D'Souza R, Malhamé I, Teshler L et al. A critical review of the pathophysiology of thrombotic complications and clinical practice recommendations for thromboprophylaxis in pregnant patients with COVID-19. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2020; 00:1-11.
94. Knol H, Schultinge L, Veeger J et al. The risk of postpartum hemorrhage in women using high dose of low-molecular-weight heparins during pregnancy. *Thromb Res.* 2012; 130: 334-338.
95. Tardy B, Buchmuller A et al. Thromboprophylaxis in pregnant women: For whom and which LMWH dosage? *J Thromb Haemost.* 2019 Aug; 17(8):1401-1403.
96. Miranda S, Le Cam-Duchez V et al. Adjusted value of thromboprophylaxis in hospitalized obese patients: a comparative study of two regimens of enoxaparin: the ITOHENOX study. *Thromb Res.* 2017;155:
97. Ismail K et al. Weight-adjusted LMWH Prophylaxis Provides More Effective Thrombin Inhibition in Morbidly Obese Pregnant Women. *Thromb Res.* 2014 Aug;134(2):234-9.
98. Dargaud Y, Rugeri L, Fleury C et al. Personalized thromboprophylaxis using a risk score for the management of pregnancies with high risk of thrombosis: a prospective clinical study. *J Thromb Haemost.* 2017; 15: 897-906.
99. Allotey J, Stallings, Bonet M et al. Clinical manifestations, risk factors, and maternal and perinatal outcomes of coronavirus disease 2019 in pregnancy: living systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2020;370:m3320 <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.m3320>



Atribución – No Comercial – Compartir Igual (by-nc-sa): No se permite un uso comercial de la obra original ni de las posibles obras derivadas, la distribución de las cuales se debe hacer con una licencia igual a la que regula la obra original. Esta licencia no es una licencia libre.

Púrpura fulminans asociada a déficit adquirido de proteína S en una paciente con neumonía por *Streptococcus pneumoniae*

Purpura fulminans secondary to *Streptococcus pneumoniae* infection in a patient with acquired protein S deficiency: a case report

Sernaqué C, Ceresetto J, Duboscq C, Shanley C, Bullorsky E, Rabinovich O, Palmer S, Bullorsky L, Cia A, Flegler N, Giunta J, Oliveros K, Fernie L, Quarchione M, Stemmelin G

Hospital Británico de Buenos Aires

ceciliasernaque@hotmail.com

Fecha recepción: 19/11/2020

Fecha aprobación: 26/11/2020



ATENEO

HEMATOLOGÍA

Volumen 24 n° 3: 71-75

Septiembre - Diciembre 2020

Palabras claves: púrpura fulminans, *Streptococcus pneumoniae*, déficit proteína S.

Keywords: purpura fulminans, *Streptococcus pneumoniae*, protein S deficiency.

Resumen

La púrpura fulminans es una emergencia hematológica que se caracteriza por presentar necrosis cutánea y parámetros de coagulación intravascular diseminada (CID) en el laboratorio. Puede presentarse asociada a infecciones severas, como un proceso autoinmune posterior a infecciones benignas en la infancia o ser el síntoma de presentación de una deficiencia congénita de proteínas C o S. Se describe un caso clínico de púrpura fulminans asociado a déficit adquirido de proteína S en una paciente de 6 años con neumonía grave por *Streptococcus pneumoniae*.

Introducción

La púrpura fulminans (PF) es una complicación infrecuente pero potencialmente fatal, asociada tanto a infecciones benignas como a infecciones bacterianas severas. La prevalencia en niños es del 0,05

al 0,16%⁽¹⁾. Puede progresar a falla multiorgánica debido a oclusión de vasos pequeños y medianos. Afecta principalmente a neonatos y niños, causando alta mortalidad inicial y elevada morbilidad en sobrevivientes. Existen tres tipos de PF según su mecanismo fisiopatológico: asociado a infecciones agudas severas, posterior a infecciones benignas mediante la formación de autoanticuerpos o secundario a déficit adquirido de proteínas C o S.

Caso clínico

Paciente de 6 años con diagnóstico de neumonía grave por *Streptococcus pneumoniae* que ingresa a Sala de Cuidados Intensivos. Presenta a nivel cutáneo lesiones purpúricas en ambas manos y miembro inferior derecho. Laboratorio al ingreso: hematocrito: 28% leucocitos: 30.000/mm³, plaquetas: 165.000/mm³. Inicia tratamiento antibiótico endovenoso. Evoluciona con necrosis cutánea distal

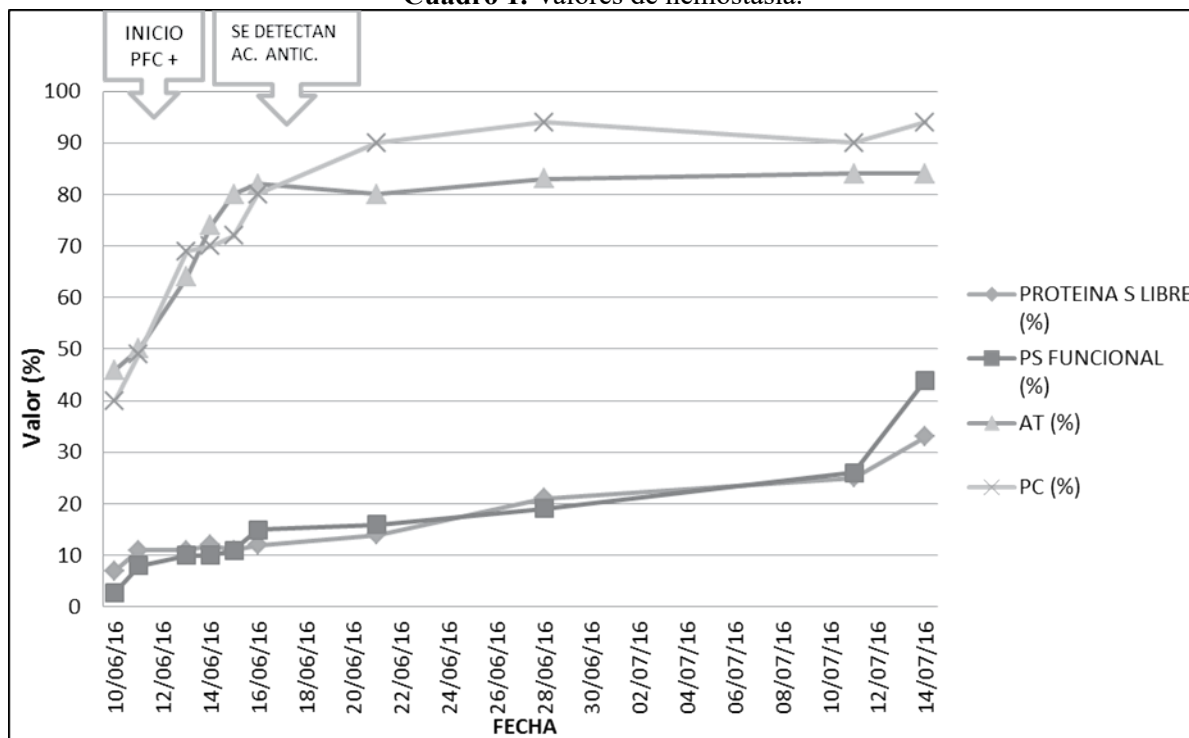
a predominio de miembros superiores. El laboratorio de hemostasia muestra: tiempo de protrombina (TP): 61%, APTT: 25 segundos, fibrinógeno: 161 mg/dl, antitrombina: 44%, proteína C: 49%, proteína S libre: 7%, dímero D > 20.000 ngFEU/ml. La paciente requiere la colocación de un tubo de avenamiento pleural por empiema. Con diagnóstico probable de púrpura fulminans asociada a CID inicia tratamiento con plasma fresco congelado y dosis bajas de heparina no fraccionada en goteo endovenoso continuo. A las 48 horas de iniciado el tratamiento corrige parcialmente los valores del coagulograma: TP: 85%, APTT: 29 segundos, fibrinógeno: 406 mg/dl, antitrombina 74 %, proteína C: 90%, proteína S libre: 11%, dímero D: 12.488 ngFEU/ml. Se detecta la presencia de un anticuerpo adquirido contra la proteína S, por lo que inicia tratamiento en dosis anticoagulante con enoxaparina 1 mg/kg c/12 horas monitoreado con antiXa cromogénico. La paciente presenta evolución favorable del cuadro infeccioso pulmonar y del cuadro cutáneo. Requiere múltiples cirugías por gangrena de falanges distales de miembros superiores. Previo a una cirugía programada para desbridar tejidos necróticos se suspende heparina de bajo peso molecular y desarrolla trombosis venosa profunda de miembro inferior izquierdo.

Luego de un mes de tratamiento antibiótico y bajo tratamiento anticoagulante, el valor de la proteína S libre aumenta a 45%, evidenciándose una menor potencia del inhibidor. Se estudia a ambos padres, quienes tienen valores normales de proteína S libre. Se realiza estudio de trombofilia y se detecta la presencia de la mutación para el factor V de Leiden heterocigota.

Discusión

La causa más frecuente de PF es aquella asociada a infecciones bacterianas agudas⁽²⁾. Se produce daño endotelial y, secundariamente, activación sistémica de la cascada de la coagulación y del sistema del complemento, con consumo de factores de la coagulación y plaquetas, llevando a sangrado. El consumo de los factores anticoagulantes naturales como las proteínas C y S lleva a la formación de trombos de la microvasculatura dérmica e infartos hemorrágicos en otros tejidos, especialmente a nivel pulmonar, SNC y glándulas suprarrenales⁽³⁾. La CID asociada a sepsis se produce en el contexto de infecciones bacterianas, especialmente asociado a neumococo y meningococo⁽⁴⁾, menos frecuentemente puede producirse en sepsis por Streptococcus, Haemophilus y Staphylococcus, particularmente en pacientes con

Cuadro 1. Valores de hemostasia.



asplenia funcional o anatómica⁽³⁾. En este caso la PF es un fenómeno que se autolimita cuando se resuelve la infección severa de base que la produjo. Los pacientes sobrevivientes pueden presentar secuelas graves.

La PF asociada a la producción de autoanticuerpos se desarrolla 7 a 10 días posteriores a una enfermedad infecciosa benigna febril, en general una infección por varicela o Streptococcus⁽²⁾. Los niños se presentan en buen estado general pero con parámetros de CID en el laboratorio. Se observa una deficiencia severa de la proteína S mediada por una reacción cruzada de los antígenos del patógeno con las proteínas C y S con presencia de autoanticuerpos IgG que aumentan la depuración de dicha proteína en suero^(1,3). Ciertas trombofilias, como el factor V de Leiden, la mutación de la protrombina u otros, serían factores predisponentes para el desarrollo de PF postinfecciosa^(3,5,6). A los pacientes con diagnóstico de PF se les debe evaluar la presencia de dichas trombofilias para inicio precoz de tratamiento apropiado incluyendo anticoagulación en dosis profiláctica⁽⁵⁾.

Los pacientes con déficit congénito severo hereditario de anticoagulantes naturales (proteínas S y C) desarrollan la enfermedad horas o días posteriores

al nacimiento. Se produce debido a una mutación homocigota o doble heterocigota de los genes que codifican dichas proteínas⁽⁷⁾. Los neonatos presentan necrosis cutánea y manifestaciones neurológicas y oftalmológicas debido a trombosis venosa cerebral, sangrado vítreo y trombosis de venas vítreas y retinales⁽³⁾.

Las manifestaciones clínicas de la PF son lesiones cutáneas eritematosas bien delimitadas que progresan en horas, desarrollando áreas centrales necróticas. La región central se encuentra rodeada por un borde eritematoso⁽²⁾. Se producen infartos hemorrágicos en las lesiones necróticas, con formación de bullas dolorosas e induradas. Dichas lesiones progresan rápidamente, afectando todo el espesor de la dermis y pudiendo afectar tejidos subyacentes⁽⁸⁾. Las lesiones ya establecidas pueden requerir desbridamiento, fasciotomía, amputación o plásticas reconstructivas. La distribución de las lesiones varía de acuerdo al mecanismo fisiopatológico. En la PF asociada a sepsis las lesiones se desarrollan típicamente en la parte distal de las extremidades con progresión proximal. En el caso de PF postinfecciosa las lesiones se producen en los muslos, piernas, nalgas, escroto y pene. En general respeta la parte distal de las extremidades⁽³⁾, se pueden producir

Figura 1. Evolución de las lesiones cutáneas.



Cuadro 2. Diagnóstico de la presencia de inhibidor de la proteína S.

	PS libre (%)	PS coag.(%)	PC (%)	AT (%)
Plasma cal	95	93	101	102
Paciente	11	14	89	80
Pcal+Pte teórico	53	54	95	91
Pcal+Pte medido	26	32	98	88

también hemorragias en el tracto gastrointestinal o genitourinario. Las lesiones cutáneas que se producen en el déficit congénito de proteínas C o S son generalizadas, con extensas áreas de necrosis con gangrena digital y de extremidades.

En el laboratorio las características principales son aquéllas asociadas a coagulopatía por consumo, con disminución de todos los factores de la coagulación, aumento de los productos de degradación del fibrinógeno y plaquetopenia. Es importante la medición inmediata de la PC y PS ante la sospecha clínica de PF⁽⁸⁾.

La PF es una emergencia hematológica, por lo que se debe instaurar tratamiento urgente. El tratamiento específico consiste en el aporte de plasma fresco congelado cada 8 a 12 horas para reponer los factores que se consumen, junto con la administración de heparina a dosis bajas, lo cual limitaría la extensión de la necrosis cutánea⁽⁹⁾. El uso de PFC puede no corregir el déficit de PC o PS en la PF postinfecciosa, ya que la presencia de autoanticuerpos, por lo que se puede evaluar el uso de plasmaféresis o inmunosupresión si no hay respuesta al tratamiento inicial. El mismo debe continuarse hasta que los valores de

la proteína S sean normales^(1,3). Se debe evaluar el aporte de concentrado de fibrinógeno o crioprecipitados en el caso de hipofibrinogenemia y plaquetas con recuentos menores de 50.000/mm³. Los concentrados de proteína C se usan para prevenir la PF en aquellos casos con déficit severo del mismo⁽⁷⁾.

El tratamiento anticoagulante se debe evaluar con precaución debido al alto riesgo de sangrado por la coagulopatía⁽³⁾. En aquellos casos en los que se produce trombosis de grandes vasos se puede administrar heparina no fraccionada más aporte de PFC⁽⁸⁾.

Conclusiones

Consideramos de interés la presentación de este caso clínico, ya que la PF es una patología de baja prevalencia pero que requiere llegar a un diagnóstico adecuado en forma rápida.

En este caso documentamos la asociación de sepsis severa por neumonía por neumococo y púrpura fulminans idiopática de la que, hasta donde sabemos, no hay casos reportados en la literatura.

Se destaca la importancia del diagnóstico y tratamiento precoz de esta entidad, lo que reduce la morbilidad y mortalidad del evento.

Cuadro 3. Clasificación de púrpura fulminans.

Púrpura fulminans	Fisiopatología	Enfermedad de base	Tiempo	Clínica	Tratamiento
Déficit hereditario de PS/PC	<ul style="list-style-type: none"> Déficit congénito severo de PS o PC 	<ul style="list-style-type: none"> Espontáneo en neonatos Secundario a infecciones 	<ul style="list-style-type: none"> 1er a 3er día de vida 	<ul style="list-style-type: none"> Necrosis cutánea generalizada, predominio distal 	<ul style="list-style-type: none"> Fatal sin tratamiento PFC y concentrado de PC HNF
Sepsis severa	<ul style="list-style-type: none"> Endotoxinas bacterianas CID por consumo 	<ul style="list-style-type: none"> Sepsis severa Asociado a asplenia 	<ul style="list-style-type: none"> Autolimitada en 10-15 días 	<ul style="list-style-type: none"> Falla multiorgánica Necrosis distal Trombosis de vasos en pulmón, riñón, GSR y SNC 	<ul style="list-style-type: none"> PFC + HNF dosis bajas Plasmaféresis No anticoagulación
Idiopática	<ul style="list-style-type: none"> Autoanticuerpos contra PS o PC 	<ul style="list-style-type: none"> Enfermedad benigna por varicela o estreptococo 	<ul style="list-style-type: none"> 7 a 10 días posterior a infección Autolimitada 	<ul style="list-style-type: none"> Necrosis cutánea parcheada, distal, predominio MMII 	<ul style="list-style-type: none"> PFC + HNF dosis anticoagulante Plasmaféresis

Conflictos de interés: Los autores declaran no poseer conflictos de interés.

Bibliografía

1. Hernández Blanco, R. González Montero, M.M. Urán Moreno. Post-varicella purpura fulminans: Potentially fatal. *An Pediatr.* 2009;70:379-82.
2. Talwal A, Kumar S, Gopal MG, Nandini As. Spectrum of purpura fulminans: report of three classical prototypes and review of management strategies. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2012 Mar-Apr;78(2):228.
3. Chalmers E, Cooper P, Forman K. Purpura fulminans: recognition, diagnosis and management. *Arch Dis Child.* 2011 Nov;96(11):1066-71.
4. GL, Darmstadt. Acute infectious purpura fulminans: pathogenesis and medical management. *Pediatr Dermatol.* 1998 May-Jun;15(3):169-83.
5. Gurgey A, Aytac S, Kanra G. Outcomer in children with purpura fulminans: report on 16 patients. *Am J Hematol.* 2005 Sep;80(1): 20-5.
6. Dogan Y, Aygun D, Yilmaz Y, Kanra G. Severe protein S deficiency associated with heterozygous factor V Leiden mutation in a child with purpura fulminans. *Pediatr Hematol Oncol.* 2003 Jan-Feb;20 (1):1-5.
7. Price VE, Ledingham DL, Krumpel A. Diagnosis and management of neonatal purpura fulminans. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2011 Dec;1(6):318-22.
8. Nolan J, Sinclair R. Review of management of purpura fulminans and two case reports. *Br J Anaesth.* 2001 Apr;86(4):581-6.
9. Lalitha AV, Aruna D, Prakash A. Spectrum of purpura fulminans. *Indian J Pediatr.* 2009 Jan;76 (1):87-9.



Atribución – No Comercial – Compartir Igual (by-nc-sa): No se permite un uso comercial de la obra original ni de las posibles obras derivadas, la distribución de las cuales se debe hacer con una licencia igual a la que regula la obra original. Esta licencia no es una licencia libre.

Síndrome de Richter en paciente bajo tratamiento con ibrutinib: reporte de un caso.

Richter syndrome in a patient in treatment with ibrutinib: a case report.

Stemberg E¹, Melnichuk A², Martín B³, Vijnovich Barón A⁴, Bernard H¹.

¹ Hospital Escuela de Agudos Dr. Ramón Madariaga, Misiones, Argentina.

² Laboratorio de Neoplasias Hematológicas. Banco de Sangre, Tejidos y Biológicos (BSTB), Misiones, Argentina.

³ CEBAC, Misiones, Argentina.

⁴ Centro de Patología y Citología CEPACIT, Buenos Aires, Argentina.

elisa_stemberg@hotmail.com

Fecha recepción: 9/12/2020

Fecha aprobación: 15/12/2020



CASO CLÍNICO

HEMATOLOGÍA

Volumen 24 n° 3: 76-81

Septiembre - Diciembre 2020

Palabras claves: síndrome de Richter, leucemia linfocítica crónica, ibrutinib.

Keywords: Richter syndrome, chronic lymphocytic leukemia, ibrutinib.

Introducción

El síndrome de Richter (SR) se define como la aparición de un linfoma agresivo en pacientes con un diagnóstico previo o concomitante de leucemia linfocítica crónica (LLC) o linfoma linfocítico de células pequeñas (SLL). El SR que se desarrolla bajo tratamiento con ibrutinib exhibe características especiales, con frecuencia se presenta con enfermedad ganglionar o extraganglionar voluminosa, de manera similar al linfoma difuso de células grandes B (LDCGB) altamente agresivo, alteración en

el gen *TP53*, cariotipo complejo y sobrevida muy acortada. En este artículo se reporta un paciente con diagnóstico de LLC con pérdida de un alelo del gen *TP53* que sufre una transformación de Richter a LDCGB de evolución tórpida bajo tratamiento con ibrutinib.

Abstract

Richter syndrome (SR) is defined as the development of an aggressive lymphoma in patients with a previous or concomitant diagnosis of chronic

lymphocytic leukemia (CLL) or small cell lymphocytic lymphoma (SLL). SR that develops under treatment with ibrutinib exhibits special characteristics, frequently presenting with bulky lymph node or extranodal disease, similar to highly aggressive DLBCL, alteration in *TP53* gene, complex karyotype and greatly shortened survival. This article reports a patient with a diagnosis of CLL with loss of an allele of the *TP53* gene who undergoes a transformation from Richter to LDCGB of torpid evolution under treatment with ibrutinib.

Introducción

El síndrome de Richter (SR) se define como la aparición de un linfoma agresivo en pacientes con diagnóstico previo o concomitante de leucemia linfocítica crónica (LLC) o linfoma linfocítico de células pequeñas (SLL). El 90% se transformará a un LDCGB y el resto a linfoma de Hodgkin clásico u otros tipos de linfoma menos comunes. Este síndrome ocurre en un 2 a 10 % de los pacientes y se presenta clínicamente con crecimiento rápido y discordante de los ganglios linfáticos o sitios extraganglionares, síntomas B prominentes (fiebre, escalofríos, sudores nocturnos y pérdida de peso involuntaria) y elevación de la lactato deshidrogenasa (LDH)⁽¹⁾.

El perfil molecular del SR tipo LDCGB (SR-LDCGB) es heterogéneo, carece de una lesión genética unificadora y no se superpone con la genética del LDCGB *de novo*. Estas diferencias indican que LDCGB transformado a partir de la LLC y LDCGB *de novo* representan entidades de enfermedad distintas. Las lesiones genéticas del SR de tipo LDCGB se dirigen de forma recurrente a los genes *TP53*, *NOTCH1*, *MYC* y *CDKN2A*, lo que indica que comparte con otros linfomas transformados una firma molecular común caracterizada por lesiones que afectan a los genes reguladores de la apoptosis y proliferación celular. Esto explica el fenotipo clínico agresivo que combina quimiorresistencia y progresión rápida. Las mutaciones del *TP53* ocurren en un 60% a 80% y generalmente se adquieren en el momento de la transformación. De acuerdo con el papel central de *TP53* en la mediación del efecto antiproliferativo de las quimioterapias, su pérdida explica el fenotipo quimiorrefractario que típicamente muestra el SR de tipo LDCGB⁽²⁾.

El examen histopatológico es un requisito para el diagnóstico definitivo. Es crucial evaluar la relación

entre el clon SR y la LLC / SLL subyacente porque el SR-LDCGB relacionado clonalmente tiene un resultado desfavorable, mientras que los casos no relacionados clonalmente tienen un pronóstico similar al LDCGB *de novo*⁽³⁾.

Se presenta el caso de un paciente con antecedentes de artritis reumatoide y LLC portador de pérdida de un alelo del gen *TP53* desde el diagnóstico y con transformación a SR-LDCGB en 1^{era} línea de tratamiento con ibrutinib, luego de permanecer 2 años en observación (*watch and wait*).

Caso clínico

Paciente masculino de 55 años con antecedentes de artritis reumatoide desde 2014, al que en diciembre de 2017 se le hizo el diagnóstico de leucemia linfática crónica Rai Binet IIA, LLC-IPI alto, con pérdida de un alelo del gen *TP53* en el contexto de linfocitosis y poliadenopatías. Permaneció en observación hasta que, en abril de 2020, progresó con duplicación linfocitaria, plaquetopenia, anemia y esplenomegalia masiva de 17 cm con malestar abdominal. El laboratorio informó leucocitos: 170900/mm³ con 80% de linfocitos de aspecto maduro, sombras de Gumprecht, hemoglobina: 10,6 gr/dl, plaquetas: 74000/mm³, LDH normal, reticulopenia y prueba de Coombs directa (PCD) negativa. La médula ósea por citometría de flujo informó la presencia de 49.3 % de células de pequeño tamaño CD19++, CD20-/+v, CD5+, CD23+ y CD200+++, fenotipo vinculable a linfocitos B clonales de LLC.

Ante el cuadro clínico se plantea la necesidad de derivación para realizar PET TC con 18-fluorodesoxiglucosa (18-FDG), que no se llegó a realizar por la imposibilidad del traslado y los tiempos de aislamiento requeridos en contexto a la actual pandemia por COVID 19.

En mayo del 2020 inició tratamiento con ibrutinib 420 mg/día. Evolucionó con profundización de citopenias y demanda transfusional de concentrados de hemáties y plaquetas, ajustándose la dosis de ibrutinib a 280 mg/día. Al mes presentó mejoría de las citopenias, con reducción de la esplenomegalia y de las adenopatías inguinales y laterocervicales y se reinstauró dosis plena de ibrutinib.

Transcurridos cuatro meses de iniciado el tratamiento evolucionó con síntomas B, progresión de organomegalia a predominio del bazo, con dolor y aumento del perímetro abdominal. El laboratorio

reportó leucocitos: 22860 mm³ con 80% de linfocitos, hemoglobina: 9,5 g/dl, plaquetas: 95.000 mm³, LDH: 259 U/l (VN hasta 220), uricemia: 8.7 mg/dl y PCD negativa.

Ante la sospecha de SR versus resistencia a ibruti-

nib se procedió a los estudios de reestadificación.

Se realizó punción biopsia de médula ósea y tomografía axial computada (TAC) que informó poliadenomegalias diseminadas entre 15 y 30 mm de diámetro y esplenomegalia homogénea de 25 cm

Figura 2. Corte coronal de TAC donde se observa la gran esplenomegalia y las múltiples adenomegalias.



diámetro longitudinal (Figura 2).

Posteriormente el paciente fue sometido a una esplenectomía de urgencia/diagnóstica. Al no ser programada se transfundió concentrados plaquetarios previo al procedimiento, ya que el ibrutinib no se suspendió con antelación, y la pieza quirúrgica se envió para estudio anatomopatológico, genético y de citometría de flujo.

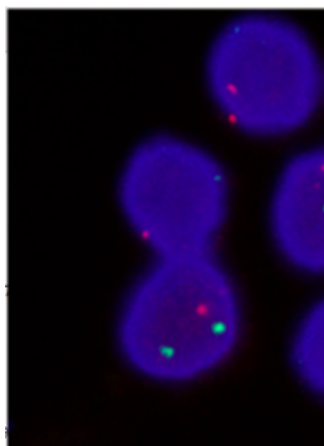
La anatomía patológica informó en médula ósea una infiltración linfoide del 20% con un cuadro morfológico compatible con el diagnóstico hematológico de leucemia linfática crónica con focos en transformación, y en bazo infiltración por linfoma no Hodgkin B, de células grandes, con marcación positiva para CD20+, CD23+ y CD43+ en los focos de infiltración y con débil positividad para CD5, el índice de proliferación celular Ki 67 fue del 80% y PD-1 fue positivo. En base a los antecedentes y los hallazgos se interpretó como transformación a síndrome de Richter clonalmente relacionado a la LLC subyacente.

El estudio citogenético realizado tanto en cultivos de médula ósea como en biopsia de bazo reveló

la presencia de un cariotipo hipodiploide con dos líneas celulares (2n = 42 y 2n = 43 cromosomas), acompañado de reordenamientos complejos que involucraron dos o más cromosomas, incluyeron translocaciones, deleciones, cromosomas dicéntricos, monosomías, cromosomas en anillo y duplicaciones (del13q, -17, del6q, translocaciones que involucraban al cromosoma 8). El análisis por FISH mostró pérdida de un alelo del gen *TP53* en el 59% (Figura 1) y ausencia del gen *IGH* en el 14% de las células analizadas. No se detectó alteraciones a nivel del cromosoma 11q23.

El estudio de citometría de flujo en médula ósea informó 2 poblaciones clonales patológicas, una correspondiente al 3.83% de la células grandes, CD5++, CD20+v y CD38-/v, y la segunda correspondiente al 23.92% que se caracterizaba por ser células pequeñas, CD5+, CD38(-) y CD20-/v. En bazo las células patológicas correspondieron al 72.4% que fueron CD45+, CD19+, CD10(-), CD23+v, CD43+v, CD11c(-), CD79b(-), CD200+v y con patrón unimodal para la expresión de inmunoglobulinas de superficie, cadena liviana lambda +D,

Fig 1. Núcleo en interfase que muestra pérdida del gen TP53 (1 señal roja). Dos señales verdes: gen ATM.



fenotipo vinculable a linfocitos B clonales. También se observaron 2 subpoblaciones, una de 55.58% de células grandes, CD5++, CD20+v, CD38-/v (59%) y otra de 16.83% de células pequeñas, CD5+, CD38 (-) y CD20+v. Es importante destacar, que en ambas muestras, la subpoblación de células pequeñas (clon LLC típico) tiene fenotipo similar al de la subpoblación de células grandes, lo que sugiere una evolución intraclonal.

El paciente evolucionó en el posoperatorio inmediato con mejoría de los síntomas y citopenias. Se otorgó alta hospitalaria con ibrutinib 280 mg/día, requiriendo internación a las 48 hs en sanatorio privado por disnea. Se descartó TEP y neumonía y evolucionó con disfunción cardíaca diastólica. Evaluada por cardio-oncología, se lo asumió como secundario a utilización de ibrutinib, por lo que se suspendió el fármaco.

Posteriormente evolucionó de manera tórpida, con progresión de las adenopatías. En este contexto se recibieron los informes de reestadificación y se asumió como transformación de Richter a LDCGB.

Se indicó quimioterapia de rescate R-CHOP, evolucionó con neutropenia profunda y alta demanda transfusional de sedimento globular y concentrados plaquetarios.

Intercurrió con bacteriemia polimicrobiana, secundaria a translocación por bacilos Gram negativos (BGN) multirresistentes, evolucionó tórpidamente con progresión de disfunciones, a pesar del esquema antimicrobiano ampliado para BGN y soporte con G-CSF. Falleció en Unidad de Cuidados Intensivos con disfunción multiorgánica por shock séptico.

Discusión

El presente caso ilustra la agresividad clínica y rápida progresión del SR-LDCGB clonalmente relacionado en una paciente con LLC- IPI alto y pérdida de un alelo del gen *TP53* al diagnóstico.

El SR que se desarrolla después de ibrutinib o venetoclax con frecuencia se presenta con enfermedad ganglionar o extraganglionar voluminosa, de manera similar al LDCGB altamente agresivo. La LLC resistente concurrente en la médula ósea o sangre es común. La supervivencia estimada de estos pacientes es de 2 a 4 meses y el SR fue reportado entre los 3 a 16 meses de iniciada la terapia con ibrutinib. Estas características clínicas resaltan la dificultad en el manejo de estos casos de SR⁽¹⁾.

La incidencia notificada de SR en pacientes con LLC tratados con ibrutinib osciló entre el 3% y el 7% en diferentes ensayos clínicos y estudios retrospectivos⁽¹⁾.

El caso reportado comparte las características publicadas sobre esta patología. La transformación a LDCGB se presentó a los 4 meses de iniciada la terapia con ibrutinib, con una enfermedad voluminosa y agresiva que requirió esplenectomía de urgencia que presentó una supervivencia muy pobre.

Consideramos que la realización del PET TC FDG habría sido de gran utilidad en este paciente, pero fue imposible ejecutarla debido a las restricciones derivadas de la pandemia por COVID 19, ya que residía a más de mil kilómetros del lugar de realización del estudio. En la era de los nuevos agentes, se ha cuestionado un SUV máximo de 10 como criterio radiológico para el diagnóstico potencial de SR. En una investigación reciente que evaluó el valor

predictivo de la PET TC FDG en pacientes con LLC que progresaron después de la terapia con inhibidores de la tirosín kinasa de Bruton (BTK) o de la fosfatidilinositol-3-fosfato (PI3K), el SUV máximo ≥ 10 se asoció con un 26% de sensibilidad y un 82% de especificidad para un diagnóstico de SR. Estos datos enfatizan que un SUV específico por sí solo no puede usado para diagnosticar o descartar el SR, e indican la necesidad de la biopsia de las lesiones predominantes. La toma de biopsia de la lesión índice guiada por PET TC FDG depende de la ubicación de la lesión. Siempre que sea posible se prefiere la biopsia por escisión. Las muestras obtenidas con aspiración con aguja fina no suelen ser diagnósticas porque carecen de una estructura tisular completa. Un muestreo parcial de regiones que contienen células grandes discretas en un centro de proliferación expandido, típicamente presentes en LLC agresiva, puede conducir a un diagnóstico falso positivo de SR. De manera similar, el muestreo parcial puede pasar por alto los focos de transformación verdadera y conducir a un diagnóstico falso negativo de SR. Para los pacientes cuyos únicos sitios de enfermedad ávida de FDG no son fácilmente accesibles para una biopsia por escisión (p. ej., localización retroperitoneal o abdominal), se debe realizar una biopsia con aguja de gran calibre guiada por TAC o ecografía⁽⁴⁾.

Actualmente se disponen de escasos datos sobre el SR que se desarrolla bajo tratamiento con los nuevos agentes (ibrutinib, idelasib, venetoclax). Los estudios publicados reportaron que más del 70% de los pacientes con SR-LDCGB post-ibrutinib presentaron una alteración del *TP53*; en el caso de nuestro paciente la alteración del *TP53* fue al diagnóstico. El análisis por FISH mostró pérdida de un alelo del gen *TP53* en el 59% de las células estudiadas, otorgando valor pronóstico desfavorable con resistencia a terapias convencionales y menor supervivencia libre de progresión. Asimismo y en coincidencia con lo reportado, el paciente al momento de la transformación presentó un cariotipo complejo tanto en médula ósea como en bazo. Según lo reportado, aproximadamente el 50% de los casos de SR-LDCGB presentan del(17p), el 75% de los casos cariotipo complejo y el 25% de los casos trisomía 12⁽⁴⁾.

El cariotipo complejo y la presencia de tetraploidía se asocian con el desarrollo de SR en pacientes con LLC tratados con ibrutinib⁽²⁾.

La relación clonal entre la LLC y el SR-LDCGB es el factor pronóstico más importante, con una mediana de supervivencia más prolongada (~ 5 años) para los pacientes con LDCGB no relacionado clonalmente en comparación con la transformación LDCGB relacionada clonalmente⁽²⁾.

Esta relación clonal se diagnostica principalmente mediante la secuenciación de genes de inmunoglobulina⁽³⁾. Requiere el análisis del reordenamiento del gen de la cadena pesada de inmunoglobulina en el tejido afectado por el SR y en muestras de LLC preexistentes o concurrentes, que rara vez están disponibles⁽⁴⁾. En el caso reportado la relación clonal se diagnosticó mediante una técnica alternativa utilizando la positividad de PD1 por inmunohistoquímica (IHQ).

He et al. demostraron por primera vez la expresión de PD-1 mediante IHQ en 39 pacientes con LLC / SLL, 15 pacientes con SR-LDCGB y otros 26 pacientes con LDCGB en un estudio de SR de la *Mayo Clinic*. En LLC / SLL, la expresión de PD-1 de células B neoplásicas era débil y estaba restringida a parainmunoblastos dentro de los centros de proliferación. Se encontró una mayor expresión de PD-1 en 12 de 15 casos (80%) de células tumorales SR-LDCGB. Por el contrario, la expresión de PD-1 sólo se observó en 1 de 26 de los LDCGB *de novo*. Se observó una excelente correlación (90% de concordancia) entre la positividad neoplásica de células B PD-1 y una relación clonal LLC / SLL definida molecularmente en SR-LDCGB. La presencia de marcadores inmunes clásicos para LLC (p. ej., CD5 y CD23) puede sugerir una relación clonal entre SR y LLC^(4,6).

El caso presente ilustra claramente que, pesar de los avances en el desarrollo de nuevos agentes para el tratamiento de la LLC, el SR sigue siendo una entidad clínico-hematológica que plantea desafíos aún no resueltos. El SR-LDCGB que se desarrolla en la era de los agentes novedosos frecuentemente muestra alteración *TP53* y / o cariotipo complejo, con un fenotipo altamente agresivo. Es fundamental el trabajo interdisciplinario de las distintas áreas como anatomía patológica, genética, citometría de flujo, diagnóstico por imágenes, cirugía y clínica médica, a fin de ofrecerle al paciente el tratamiento más adecuado para su patología y alentar encarecidamente a los pacientes a participar en ensayos clínicos para recibir un tratamiento que incorpore nuevos agentes.

Conflictos de interés: La Dra Anahi Vijnovich Barón declara haber recibido honorarios por parte de Novartis por concepto de actividades educativas. El resto de los autores declara no poseer conflictos de interés.

References

1. Wang Y, Ding W. Richter Transformation of Chronic Lymphocytic Leukemia in the Era of Novel Agents. *Clin Advan Hemat & Onc.* 2020;18 (6):348-357.
2. Rossi D, Spina V, Gaidano G. Biology and treatment of Richter syndrome. *Blood.* 2018;131(25):2761-2772.
3. Puła P, Salomon-Perzyński A, Prochorec-Sobieszek J, Jamroziak K. Immunochemotherapy for Richter syndrome: current insights. *Immunotargets Ther.* 2019; 8:1-14.
4. Ding W. Richter transformation in the era of novel agents. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2018 Nov 30; 2018(1):256-263.
5. Allan J, Furman R. Current trends in the management of Richter's síndrome. *Int J Hematol Oncol.* 2018 dic; 7 (4): IJH09.
6. Innocenti I, Rossi D, Trapè G. Clinical, pathological, and biological characterization of Richter syndrome developing after ibrutinib treatment for relapsed chronic lymphocytic leukemia. *Hematol Oncol.* 2018 Feb 27. doi: 10.1002/hon.2502.



Atribución – No Comercial – Compartir Igual (by-nc-sa): No se permite un uso comercial de la obra original ni de las posibles obras derivadas, la distribución de las cuales se debe hacer con una licencia igual a la que regula la obra original. Esta licencia no es una licencia libre.

Caplacizumab: ¿es posible mejorar el tratamiento de la púrpura trombocitopénica trombótica adquirida?

Caplacizumab: can the treatment of acquired thrombotic thrombocytopenic purpura be improved?

Fernando Chuliber

*Médico especialista en hematología y clínica médica
Hospital Italiano de Buenos Aires*

fernando.chuliber@hospitalitaliano.org.ar

Fecha recepción: 31/8/2020
Fecha aprobación: 17/9/2020



**NUEVAS
DROGAS**

HEMATOLOGÍA
Volumen 24 n° 3: 82-86
Septiembre - Diciembre 2020

Palabras claves: caplacizumab,
púrpura trombocitopénica trombótica adquirida,
factor de von Willebrand

Keywords: caplacizumab,
acquired thrombotic thrombocytopenic purpura,
von Willebrand factor

Resumen

La púrpura trombocitopénica trombótica adquirida es una enfermedad infrecuente y grave debida al déficit de ADAMTS13 de causa autoinmunitaria. El estándar de cuidado está constituido por la terapia de recambio plasmático asociado a la inmunosupresión. En los últimos años, se aprobó en Europa y EE.UU. un nuevo anticuerpo monoclonal, caplacizumab, en combinación con la terapia estándar. Caplacizumab bloquea la unión del factor de von Willebrand con el receptor IB-IX-V plaquetario, disminuyendo la adhesión y agregación plaquetaria y, en consecuencia, el riesgo de desarrollar microtrombos. Los estudios fase II y III demostraron que caplacizumab reduce el tiempo necesario para la normalización del recuento plaquetario y el riesgo de recaídas de la enfermedad, pero en contrapartida, aumenta el riesgo de sangrado. Aún no fue aprobado en nuestro país, y restan estudios de la vida real y de costo-efectividad para aumentar nuestro conocimiento sobre el fármaco.

Abstract

Acquired thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP) is a rare and severe disease due to autoimmune ADAMTS13 deficiency. Plasma exchange therapy is the standard of care associated with immunosuppression. In recent years, caplacizumab, a new monoclonal antibody, was approved in Europe and the USA in combination with standard therapy. Caplacizumab blocks the binding of von Willebrand factor to the platelet IB-IX-V receptor, decreasing platelet adhesion and aggregation and consequently the risk of developing microthrombi. Phase II and III studies have shown that caplacizumab reduces the time required for platelet count normalization and the risk of disease relapse but conversely, the risk of bleeding increases. It was not yet approved in our country. Real-life and cost-effectiveness studies are required to increase our knowledge regarding this drug.

Introducción

La púrpura trombocitopénica trombótica (PTT) es una enfermedad infrecuente y potencialmente mortal, que integra el heterogéneo grupo de las microangiopatías trombóticas (MAT). Se caracteriza por el desarrollo de anemia hemolítica microangiopática, trombocitopenia severa y el daño de órganos por micro-trombos ricos en plaquetas en arteriolas y capilares⁽¹⁾⁽²⁾. La PTT es causada por una severa deficiencia hereditaria o adquirida de la metaloproteasa ADAMTS13 (actividad menor al 10%). La variante adquirida es la más frecuente y es secundaria al desarrollo de anticuerpos contra ADAMTS13.

ADAMTS13 juega un rol clave en el clivaje de los multímeros ultralargos del factor de von Willebrand (ULVWF: ultralarge von Willebrand factor multimers). En condiciones normales, estas macromoléculas no circulan en plasma, o lo hacen en proporción reducida⁽³⁾. Las subunidades multiméricas del factor de von Willebrand (VWF) tienen un sitio de unión para los receptores GPIb-IX-V de plaquetas no activadas y GPIIb/IIIa de las activadas, generando la adhesión y agregación plaquetaria. En consecuencia, cuando el tamaño multimérico del VWF es mayor debido a la deficiencia de ADAMTS13, se incrementa el riesgo de desarrollo de microtrombos ricos en plaquetas por la mayor actividad de agregación y adhesión de éstas⁽¹⁾.

La PTT adquirida tiene, habitualmente, un curso agudo, con riesgo de recaídas. Las principales manifestaciones son las alteraciones hematológicas (anemia hemolítica microangiopática, plaquetopenia severa), los síntomas neurológicos y, en menor medida, la insuficiencia renal. Además, el desarrollo de microtrombos en los distintos órganos puede generar un amplio espectro de manifestaciones clínicas⁽⁴⁾. Los pilares diagnósticos son la historia clínica, los parámetros analíticos característicos y la presencia de esquistocitos en el frotis de sangre periférica. Habitualmente, son suficientes para iniciar el tratamiento, el cual no debe ser demorado ante la sospecha. El diagnóstico se confirmará, finalmente, mediante la determinación de la actividad de ADAMTS13 (<10%) y la detección de anticuerpos. En la actualidad, ELISA es el método más difundido para la detección de anticuerpos en esta entidad, y en el 75 % se detecta el tipo IgG anti-ADAMTS13⁽³⁾. A su vez, los IgA o IgM han sido reportados, pero son infrecuentes, y en un porcentaje de alrededor

del 20% de los casos, no es posible detectar anticuerpos.

La PTT adquirida tiene una mortalidad del 90% cuando no es tratada⁽⁴⁾. El recambio plasmático terapéutico constituye la piedra angular del tratamiento, y desde su introducción, la mortalidad se redujo notoriamente hasta el 20%⁽⁵⁾. Este procedimiento permite reemplazar ADAMTS13 y remover los ULVWF. Los esteroides también forman parte del tratamiento inicial. Habitualmente, el rituximab es utilizado en los pacientes refractarios o recaídos, con una tasa de respuesta mayor al 80%⁽³⁾.

En los últimos años, se han evaluado otros tratamientos, como la N-acetilcisteína y el bortezomib. Uno de los más prometedores es el Caplacizumab, un anticuerpo anti-VWF, que interfiere en la unión entre las plaquetas y el VWF⁽¹⁾.

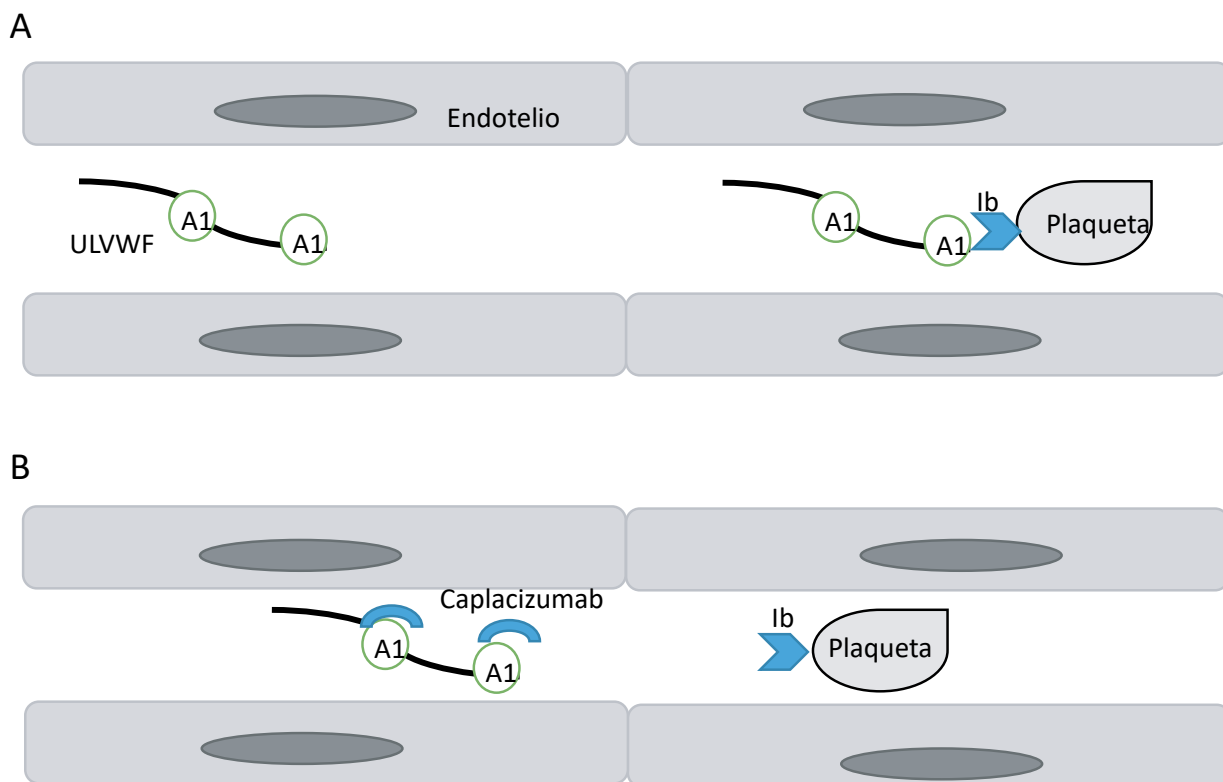
Mecanismo de acción del caplacizumab

Caplacizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado de cadena simple (nanobody) dirigido contra el dominio A1 del VWF. En consecuencia, actúa bloqueando la unión de los multímeros de VWF con el receptor Ib-IX-V plaquetario.

Estudios de investigación con caplacizumab

En 2016 se publicó el estudio TITAN de fase II que evaluó al caplacizumab en pacientes con PTT⁽⁶⁾. Fue un estudio controlado, randomizado, simple ciego y multicéntrico en el que se comparó caplacizumab (10 mg subcutáneo, la primera dosis fue endovenosa) versus placebo en pacientes con PTT bajo tratamiento con recambio plasmático. Se randomizaron 75 pacientes y el tratamiento fue administrado por lo menos 30 días luego de la última sesión de recambio plasmático (máximo 90 días). El objetivo primario fue el tiempo a la respuesta (normalización del recuento plaquetario), y los secundarios fueron las tasas de exacerbaciones y de recaídas. El grupo de caplacizumab tuvo una reducción del 39% del tiempo a respuesta, con una mediana de 3 días (IC 95% 2,7 a 3,9) versus 4,9 días (IC 95% 3,2 a 6,6) en el grupo placebo (p=0,005). En referencia a los objetivos secundarios, la tasa de remisión completa fue mayor en el grupo que recibió caplacizumab (81 versus 46%), aunque se observó un incremento en el número de exacerbaciones (11 pacientes versus 3) y recaídas durante un mes de seguimiento (8 pacientes versus ninguno en el grupo placebo).

Figura 1. Mecanismo de acción de caplacizumab



*A: El dominio A1 del VWF interacta con el receptor Ib-IX-V de la plaqueta
 B: Caplacizumab bloquea la interacción entre el VWF y la plaqueta*

Dos pacientes fallecieron, ambos del grupo placebo. El grupo que recibió caplacizumab presentó un mayor porcentaje de complicaciones hemorrágicas, aunque sólo el 3% fueron sangrados mayores. Tres años después, se publicó el estudio de fase 3 HERCULES, en el que se comparó caplacizumab versus placebo⁽⁷⁾. El diseño fue doble-ciego y multicéntrico, y se randomizaron 145 pacientes mayores de 17 años de edad con PTT bajo tratamiento

con recambio plasmático más inmunosupresión. El grupo que recibió caplacizumab tuvo un tiempo de normalización en el recuento plaquetario más corto [2,69 días (IC 95% 1,89-2,83) versus 2,88 (IC 95% 2,68-3,56), p=0,01], menor tiempo de internación y del número de recambios plasmáticos. Por otro lado, el porcentaje de pacientes con recurrencia fue un 67% menor en el grupo de caplacizumab (12% vs. 49%, P<0.001). En el estudio se analizó

Tabla 1. Análisis integrado de estudios TITAN y HERCULES ⁽¹²⁾

	Caplacizumab (n: 108)	Placebo (n: 112)	
Muerte relacionada a PTT, n (%)	0	4 (3,6)	<0,0001
Evento trombotico mayor, n (%)	8 (7,4)	14 (12,4)	<0,0001
Recurrencia, (%)	6 (5,6)	39 (34,8)	<0,0001
Resultado combinado, n (%)	14 (13)	54 (47,3)	<0,0001
Refractariedad, n (%)	0	7 (6,3)	0,0089

PTT: Púrpura trombocitopénica trombótica.

a- Resultado combinado: muerte/evento trombotico/recurrencia

un objetivo combinado: muerte secundaria a PTT, recurrencia y complicación trombótica, resultando en un 74% menor en el grupo de caplacizumab (12 versus 49%, $p=0,001$). Ningún paciente fue refractario en la rama del caplacizumab y 3 lo fueron en el grupo placebo. Las complicaciones hemorrágicas ocurrieron con mayor frecuencia en la rama del caplacizumab (65% versus 48%), predominando las manifestaciones muco-cutáneas. En 8 pacientes que recibieron caplacizumab, el sangrado fue clasificado como severo, y en un caso fue necesario el tratamiento con concentrado de von Willebrand.

Posteriormente se realizó un análisis integrado de los dos estudios previos. En la tabla 1 se muestran los principales resultados.

Estudio de la vida real

Un estudio alemán, incluyó 60 pacientes que recibieron caplacizumab, como primera línea en 35 pacientes, y ante recaídas o exacerbaciones en el resto de los casos⁽⁸⁾. La normalización del recuento plaquetario se obtuvo con una mediana de 3 días. En casi todos los pacientes se utilizó caplacizumab en combinación de la terapia estándar, aunque en dos casos no se utilizó recambio plasmático. Uno de ellos, quien sólo recibió caplacizumab, tuvo normalización del recuento plaquetario en el día 3 de tratamiento, mientras que el otro, quien recibió caplacizumab más corticoides, logró remisión completa en día 4. En esta cohorte, únicamente un paciente presentó sangrado mayor.

Dosis

Los estudios TITAN y HERCULES reportaron que los pacientes recibieron una dosis de 10 mg por día de Caplacizumab. Sin embargo, posteriores investigaciones de reconstitución de la dosis hallaron que la media de dosis recibidas de cada vial fue de 11 mg⁽⁹⁾. Finalmente, la dosificación propuesta es la siguiente:

- 1) Día 1: 11 mg endovenoso 15 minutos antes del inicio de la terapia de recambio plasmática. Luego de finalizado la misma se debe administrar 11 mg por vía subcutánea.
- 2) Continuar con 11 mg/día subcutáneo mientras se prolongue el tratamiento de recambio plasmático.
- 3) Mantener la dosis de 11 mg/ día subcutáneo por 30 días desde la última sesión de recambio plasmático.

Farmacocinética y farmacodinámica

Luego de la administración subcutánea, la concentración máxima plasmática se alcanza entre la sexta y séptima hora, con un volumen de distribución central de 6,33 litros⁽⁹⁾⁽¹⁰⁾. Cuando forma complejo con el VWF es metabolizado en el hígado, en cambio el caplacizumab no unido tiene depuración renal. La actividad del cofactor de ristocetina desciende por debajo del 20% luego de la primera dosis y recupera sus niveles luego de 7 días de suspendido el fármaco⁽⁹⁾.

Ajuste de dosis e interacciones

No hay estudios que evalúen la seguridad del fármaco en pacientes con falla renal o hepática.

Por el alto riesgo de sangrado debe usarse con precaución en pacientes bajo terapia anticoagulante.

Efectos adversos

El caplacizumab aumenta el riesgo de manifestaciones hemorrágicas, especialmente las muco-cutáneas (epistaxis, gingivorragia). La mayoría de las reportadas en los estudios randomizados fueron leves o moderadas. De todos modos, es importante remarcar que el 11% de los pacientes que recibieron caplacizumab en el estudio HERCULES presentaron sangrado severo.

Otros efectos adversos reportados fueron la cefalea y reacciones alérgicas, principalmente en piel⁽⁶⁾⁽⁷⁾⁽¹¹⁾.

Aprobación

Caplacizumab fue aprobado en Europa en 2018 y por la FDA en 2019 para el tratamiento de adultos con PTT adquirida en combinación de la terapia estándar. En Argentina aún no ha sido aprobado.

Comentarios Finales

Caplacizumab es un nuevo tratamiento para la PTT adquirida aprobado en EEUU y Europa en combinación con el recambio plasmático y la terapia inmunosupresora. Actúa bloqueando la interacción entre el VWF y las plaquetas, la cual constituye una instancia crítica en la fisiopatología de la entidad, con el potencial beneficio de disminuir el riesgo de formación de microtrombos plaquetarios. En contrapartida, no modifica el status inflamatorio de la enfermedad. Los estudios pivotaes mostraron beneficios clínicos: una discreta reducción del

tiempo necesario para la normalización del recuento plaquetario, y menor tasa de recurrencia y complicaciones trombóticas. También, probablemente, permita reducir el número de sesiones de recambio plasmático terapéutico. En los estudios de investigación, caplacizumab incrementó el riesgo de san-

grado, especialmente de tipo cutáneo-mucoso por descenso de la actividad del cofactor de ristocetina. Existen muy pocos estudios de la vida real y aún no se han realizado investigaciones de costo-efectividad, las cuales son imprescindibles por el alto costo del fármaco.

Conflictos de interés: El autor declara no poseer conflictos de interés.

Bibliografía

1. Joly B, Coppo P, Veyradier A. Thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood*. 2017;129(21): 2836-2846
2. Mariotte E, Azoulay E, Galicier L. French Reference Center for Thrombotic Microangiopathies. Epidemiology and pathophysiology of adulthood-onset thrombotic microangiopathy with severe ADAMTS13 deficiency (thrombotic thrombocytopenic purpura): a cross-sectional analysis of the French national registry for thrombotic microangiopathy. *Lancet Haematol*. 2016;3(5):e237-e245.
3. Sánchez Luceros A. Actualización en Microangiopatías Trombóticas. *HEMATOLOGÍA*, 2015;9: 51-58
4. Coppo P, Cuker A, George J. Thrombotic thrombocytopenic purpura: Toward targeted therapy and precision medicine. *Res Pract Thromb Haemost*. 2019;3:26–37.
5. Scully M, Hunt BJ, Benjamin S, et al. British committee for standards in haematology. Guidelines on the diagnosis and management of thrombotic thrombocytopenic purpura and other thrombotic microangiopathies. *Br J Haematol*. 2012;158(3):323–335.
6. Peyvandi F, Scully M, Kremer Hovinga JA, y col. TITAN investigators. Caplacizumab for acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med*. 2016;374(6):511–522.
7. Scully M, Cataland SR, Peyvandi F, y col. HERCULES investigators. Caplacizumab treatment for acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med*. 2019;380(4):335–346.
8. Volker L, Kaufeld J, Miesbach W, Brahler S, Reinhardt M, Kuhne L. Real-world data confirm the effectiveness of caplacizumab in acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood Advances*. 2020;4:13.
9. Cablivi [prescribing information]. Cambridge, MA: Genzyme Corporation. 2019.
10. European Medicines Agency. Cablivi (caplacizumab): summary of product characteristics. 2018. Available from: <http://www.ema.europa.eu>. 2018.
11. Hollifield A, Arnall J, PharmD, Moore D. Caplacizumab: an anti-von Willebrand factor antibody for the treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura. *Am J Health Syst Pharm*. 2020;77(15):1201-1207.
12. Peyvandi F, Cataland SR, Scully M, y col. Integrated efficacy results from the phase II and phase III studies with caplacizumab in patients with acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood*. 2018; 132:373 [abstract].



Atribución – No Comercial – Compartir Igual (by-nc-sa): No se permite un uso comercial de la obra original ni de las posibles obras derivadas, la distribución de las cuales se debe hacer con una licencia igual a la que regula la obra original. Esta licencia no es una licencia libre.

Dr. Alfredo Carlos Basso

Dr. Maximiliano Cattaneo; Dr. Martin Saslavsky



IN MEMORIAN

HEMATOLOGÍA
Volumen 24 n° 3: 87
Septiembre - Diciembre 2020

“Proceder con honestidad, en aras de dignidad del hombre, es el compromiso más trascendente en nuestro corto paso por este mundo”

Doctor René Favalaro.

El 24 de noviembre de 2020 sufrimos la pérdida del doctor Alfredo Carlos Basso a causa del maldito SARS CoV-2.

Nació el 23 de mayo de 1946 en El Trébol para luego, a los 8 años de edad, mudarse a Rosario. Ya durante sus estudios secundarios mostraba una firme vocación hacia la medicina, seguramente influenciada por la labor de su padre, Alfredo. Curso sus estudios universitarios en la Facultad de Medicina de la Universidad de Rosario, graduándose el 8 de febrero de 1972. Tito fue un referente de la hematología rosarina y argentina. Gran parte de su desarrollo profesional estuvo abocado al campo del trasplante de células progenitoras hematopoyéticas, a tal punto que fue uno de los fundadores de CETRAMOR, el primer centro de trasplante de medula ósea del interior del país, junto con la doctora Graciela Saporito y los doctores José Lein y Jorge Saslavsky. Además, se desempeñaba como miembro activo de Grupo Argentino de Trasplante de Medula Ósea (GATMO) y en otras áreas de la Sociedad.

En su práctica diaria mostraba gran dedicación para con sus pacientes, conociéndolos hasta en el más mínimo detalle, llegando a adoptar con algunos de ellos una actitud paternal.

Ejercía la docencia a diario, en cualquier momento, muchas veces con la perspectiva histórica que solo tienen aquellos que fueron viviendo cada uno de los adelantos que tuvo la medicina en general y la hematología en particular. Presentaba una enorme avidez por el conocimiento, manteniéndose siempre actualizado y en constante capacitación.

Fue metódico, detallista, perfeccionista en su práctica asistencial. Cascarrabias cuando algo no se hacía o no salía como su forma pregonaba. Era amante del buen humor con el cual solía entretener a sus pacientes, incluso durante los trasplantes, y mediante el que matizaba la angustia que las prolongadas internaciones generaban.

Como hincha fanático del *canaya*, no le quedaba otra que sufrir por su querido Rosario Central, el que de vez en cuando le retribuía su fidelidad con alguna alegría.

Con las pérdidas de Graciela y José y el retiro de Jorge, Alfredo era el capitán del barco, como a él le gustaba parafrasear, que quedaba en CETRAMOR. Con su partida solo nos queda tomar el timón para seguir con la tarea iniciada allá por los 90, con la misma responsabilidad, profesionalidad e ímpetu que ellos pregonaron.

Células de Reed- Sternberg en impronta de ganglio axilar

Reed- Sternberg cells in touch imprint of axillary lymph node

García M¹, Sánchez A², Ovando C¹, Guanchiale L¹, Basquiera A¹.

¹ Servicio de Hematología y Oncología del Hospital Privado Universitario de Córdoba.

² Servicio de Anatomía Patológica del Hospital Privado Universitario de Córdoba, Argentina

mercedesdejesusgarcia@gmail.com

Fecha recepción: 9/11/2020

Fecha aprobación: 10/12/2020



IMÁGENES
EN HEMATOLOGÍA

HEMATOLOGÍA

Volumen 24 n° 3: 88-91

Septiembre - Diciembre 2020

Palabras claves: Impronta ganglionar,
Linfoma de Hodgkin,
Células de Reed–Sternberg.

Keywords: Lymph node imprint,
Hodgkin lymphoma,
Reed- Sternberg cells.

Resumen

La detección de células de Reed- Sternberg en las biopsias ganglionares constituye una herramienta diagnóstica de gran importancia para el Linfoma de Hodgkin. Sin embargo su visualización en improntas ganglionares no es una práctica habitual, pese a ser una técnica que permite orientación etiológica con mayor rapidez.

Abstract

The detection of Reed- Sternberg cells in lymph node biopsy is a very important diagnostic tool for Hodgkin's Lymphoma. However, its visualization in intraoperative nodal touch imprints is not a common practice despite being a technique that allows a quick etiological orientation.

Caso clínico

Paciente de sexo masculino de 18 años de edad, PS 0, es derivado al Servicio de Hematología por presentar síntomas B y adenopatías axilares. En dicho contexto se realiza diagnóstico de Linfoma de Hodgkin clásico Estadio III B con factores de riesgo desfavorables, y

presencia de masa bulky mediastinal.

El paciente recibe tratamiento según esquema ABVD logrando remisión parcial en PET interino luego del 2º ciclo (score de Deauville 4). Completa 6 ciclos de tratamiento asociándose radioterapia a región mediastinal por persistencia de masa residual en PET de fin de tratamiento (SUV 3,3 - score de Deauville 4). Consulta a los 15 meses de haber finalizado el tratamiento por reaparición de síntomas B asociados a prurito. En el examen físico presenta derrame pleural, lesiones papulares en miembros inferiores y adenopatías cervicales y axilares. Los estudios de sangre muestran: leucocitosis con neutrofilia, anemia leve, normocítica, normocrómica, regenerativa; función renal, hepatograma y proteinograma por electroforesis normales. La estadificación por tomografía evidencia compromiso supra e infradiaphragmático, con lesiones pulmonares, masa bulky mediastinal y derrame pleural y pericárdico. Se programa la realización de biopsia de adenopatía axilar de la cual se obtiene una impronta. (Figura 1)

Coloreada con técnica de May Grunwald Giemsa, es posible ver el reemplazo de la estructura ganglionar

normal por células patológicas de diferentes tamaños. A mayor aumento (Figura 2), se presentan células de aspecto mononuclear (células de Hodgkin) y células binucleadas (células de Reed Sternberg) (Figura 3), características del Linfoma de Hodgkin. Ambas se encuentran situadas sobre un fondo reactivo no neoplásico caracterizado por linfocitos, eosinófilos y células plasmáticas, constituyendo imágenes distintas de la patología en cuestión.

La biopsia ganglionar confirmó la recaída de Linfoma de Hodgkin clásico variedad Esclerosis nodular. En dicha muestra se pudo objetivar la presencia de células lacunares, vinculadas a este subtipo de linfomas, siendo las mismas el resultado del efecto de fijación con formalina que lleva a la retracción del citoplasma logrando que éstas parecieran estar en una laguna¹ (Figura 4).

La estadificación reveló un Estadio IV B.

Dada la rapidez con la cual se pudo obtener y analizar la muestra fue posible iniciar un tratamiento oportuno en nuestro paciente, al cual se le propuso realizar segunda línea de quimioterapia y posterior trasplante autólogo de médula ósea.

Discusión

El Linfoma de Hodgkin clásico representa del 15%

al 25% de todos los linfomas, siendo el más común entre niños y adultos jóvenes. Éste se destaca por su sorprendente aspecto histomorfológico, el peculiar fenotipo característico de las células malignas y la abundancia de un infiltrado de células inflamatorias vinculadas con la inmunidad. El diagnóstico anatómopatológico requiere la presencia de células de Reed-Sternberg acompañadas por células del microambiente tumoral, en las que se incluyen linfocitos T y B, eosinófilos, macrófagos, mastocitos, células plasmáticas y células estromales.²

El diagnóstico debe ser realizado a través de una biopsia ganglionar. Sin embargo existe en la literatura evidencia acerca de la realización de improntas ganglionares de muestras obtenidas intraprocedimientos.³ La morfología evidenciada en dichas muestras presenta una fehaciente correlación con la objetivada en la anatomía patológica. Es por ello que la sospecha citológica realizada en la impronta ganglionar puede orientar la realización de un panel de inmunotinciones que permitan establecer el diagnóstico definitivo.

Consideramos que esta técnica es de gran utilidad, ya que permite obtener un diagnóstico precoz que posibilita la realización de un tratamiento temprano con mayores respuestas terapéuticas.

Figra 1. Impronta de adenopatía axilar (May Grunwald Giemsa x 10). Alteración de la estructura normal dada por la presencia de un infiltrado polimorfo.

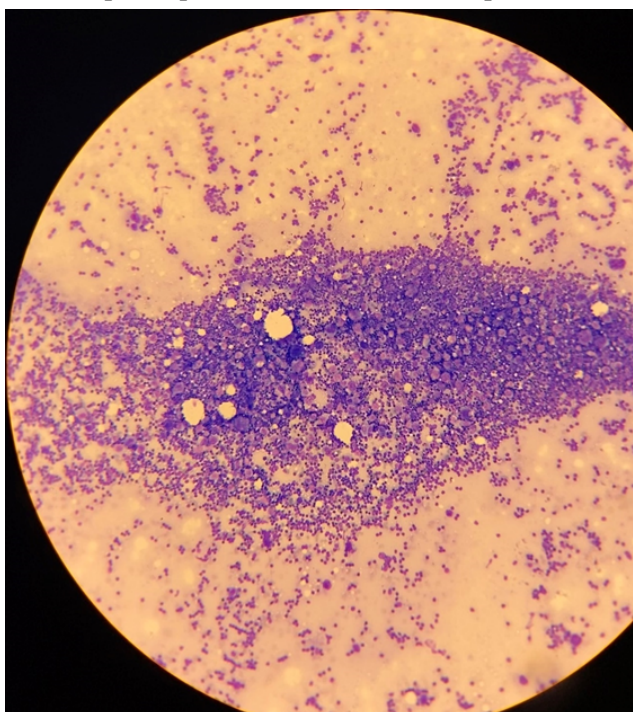


Figura 2. Impronta de adenopatía axilar (May Grunwald Giemsa x 100). Células mononucleadas tipo Hodgkin, algunas con presencia de núcleos plegados y otras con nucléolo, distribuidas sobre un fondo mixto reactivo con predominio de linfocitos pequeños y eosinófilos.

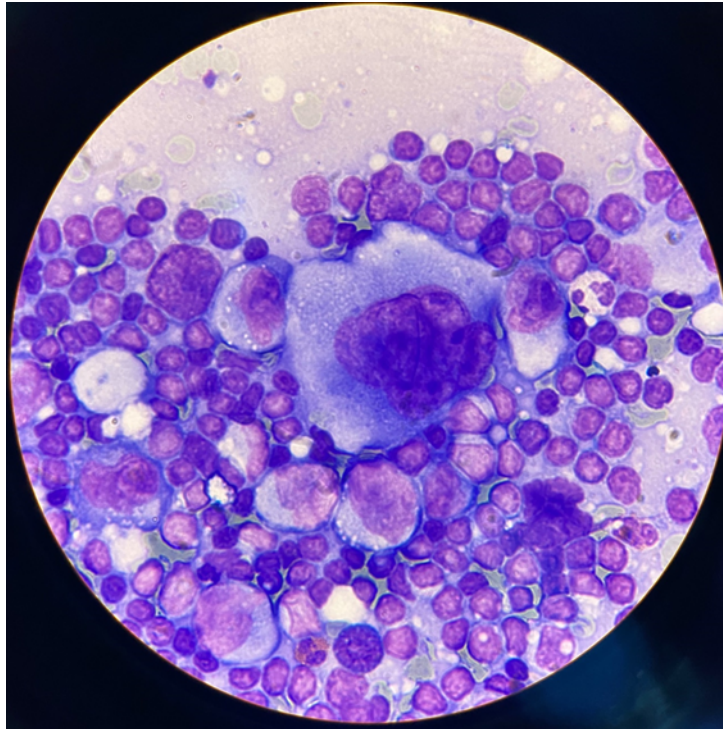


Figura 3. Impronta de adenopatía axilar (May Grunwald Giemsa x 100) Reemplazo de la arquitectura ganglionar normal por linfocitos y eosinófilos predominantemente, sobre los cuales yace una célula de Reed – Sternberg con su gran tamaño respecto a las células que lo rodean, binucleada con nucléolos eosinófilos separados por un espacio de membrana nuclear engrosada.

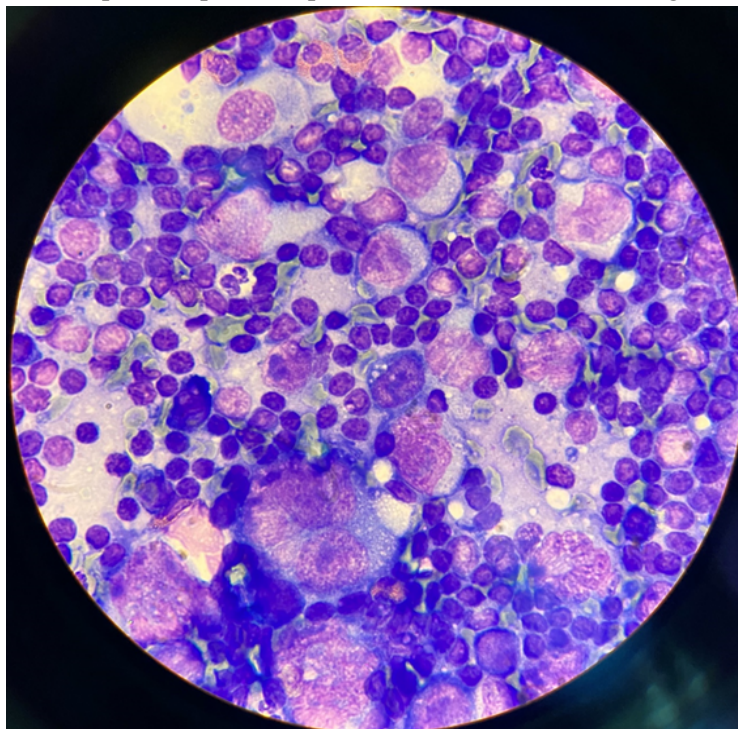
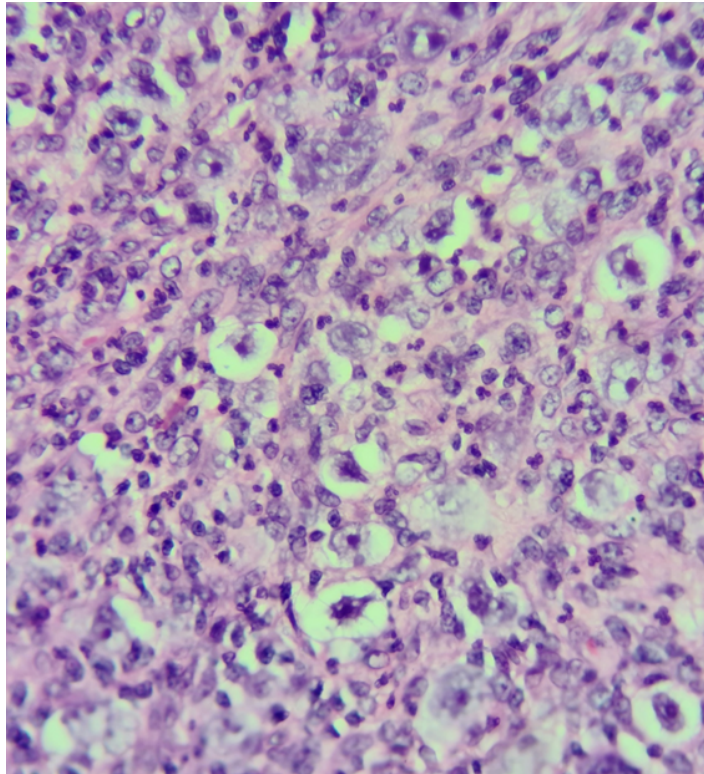


Figura 4: Biopsia de adenopatía axilar (Hematoxilina- eosina): Células lacunares resultantes de la retracción del citoplasma con la fijación.



Conflictos de interés: Los autores declaran que no poseen conflictos de interés. El trabajo no ha sido financiado por ninguna entidad pública o privada.

Bibliografía

1. Stein H, Swerdlow SH, Gascoyne RD y col. The 2016 revision of the World Health Organization Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid neoplasms. *Blood*. 2016; 435- 442. <https://ashpublications.org/blood/article/127/20/2375/35286/The-2016-revision-of-the-World-Health-Organization>
2. Mottok A, Steidl C. Biology of classical Hodgkin lymphoma: implications for prognosis and novel therapies. *Blood*. 12 de abril de 2018; 131(15):1654-65.
3. Aragao A, Kilic, I, Velankar, MM,y col. “Popcorn cells” in intraoperative touch imprints of nodular lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma. *Diagnostic Cytopathology* 2020; 48:177- 180. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/dc.24352>



Atribución – No Comercial – Compartir Igual (by-nc-sa): No se permite un uso comercial de la obra original ni de las posibles obras derivadas, la distribución de las cuales se debe hacer con una licencia igual a la que regula la obra original. Esta licencia no es una licencia libre.



REGLAMENTO DE LA REVISTA HEMATOLOGÍA

HEMATOLOGÍA
Volumen 24 N°1: 111-112
Abril 2020

La revista *HEMATOLOGÍA* es el órgano oficial de difusión de la Sociedad Argentina de Hematología (SAH). La versión impresa de Hematología se distribuye gratuitamente a los miembros de la Sociedad Argentina de Hematología, bibliotecas médicas y universitarias. La versión electrónica es de acceso abierto. En ella se publican trabajos relacionados con la especialidad, siempre que se ajusten a los requerimientos científicos y técnicos establecidos por el Comité Editor.

La recepción de trabajos se realizara mediante el sistema OJS en la web oficial de la Revista Hematología: www.revistahematologia.com.ar. Podrán acceder al instructivo y solicitar asistencia a los mails allí indicados. Ningún trabajo será recepcionado por fuera del sistema.

La Revista Hematología publica 3 números ordinarios por año y 1 o 2 suplementos extraordinarios. Se publican luego de su evaluación artículos originales de investigación científica, revisiones, de pediatría en hematología, de nuevas drogas en hematología, de laboratorio, casos clínicos e imágenes en hematología que no hayan sido publicados en otra revista o medios de divulgación.

Los trabajos son sometidos al arbitraje de dos jueces pertenecientes al comité científico asesor, de trayectoria reconocida en el tema que permanecerán anónimos en un proceso doblemente ciego y abierto de evaluación (el autor no conocerá la identidad del juez, ni el juez la identidad del autor).

Los jueces dentro del mes de recibidos el mismo se expedirán como trabajo aceptado sin modificaciones, aceptado con modificaciones o rechazado. El fallo es inapelable. En caso de discrepancia entre los jueces, se convocará a un tercer juez.

Se admitirá la publicación de trabajos de autores de habla no hispana en idioma inglés.

Actualmente las secciones de la Revista Hematología son:

- 1) Artículos originales
- 2) Yo opino
- 3) Ateneos Anatómico-clínicos de la residencia
- 4) Editorial
- 5) Actualizaciones y/o revisiones
- 6) Hematología Pediátrica
- 7) Drogas Nuevas en Hematología
- 8) Comunicaciones breves
- 9) Laboratorio
- 10) Historia de la Hematología
- 11) Reportes de casos, Resolución de problemas clínicos
- 12) Imágenes en Hematología
- 13) Correo de lectores

1) Los artículos originales deben ser inéditos. No deben haber sido enviados ni presentados simultáneamente a ninguna otra revista antes de conocer la decisión de aceptación o rechazo por parte de la Revista Hematología.

Los manuscritos deberán ser escritos en formato Word a doble espacio, con letras Times New Roman tamaño 12, con márgenes amplios de 3 cm con un máximo de 4.000 palabras, incluyendo tablas y bibliografía. Las tablas y leyendas de las figuras deben ir en páginas separadas del texto principal.

Los trabajos se desarrollarán según el siguiente ordenamiento: a) Título (en castellano y en inglés); b) Resúmenes (en castellano y en inglés); c) Introducción; d) Material y métodos; e) Resultados; f) Discusión; g) Bibliografía.

Título: Deberá ser consignado con mayúsculas y sin abreviaturas, será breve y preciso. En renglón aparte se detallará la nómina de autores, separados por comas, comenzando por el apellido completo e inicial del nombre. A continuación el nombre de la institución (sin abreviaturas) donde se realizó el trabajo, la dirección con código postal, mencionando el país de origen y el correo electrónico del autor responsable.

Resumen: Cada trabajo deberá presentar un resumen en castellano el cual proporcionará por sí mismos una idea concisa de cada uno de los puntos antes mencionados. No debe ser más extensos de 400 palabras. Deberán consignarse 3 a 5 palabras claves al pie del Resumen, utilizando términos del Medical Subjects Headings del Index Medicus.

También deberá incluirse un resumen en inglés incluyendo el título completo del trabajo y 3 a 5 palabras claves.

Introducción: Breve resumen del estado del arte del tema a tratar y los objetivos del trabajo.

Materiales y Métodos: Debe detallar claramente la población utilizada en el trabajo (grupos controles y pacientes), las metodologías empleadas y los métodos estadísticos utilizados en la evaluación de los resultados. En esta sección se debe incluir una declaración que indique la aprobación del comité de ética Institucional o autoridad competente además se debe dejar constancia que se obtuvo de cada paciente el consentimiento informado por escrito y que el protocolo de estudio se realizó conforme a las normas éticas de la declaración de Helsinki 1975.

Resultados: Deberán estar expresados con claridad en forma cuantitativa, utilizando valores numéricos (expresados en las unidades internacionales habituales), tablas y/o gráficos. Las tablas deberán presentarse en hojas individuales, confeccionadas en forma clara. No se aceptarán tablas que ocupen un espacio mayor que el de una página de la Revista.

Las abreviaturas y símbolos deberán estar especificados en el texto o al pie de las tablas.

Discusión: Analiza los resultados y los hechos que tengan relación directa con los mismos, las relaciones entre éstos y el objetivo inicialmente propuesto y su confrontación con los conocimientos establecidos previamente.

Referencias: Los autores son responsables de verificar la exactitud e integridad de las referencias. Sólo se incluirán las referencias que hayan sido consignadas en el artículo, ordenadas numéricamente en forma correlativa. Se hará figurar inicialmente la nómina de autores separados por comas, comenzando por el apellido, seguido por las iniciales de los nombres. Cuando el número de autores sea mayor de 6, se hará mención sólo a los primeros 3 seguidos de la sigla «y col.»; a continuación se consignará el título del trabajo seguido del nombre de la revista en forma abreviada, según lo establezca por el «Index Medicus»; año de publicación, punto y coma, número de Volumen dos puntos, página inicial, guión, página final.

Ejemplo: Kaldor JM, Day EN, Clarke EA y col. Leukemia following Hodgkin's disease. N Engl. J Med 1990; 322:7-13.

Cuando se trate de libros se harán figurar el nombre del autor/es, título del capítulo, título del libro, editor/es, año de aparición, páginas separadas por guión, agregando el número de edición si no fuera la primera edición, editorial, y ciudad. Ejemplo: Hughes TP and Goidman JM. Chronic myeloid leukemia. Hematology: Basic Principles and Practice. R. Hoffman, El Benz, Sj Shatill, B Fúrie y EJCoben 1991, p 854-869. Churchill Livingstone, Edinburgh.

Las citas deben estar referenciadas en el texto entre paréntesis y en formato superíndice

- 2) La sección Yo opino está destinada a expresar la opinión de un experto sobre un tema controvertido solicitado por el comité editor. La disidencia respecto a esta opinión se podrá dar a través de la sección correo de lectores. La longitud no deberá superar las 3.000 palabras. Deberán ser escritas con el formato gráfico de los artículos originales.
- 3) Los ateneos anatómico-clínicos deberán ser escritos con el mismo formato gráfico y se procederá de la misma forma que los artículos originales.
- 4) Las Editoriales serán solicitadas por el Comité Editor. Tendrán título y texto con características de monografía, en lo posible con una extensión que no supere las 2.000 palabras, con un máximo de 5 citas bibliográficas, el nombre del autor, su dirección con código postal y dirección de mail.
- 5) Las Actualizaciones y/o revisiones deberán ser escritas con el formato gráfico de los artículos originales. La longitud no deberá superar las 5.000 palabras.
- 6) La sección Hematología Pediátrica: Estará destinada a revisiones de tópicos hematológicos y casos clínicos en niños. Deberán ser escritas con el formato gráfico de los artículos originales.
- 7) La sección Drogas nuevas en Hematología será una actualización acerca de las nuevas drogas utilizadas por la especialidad. Serán solicitadas por el comité editor. La longitud no deberá superar las 3.000 palabras. Deberán ser escritas con el formato gráfico de los artículos originales.
- 8) La sección Comunicaciones breves deberán ser escritas con el formato gráfico de los artículos originales. La longitud no deberá superar las 2.000 palabras y su resumen no debe ser más extenso de las 200 palabras.
- 9) El Laboratorio en Hematología estará dedicada a realizar una ficha técnica de un ensayo utilizado en los laboratorios de Hematología. Será solicitado por el comité editor. Deberá expresar introducción fundamento del ensayo, Características pre analíticas y analíticas del mismo, valores de referencia y su utilidad clínica y hasta 4 citas bibliográficas. La longitud no deberá superar las 3.000 palabras. Deberán ser escritas con el formato gráfico de los artículos originales.
- 10) La sección Historia de la Hematología deberán ser escritas con el formato gráfico de los artículos originales esta destinada a divulgar la evolución de la Hematología en Argentina. La longitud no deberá superar las 4.000 palabras. Deberán ser escritas con el formato gráfico de los artículos originales
- 11) Los Reporte de casos - Resolución de problemas clínicos no deberán exceder de 8 citas bibliográficas. Deberán ser escritas con el formato gráfico de los artículos originales.
- 12) Las Imágenes en Hematología: estará constituido por material fotográfico en colores de excelente calidad destinado a exponer temas de diversa índole. La longitud no deberá superar las 1000 palabras y se desarrollarán según el orden siguiente: Título, texto conciso, imagen, nombre del autor/es. Podrá agregarse hasta 4 citas bibliográficas. Deberán ser escritas con el formato gráfico de los artículos originales.
- 13) En la sección Correo de lectores se publicarán opiniones sobre situaciones clínicas y experiencias que puedan relacionarse o no con los artículos publicados en la Revista, con sentido crítico, objetivo y/o educativo, aceptándose derecho a réplica en caso de opinar sobre algún trabajo publicado. La longitud no deberá superar las 1.000 palabras (hasta 4 citas bibliográficas).

Conflicto de Interés

La responsabilidad por el contenido, afirmaciones y autoría de los artículos publicados pertenece exclusivamente a sus autores, los cuales deben aclarar por escrito si existe algún conflicto de interés. Todos los integrantes deben exponer al pie su "disclosure". Todas las presentaciones en publicaciones de la Revista Hematología desde el primer número del año 2013 deberán incluir un párrafo al final del manuscrito donde se especifique la declaración de conflictos de interés de acuerdo al modelo adjunto .

NO esta permitido que el trabajo enviado a Hematología sea enviado a otra revista

El modelo adaptado de normas para conflicto de interés propuesto por la Comisión Directiva de la SAH se ha basado en el de la Sociedad Americana de Hematología y contiene el mismo formato que muchas prestigiosas revistas de nuestra especialidad. Hacemos referencia a todas las actividades vigentes y a las realizadas en último año.

Se reconocen diferentes categorías de conflicto que detallamos:

- 1) Empleado
- 2) Consultor
- 3) Propiedad accionaria
- 4) Fondos de Investigación por estudios propios (La norma NO incluye a los protocolos de investigación de fase II a IV multicéntricos, nacionales o Internacionales)
- 5) Honorarios por conferencias (Speaker)
- 6) Miembro de Comité Asesor (Advisory Board)

Cesión de derechos de autor

Todo el material publicado en la revista Hematología (versión electrónica y versión impresa), será cedido a la Sociedad Argentina de Hematología. De conformidad con la ley de derecho de autor (ley 11723) se les enviara a los autores de cada trabajo aceptado formulario de cesión de derechos de autor que deberá ser firmado por todos los autores antes de la publicación.

Los autores deberán retener una copia del original pues la revista, no acepta responsabilidad por daños o pérdidas del material enviado. Los autores deberán remitir una versión electrónica al correo: revista@sah.org.ar

Sociedad Argentina de Hematología, Comité Editor de HEMATOLOGÍA

Julián Álvarez 146 - 1414 - C. A. de Bs. As. - Argentina

E-mail: sah@sah.org.ar /// revista@sah.org.ar

The journal *HEMATOLOGÍA* is the official body of communication of the Argentinean Society of Hematology (SAH). The printed version of *HEMATOLOGÍA* is distributed free of charge to members of the Argentinean Society of Hematology and to medical and university libraries. The electronic version is completely free of access.

The reception of articles will be done through the OJS system in the official website of the *REVISTA HEMATOLOGIA*: www.revistahematologia.com.ar. You can access the instructions and request assistance to the mails indicated. No article will be received outside the OJS system. This journal publishes hematology-related works, provided they meet the scientific and technical requirements set by Editorial Board. The journal releases 3 ordinary issues per year plus one or two extraordinary supplements.

After their evaluation, the journal publishes original articles related to scientific research, reviews, pediatrics in hematology, new drugs in hematology, laboratory, clinical cases and images in hematology that have not been published in another magazine or media.

All original works undergo arbitration by two judges, members of the Scientific Advisory Committee, professionals with recognized expertise on the matter that will remain anonymous in a double-blind and open process of evaluation (the author does not know the identity of the reviewer, nor the reviewer the identity of the author).

Within a month of submission, the judges will issue the work as: approved without modifications, approved with modifications or rejected. This decision is final. In case of disagreement between the judges, a third one will be summoned.

The journal accepts the publication of works from non-Spanish speaking authors in English.

Currently, the sections of the journal *HEMATOLOGÍA* are:

- 1) Original articles
- 2) My opinion
- 3) Anatomico-clinic discussion of the hematology fellowships
- 4) Editorial
- 5) Updates and/or revisions
- 6) Pediatric Hematology
- 7) New Drugs in Hematology
- 8) Brief communications
- 9) Laboratory
- 10) History of Hematology
- 11) Case reports, clinical problem resolution
- 12) Imaging in Hematology
- 13) Letters to the Editor



HEMATOLOGY JOURNAL REGULATIONS

HEMATOLOGÍA
Volumen 24 N°1: 113-114
Abril 2020

1) Original articles submitted for publication must be unprecedented and must not have been submitted to any other publication. Simultaneous submission should also be avoided as long as the article is under review from the Journal *HEMATOLOGÍA*.

Works should be typed on Word format, double-spaced, Times New Roman, size 12 typeface, with 3-cm wide margins and a maximum of 4 000 words, including tables and bibliography. Tables and figure legends must go in separate pages from the main text.

Works must be developed according to the following arrangement: a) Title (in Spanish and English); b) Abstract (in Spanish and English); c) Introduction; d) Materials and Methods; e) Results; f) Discussion; g) Literature cited.

Title: Write the title in capital letters without abbreviations; it should be brief and precise. In a separate line, list the authors separated by commas: the complete last name first, and then the initial of the name. Then, detail the name of the institution (without abbreviations), the place where the work was carried out, the address and P.O. box, the name of the source country and the author's e-mail.

Abstract: Works should include an Abstract in Spanish that must provide a concise idea of each of the items mentioned above. It should not exceed 400 words. Include a footnote of 3 to 5 keywords in the Abstract, using terms of the Medical Subjects Headings from Index Medicus.

You should also include an Abstract in English, specifying the complete title of the work and 3 to 5 keywords.

Introduction: It is a brief summary of the state of the art of the subject to be addressed and the objectives of the work.

Materials and Methods: Clearly describe the study population used in the work (control and patient groups), the methodology used and the statistics methods employed in the result assessment. In this section you must include a statement indicating the approval of the institution's Ethics Committee or relevant authority. In addition, you should also state that a written informed consent was obtained from every patient and that the study protocol was performed according to the ethics standards of the 1975 Declaration of Helsinki.

Results: The results must be clearly expressed in quantitative form, using numerical values (using standard international units), tables and/or graphics. Tables should be clear and presented on individual pages. Tables exceeding the size of a page of the Journal will not be accepted. Abbreviations and symbols must be specified in the text or on table footnotes.

Discussion: This section analyses the results and facts directly related to them, the relationship between the results and the objectives initially stated and their comparison with previous established knowledge.

References: The authors are responsible for checking the accuracy and integrity of the references. Only include the references mentioned in the article; they must be in numerical order and consecutively arranged. You must list the names of the authors first, separated by commas: last name first, followed by the initials of the first name. If the authors are more than 6, only mention the first 3 followed by the acronym «et.al.». Then, write the title of the article followed by the abbreviated name of the journal according to the «Index Medicus»; the year of issue, semicolon, Volume number, colon, first page, dash, last page. Eg. *Kaldor JM, Day EN, Clarke EA et al. Leukemia following Hodgkin's disease. N Engl. J Med 1990; 322:7-13.*

If the reference is a book, indicate: the name of the author/s, chapter title, book title, editor/s, publication year, page numbers separated by dash, issue number if this is not the first edition, publishing house and city. Eg. *Hughes TP and Goidman JM. Chronic myeloid leukemia. Hematology: Basic Principles and Practice. R. Hoffman, El Benz, Sj Shatill, B Ffirie y EJCoben 1991, p 854-869. Churchill Livingstone, Edinburgh.*

Quotes must be referenced in the text between parentheses and using superscript format.

- 2) The section "My opinion" expresses the opinion of an expert about a controversial issue commissioned by the Editorial Board. Disagreement with this opinion can be expressed through the section "Letters to the Editor". This section has a maximum of 3 000 words. You must use the graphic format of the original article.
- 3) The anatomico-clinic discussions of the hematology fellowships must follow the same graphic format and guidelines as the original articles.
- 4) Editorials are commissioned by the Editorial Board. The title and text should be similar to that of a monograph, not exceeding 2 000 words with a maximum of 5 literature references, indicating the name of the author, his/her address, P.O. box and e-mail address.
- 5) Updates and/or revisions must follow the graphic format of the original articles. It should not exceed 5 000 words.
- 6) The section "Pediatric Hematology" reviews topics related to hematology and clinical cases in children. It must follow the graphic format of the original articles.
- 7) The section "New drugs in Hematology" is an update on new drugs used in this specialty. It is commissioned by the Editorial Board. Extension should not exceed 3 000 words and it must follow the graphic format of the original articles.
- 8) The section "Brief communications" must follow the same graphic format as the original articles. It should not exceed 2 000 words and its abstract should not be longer than 200 words.
- 9) The section "Laboratory in Hematology" presents a data sheet of a trial used in Hematology laboratories. It is commissioned by the Editorial Board. It must present an introduction, the basis for the trial, pre-analytical and analytical characteristics, reference values and its clinical interest, and up to 4 literature references. Extension should not exceed 3 000 pages. It must follow the same graphic format as the original articles.
- 10) The section "History of Hematology" must follow the same graphic format as the original articles and is intended to divulge the development of Hematology in Argentina. Its extension should not exceed 4 000 words.
- 11) The section "Case reports, clinical problem resolution" should not exceed 8 literature references. It must follow the same graphic format as the original articles.
- 12) "Imaging in Hematology" consists of high quality, in color, photographic material, intended to present diverse issues. It should not exceed 1 000 words and it must be developed in the following order: title, concise text, image, name of the author/s. You can add up to 4 literature references. It must follow the same graphic format as the original articles.
- 13) The section "Letters to the Editor" features opinions on clinical conditions and experiences that might or might not relate to the articles published in the Journal, with a critical, objective and/or educational criterion, accepting the right to rebuttal if it is an opinion about a published work. Extension should not exceed 1 000 words (and up to 4 literature references).

Conflicts of interest

Authors are exclusively responsible for the content, statements and authorship of the published articles, and they must include a written statement clarifying if there is any conflict of interest involved. All participants must include their disclosure in a footnote. From its first edition in 2013, all submissions to be published in the Journal *HEMATOLOGÍA* must include a paragraph at the end of the work where the declaration of conflicts of interest is specified according to the attached model.

You are NOT allowed to send the work that was submitted to *HEMATOLOGÍA* to another journal or publication.

The adapted model of the standards for conflicts of interest proposed by the SAH Board of Directors is based on that of the American Society of Hematology and bears the same format as several prestigious journals of our specialty. We refer to all current activities and those carried out last year.

We recognize different categories of conflict as detailed:

1. Employee
2. Consultant
3. Share ownership
4. Research Funds for our own studies (the standard does NOT include multicenter, national or international phase II to IV research protocols)
5. Conference fee (Speaker)
6. Advisory Board member

Transfer of copyright

All material published in the journal *HEMATOLOGÍA* (electronic and print version) is transferred to the Argentinean Society of Hematology. In accordance with the copyright Act (Act 11 723), a copyright transfer form will be sent to the authors of approved works, which has to be signed by all the authors before its publication.

Authors should keep a copy of the original since the journal is not responsible for damages or losses of the material that was submitted.

Authors should send an electronic version to the email: revista@sah.org.ar

Argentinean Society of Hematology, Editorial Board of *HEMATOLOGÍA*
 Julián Álvarez 146 - 1414 - CABA - Argentina
 E-mail: sah@sah.org.ar /// revista@sah.org.ar



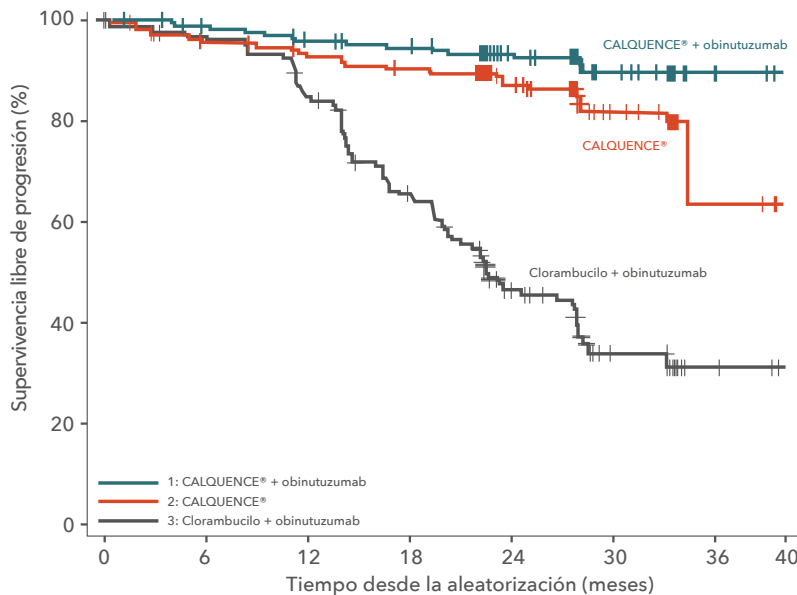
CALQUENCE®

(acalabrutinib) cápsulas de 100 mg

LA FUERZA PARA ALCANZAR EL OBJETIVO

NUEVA INDICACIÓN
ahora aprobado para LLC

SLP sin precedentes: reducción del riesgo del 90% en la progresión de la enfermedad o muerte con CALQUENCE® + G frente a GClb^{1†}



90%

CALQUENCE® + OBINUTUZUMAB:
DISMINUCIÓN DEL RIESGO DE PROGRESIÓN DE LA ENFERMEDAD O MUERTE en la rama Calquence® más Obinutuzumab
HR= 0,10 (95% CI: 0,06; 0,17); p<0,0001

80%

CALQUENCE MONOTERAPIA:
DISMINUCIÓN DEL RIESGO DE PROGRESIÓN DE LA ENFERMEDAD O MUERTE en la rama Calquence® monoterapia
HR= 0,20 (95% CI: 0,13-0,30); p<0,0001

Cantidad en riesgo	0	6	12	18	24	30	36	40						
1: CALQUENCE® + obinutuzumab	179	176	170	168	163	160	159	155	109	104	46	41	4	2
2: CALQUENCE®	179	166	161	157	153	150	148	147	103	94	43	40	4	3
3: Clorambucilo + obinutuzumab	177	162	157	151	136	113	102	86	46	41	13	13	3	2

Los beneficios de SLP en la rama de Calquence® con o sin obinutuzumab fueron consistentes en los siguientes subgrupos: <65 y >65 años, pacientes con y sin delección 17p, pacientes con y sin mutación TP53, pacientes con y sin delección 11q, pacientes con IGVH no mutada, pacientes con o sin enfermedad avanzada (RAI estadios 0-II y estadios III-IV), y pacientes con y sin linfadenopatías voluminosas (5 cm y ≥ 5cm).

Al momento del análisis, el número de eventos de progresión de la enfermedad o muerte fue de 14 (8%) para CALQUENCE® + G, 26 (15%) para CALQUENCE y 93 (53%) para GClb.

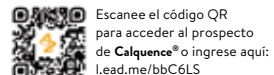
La NCCN recomienda acalabrutinib +/- obinutuzumab como una opción de preferencia en tratamiento de primera línea para pacientes con LLC, incluidos aquellos con delección 17p y mutación TP53

G: obinutuzumab; GClb: clorambucilo + obinutuzumab.

[†]La eficacia y seguridad de Calquence® en pacientes con LLC previamente no tratados fue evaluada en un estudio Fase III abierto, aleatorizado, multicéntrico (ELEVATE-TN) que incluyó 535 pacientes. Los pacientes fueron aleatorizados a recibir Calquence® + obinutuzumab, Calquence® monoterapia o obinutuzumab + clorambucilo.

1. CALQUENCE® Product Monograph. AstraZeneca Canada Inc. November 28, 2019.

AR-243308/2020



Si usted tiene alguna consulta sobre nuestros productos o requiere reportar algún efecto adverso, comuníquese al: **0800 333 1247**

Describirse: <http://uqr.to/opt-out-ar>. Aviso de Privacidad: <http://uqr.to/aviso-privacidad>. Reportes de eventos adversos: <http://uqr.to/ae-argentina>. Material Promocional para uso exclusivo Profesionales de la Salud





ENFERMEDAD DE

Gaucher[®]

LA OPCIÓN
ADECUADA
PARA CADA
PACIENTE

1 MÁS DE
SOLUCIÓN
TERAPÉUTICA

2 TERAPIAS
DE PRIMERA LÍNEA

MÁS DE
30 AÑOS
ACOMPAÑANDO
A LA COMUNIDAD
GAUCHER


Cerezyme[®]
imiglucerasa


Cerdelga[®]
eliglustat



CEREZYME



CERDELGA

Dirigido a médicos y/o profesionales de la salud.

Para visualizar los prospectos aprobados escanee los siguientes códigos

Para más información sobre el producto dirigirse a la página web de ANMAT
<http://anmatvademecum.servicios.pami.org.ar>

Genzyme de Argentina S.A.
Fondo de la Legua 161, Boulogne - B1609JEB
Pcia. de Buenos Aires - Argentina
Tel: 54 11 4708 6900

GZSCO.GD.20.04.0105 - ABR20

SANOFI GENZYME 