

# HEMATOLOGIA

## ARTÍCULO ORIGINAL

Trombocitopenia como factor de riesgo de morbi-mortalidad en los pacientes hospitalizados en una Unidad de Terapia Intensiva

## ARTÍCULO DE REVISIÓN

Macroglobulinemia de Waldenström. Estudios citogenéticos y moleculares.

Evaluaciones económicas de tecnologías sanitarias y prescripción institucional asistida en el acceso a la innovación.

## ATENEO

Varón joven con neoplasia linfoide. Presentación de caso clínico en ateneo de la SAH por FUNDALEU.

## NUEVAS DROGAS

Selinexor un inhibidor de XPO1

## COMUNICACIÓN BREVE

Tromboprofilaxis en pacientes internados con SARS-COV-2 en Argentina: resultados de una encuesta.

## PEDIATRÍA

Sarcoma histiocítico en paciente con antecedente de leucemia linfoblástica aguda. Reporte de un caso.

## CORREO DE LECTORES

Trombosis y vacuna para COVID-19. ¿Que podemos decir los hematólogos!

## IN MEMORIAN

Dr. Federico Sackmann-Muriel

Dra. Mirta Elisa Dieguez

## IMÁGENES EN HEMATOLOGÍA

Leucemia Aguda de Fenotipo Mixto



# Junto a sus pacientes con **Mieloma Múltiple**



**Carfizol**<sup>®</sup>

Carfilzomib 60 mg

NUEVO

**POMALID**<sup>®</sup>

Pomalidomida / Cápsulas 1, 2, 3 y 4 mg

**REVIXIL**<sup>®</sup>  
plerixafor

Siguiendo pautas internacionales, CARFIZOL<sup>®</sup>, POMALID<sup>®</sup> y REVIXIL<sup>®</sup> se encuentran adheridos a un Plan de Gestión de Riesgo (PGR). Ante cualquier consulta contactar al Departamento de Farmacovigilancia Gador a [farmacovigilancia@gador.com](mailto:farmacovigilancia@gador.com) o al 0-800-220-2273 (CARE). Para más información sobre nuestros productos visite [www.gador.com](http://www.gador.com). Información exclusiva para Profesionales de la Salud, prohibida la reproducción total o parcial de estos contenidos sin autorización de Gador S.A.

 **Gador**

# 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

Bengió, 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, Hуго  
Hospital de Niños, San Justo,  
Bs. As., Argentina

Dupont, Juan  
CEMIC - CABA, Argentina

Erramouspe, Beatriz  
Hospital César Milstein,  
CABA, Argentina

Feldman, Leonardo  
Fund. Favalaro, CABA, Argentina

Feliu Torres, Aurora  
Hospital Garrahan, CABA, Argentina

Fernández, Isolda  
FUNDALÉU. CABA. Argentina.

Flores, Gabriela  
Hospital Durand, CABA, Argentina.

Foncuberta Cecilia  
Instituto Alexander Fleming,  
CABA, Argentina

Fondevila, Carlos  
Sanatorio Bazterrica, CABA, Argentina

Forastiero, Ricardo  
Fund. Favalaro, CABA, Argentina

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

Heller, Paula  
IDIM E Lanari, CABA, Argentina

Iastrebner, Marcelo  
Sanatorio Sagrado Corazón,  
CABA, Argentina

Jaimovich Gregorio  
Fund. Favalaro - 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

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

Martínez Rolón, Juliana  
FUNDALÉU, CABA, Argentina

Mateos, María Victoria  
Complejo Asistencial Universitario  
de Salamanca/BSAL. 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 25 Nº 1 • Enero - Abril 2021 • Publicada en Abril de 2021 • 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 25 Nº 1 • Abril 2021

### CONTENIDO

#### ARTÍCULO ORIGINAL

**Trombocitopenia como factor de riesgo de morbi-mortalidad en los pacientes hospitalizados en una Unidad de Terapia Intensiva**

*Abad, Tatiana; Cermelj, Mónica; Scoles, Graciela* ..... 9

**Macroglobulinemia de Waldenström. Estudios citogenéticos y moleculares.**

*Stanganelli C, Cabrera J, Slavutsky I* ..... 21

#### ARTÍCULO DE REVISIÓN

**Evaluaciones económicas de tecnologías sanitarias y prescripción institucional asistida en el acceso a la innovación.**

*Muñoz Catón, G; Albarracin, F* ..... 32

#### ATENEO

**Varón joven con neoplasia linfoide. Presentación de caso clínico en ateneo de la SAH por FUNDALEU.**

*Pavlovsky A., Mela Osorio MJ., Narbaitz M., García Montenegro M., Galeano A., Pavlovsky MA* ..... 44

#### NUEVAS DROGAS

**Selinexor un inhibidor de XPO1**

*Cristian Maximiliano Seehaus* ..... 56

#### COMUNICACIÓN BREVE

**Tromboprolifaxis en pacientes internados con SARS-COV-2 en Argentina: resultados de una encuesta**

*Casais, Patricia* ..... 62

## PEDIATRÍA

### **Sarcoma histiocítico en paciente con antecedente de leucemia linfoblástica aguda. Reporte de un caso**

*Morici M, León Rivadeneira C, Deana A, Sala J, Marchisella M, Cafferata C, Zamora V, Galluzzo L, Reichel P, Noriega S,*

*Riccheri MC* ..... 66

## CORREO DE LECTORES

### **Trombosis y vacuna para COVID-19. ¿Que podemos decir los hematólogos!**

*Dr. José M Ceresetto* ..... 72

## IN MEMORIAN

### **Dr. Federico Sackmann-Muriel**

*Felice M., Zubizarreta P., Chantada G.* ..... 76

### **Mirta Elisa Dieguez**

*María Cecilia Zani* ..... 78

## IMÁGENES EN HEMATOLOGÍA

### **Leucemia Aguda de Fenotipo Mixto**

*Rey Deutsch A, Cloobs M, Auat M, Brodsky A.* ..... 79

# En Mieloma Múltiple, DARZALEX® (daratumumab) ha demostrado eficacia con múltiples esquemas y líneas de tratamiento.<sup>1</sup>



1. Referencia: Prospecto Darzalex®

## Primera Línea Elegibles a trasplante autólogo de células madre

### DARZALEX® + Vtd

daratumumab + bortezomib  
+ talidomida + dexametasona

ESTUDIO CASSIOPEIA

## Primera Línea No Elegibles a trasplante autólogo de células madre

### DARZALEX® + Rd

daratumumab + lenalidomida  
+ dexametasona

ESTUDIO MAIA

### DARZALEX® + VMP

daratumumab + bortezomib  
+ melfalán + prednisona

ESTUDIO ALCYONE

## Después de una terapia previa

### DARZALEX® + Rd

daratumumab + lenalidomida  
+ dexametasona

ESTUDIO POLLUX

### DARZALEX® + Vd

daratumumab + bortezomib  
+ dexametasona

ESTUDIO CASTOR

### DARZALEX® + Pd

daratumumab + pomalidomida  
+ dexametasona

ESTUDIO EQUULEUS

### DARZALEX® monoterapia

daratumumab monoterapia

ESTUDIO SIRIUS



Acceda al prospecto de DARZALEX® para Argentina escaneando el código QR en su dispositivo móvil. Puede también acceder a la información para prescribir en la sección de productos de nuestra página web: [www.janssen.com](http://www.janssen.com)

Para consultas, solicitudes, pedidos de búsquedas bibliográficas, reporte de eventos adversos y/o reclamos de calidad por favor comunicarse a:

**INFO Janssen**  
Información Científica  
[www.janssen.com](http://www.janssen.com)

ARGENTINA

[infojanssen@janar.jnj.com](mailto:infojanssen@janar.jnj.com)  
**0800 122 0238**

**Janssen** Oncology  
PHARMACEUTICAL COMPANIES OF *Johnson & Johnson*



# Trombocitopenia como factor de riesgo de morbi-mortalidad en los pacientes hospitalizados en una Unidad de Terapia Intensiva

## Thrombocytopenia as a risk factor for morbi-mortality in hospitalized patients in one Intensive Therapy Unit

Abad, Tatiana; Cermelj, Mónica; Scoles, Graciela.

*Unidad Asistencial Por Más Salud "Dr. César Milstein"*

tatiabadz@hotmail.com  
dracermelj@monicacermelj.com.ar

Fecha recepción: 15/3/2021

Fecha aprobación: 9/4/2021

*TRABAJO INTEGRADOR FINAL DESTACADO EN EL MARCO DEL CURSO DE LA CARRERA DE MÉDICO ESPECIALISTA EN HEMATOLOGÍA 2017 - 2020*



ARTÍCULOS  
ORIGINALES

HEMATOLOGÍA  
Volumen 25 n° 1: 9-18  
Enero - Abril 2021

**Palabras claves:** trombocitopenia, factor pronóstico, terapia intensiva.

**Keywords:** thrombocytopenia, risk factor, therapy unit.

### Resumen

Las alteraciones en el recuento plaquetario, principalmente el descenso del número de plaquetas llamado plaquetopenia o trombocitopenia, se observan con frecuencia en los pacientes ingresados en la Unidad de Terapia Intensiva. Distintos factores intervienen en el desarrollo de las mismas siendo más frecuente la causa multifactorial. La trombocitopenia en los pacientes hospitalizados en Terapia Intensiva puede ser un factor predictivo de mortalidad. En el presente estudio se analizan las causas de trombocitopenia en el paciente crítico, las complicaciones derivadas de la misma y su relación como factor predictor de mala evolución.

### Abstract

Alterations in the platelet count, mainly the decrease in the number of platelets called plateletpenia or thrombocytopenia, are frequently observed in pa-

tients admitted to the Intensive Care Unit. Different factors intervene in its development, the multifactorial cause being more frequent. Thrombocytopenia in patients hospitalized in Intensive Care can be a predictive factor of mortality. In the present study, the causes of thrombocytopenia in critically ill patients, the complications derived from it, and their relationship as a predictor of poor evolution are analyzed.

### Introducción

La plaqueta es un fragmento citoplasmático del megacariocito, que desempeña un papel fundamental en la hemostasia primaria. Sus valores normales son  $150-400 \times 10^9/L$ . Diversas patologías pueden generar un recuento plaquetario bajo denominado trombocitopenia, clasificado en tres grados: leve ( $100-150 \times 10^9/L$ ), moderado ( $50-100 \times 10^9/L$ ) o severo ( $<50 \times 10^9/L$ ).

Los pacientes ingresados en la Unidad de Terapia Intensiva presentan comúnmente alteraciones en la hemostasia, siendo la trombocitopenia un hallazgo frecuente. Puede ser causada por diversos mecanismos: hemodilución, disminución de la producción de plaquetas, aumento del consumo, destrucción plaquetaria, anticuerpos, pseudotrombocitopenia, aunque lo más habitual es que sea de causa multifactorial y pueda estar relacionada a diversos factores de riesgo.

La trombocitopenia se presenta con una prevalencia entre el 8.3-67.7% y una incidencia entre el 14-44%<sup>(34,26,17,33)</sup>. Dicha variabilidad numérica, así como su interpretación como factor pronóstico adverso, se asocia, según diversos estudios, a múltiples variables, entre las cuales se citan las características de la población, grado de trombocitopenia, edad mayor o menor de 65 años, patología de base y su severidad, medicación utilizada y a las características de la Unidad de Terapia Intensiva (Unidad de Cuidados Críticos clínicos, quirúrgicos o cardiológicos)<sup>(34,26)</sup>. Se detecta en el 50% de los pacientes durante su estadía en Cuidados Intensivos, un 10% con trombocitopenia severa. En muchos casos, dicho cuadro se puede asociar como factor predictor de morbilidad y mortalidad<sup>(26)</sup>.

El presente estudio tiene como objetivos analizar la incidencia de trombocitopenia en los pacientes internados en una Unidad de Terapia Intensiva de una institución de adultos mayores, la severidad de la misma, determinar las causas, su manejo en el paciente crítico y evaluar si los grados de trombocitopenia son un factor predictor de morbilidad/mortalidad en los pacientes críticos.

### Materiales y métodos

Se realizó un estudio observacional, retrospectivo, que incluyó 325 pacientes ingresados en la Unidad de Terapia Intensiva de la Unidad Asistencial Por Más Salud "Dr. César Milstein" durante el periodo comprendido entre el 01 de abril del 2018 y el 31 de marzo del 2019. Se incluyó a todos los pacientes internados con diagnósticos clínicos y quirúrgicos, ingresados de forma programada o por guardia. Se excluyeron los pacientes internados en Unidad de Cuidados Coronarios y pacientes sometidos a cirugías cardiológicas. Se revisaron las historias clínicas de 325 pacientes y se recolectaron las variables edad, antecedentes patológicos generales y oncohematológicos,

causa y fecha de internación hospitalaria, motivo y fecha de ingreso a Terapia Intensiva, resultados de laboratorio desde el ingreso hasta la externación, complicaciones asociadas, fecha y condiciones de egreso de Terapia Intensiva (vivo o fallecido). En los pacientes evaluados directamente por el Servicio de Hematología se realizó además del laboratorio general, frotis de sangre periférica y punción aspiración de médula ósea.

Se tabularon los datos en Excel, analizándose la prevalencia de trombocitopenia al ingreso, la incidencia de la misma durante la internación en Terapia Intensiva, expresando el resultado en valor absoluto y en porcentaje. Se efectuó la estratificación de la trombocitopenia según el recuento plaquetario, la duración de la misma y su posible asociación con el aumento de la morbi-mortalidad en los pacientes que la presentaron.

### Resultados

De los 325 pacientes ingresados en la Unidad de Terapia Intensiva, se observó la presencia de trombocitopenia en 111 pacientes, con una prevalencia del 34% e incidencia del 17%. El rango de edad fue entre 42 a 93 años (promedio 73 años).

La prevalencia en mayores de 65 años fue de 84%, y de 16% en menores de 65 años. No hubo diferencia significativa entre ambos sexos (Tabla 1).

Respecto a la severidad de la trombocitopenia, se observó que los pacientes presentaron un cuadro leve en un 42%, moderado en un 33% y severo con recuentos menores a  $50 \times 10^9/L$  en un 25% (Figura 1).

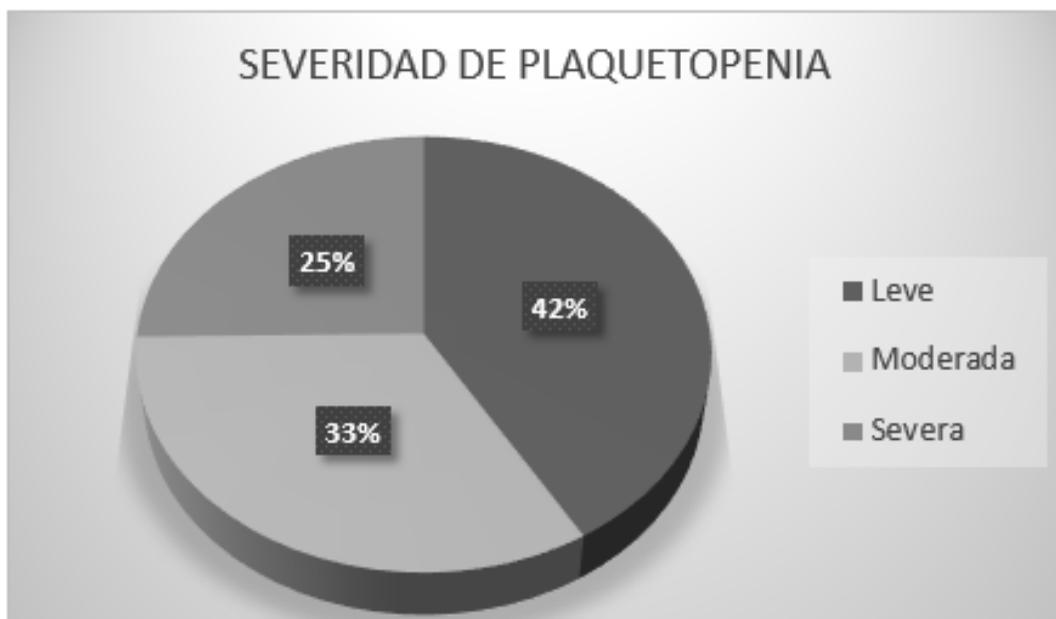
La mortalidad de los pacientes internados en Terapia Intensiva fue del 50% en los pacientes con trombocitopenia versus un 18% en el grupo con valores normales (Figura 2), y a medida que se profundizó la trombocitopenia, aumentó el índice de mortalidad, de un 22% en la trombocitopenia leve hasta un 85% en la trombocitopenia severa (Figura 3).

Otra variable que se analizó fue la duración de la trombocitopenia y su relación con la mortalidad, y se determinó que a medida que se prolongó en el tiempo la duración de la plaquetopenia, si bien fue disminuyendo el número de pacientes que la presentaron, el porcentaje de mortalidad fue en aumento (Figura 4).

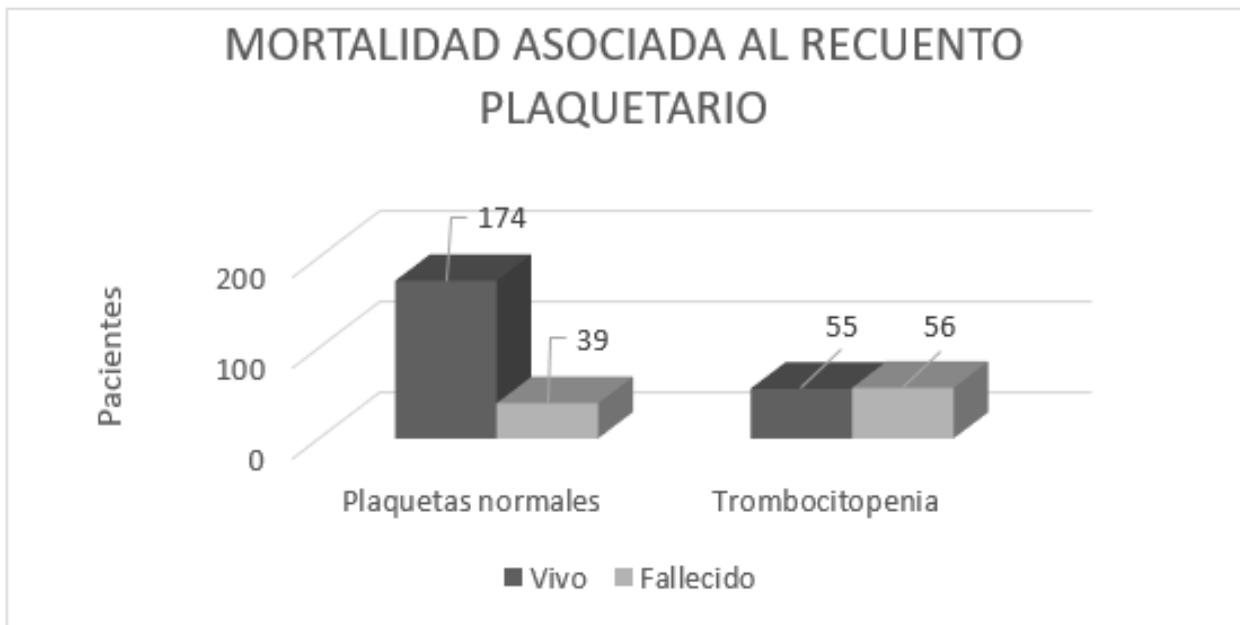
Se analizó la relación entre la normalización del recuento plaquetario y la mortalidad y se observó que de los 111 pacientes que desarrollaron trombocitopenia

**Tabla 1.** Resultados generales.

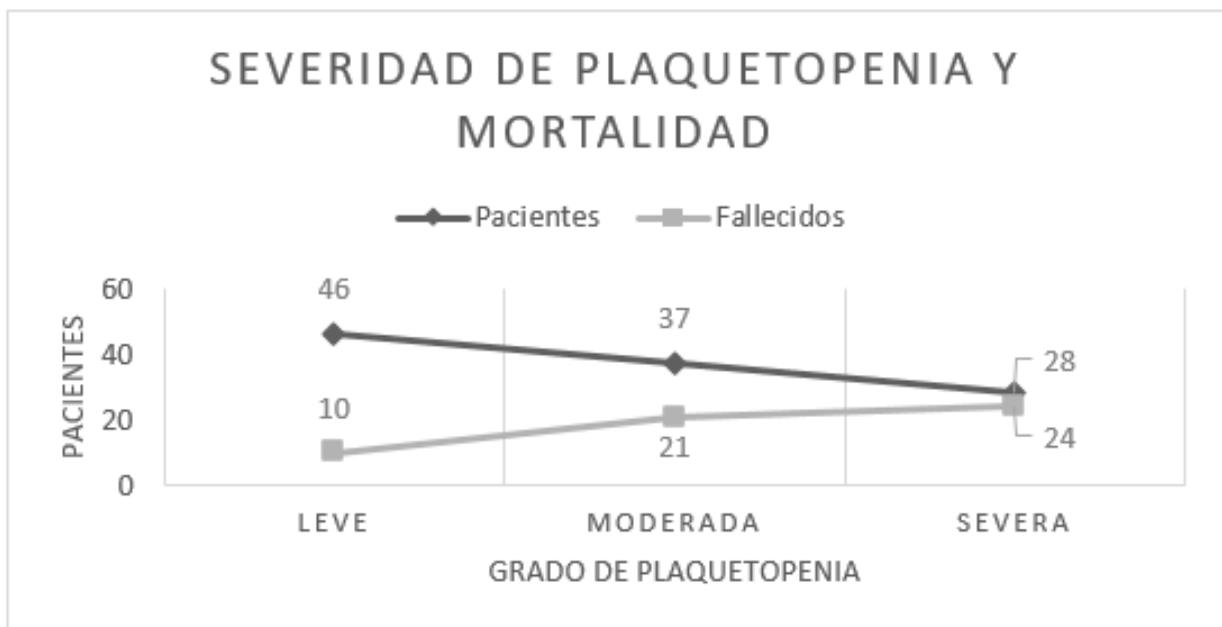
Variable	Valor (n=325)
<b>EDAD:</b>	
Menores de 65	18 (16%)
Mayores de 65	93 (84%)
Promedio	73
<b>SEXO:</b>	
Masculino	51 (46%)
Femenino	60 (54%)
Prevalencia	34%
Incidencia	17%
<b>SEVERIDAD:</b>	
Leve	46 (42%)
Moderada	37 (33%)
Severa	28 (25%)
<b>MECANISMOS:</b>	
Baja producción	17 (15%)
Secuestro	3 (3%)
Consumo o destrucción	88 (79%)
Pseudotrombocitopenia	3 (3%)
<b>CONDICIONES AL ALTA:</b>	
Vivo	55 (50%)
Fallecido	56 (50%)



**Figura 1.** Severidad de la plaquetopenia en los pacientes de Terapia Intensiva.



**Figura 2.** Mortalidad asociada al recuento plaquetario.



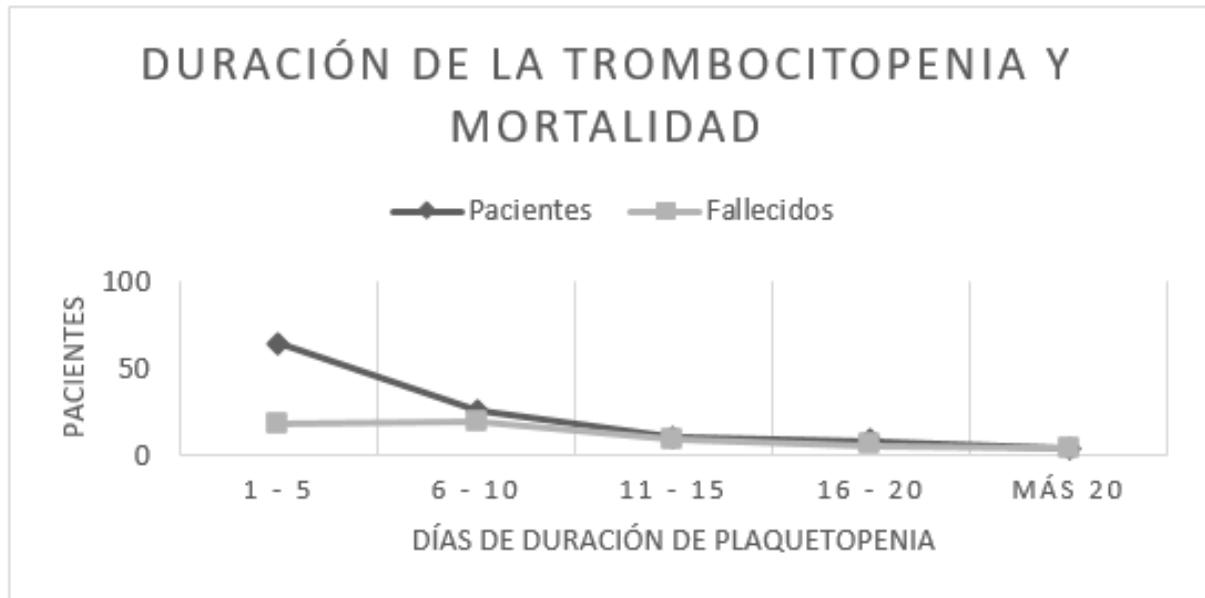
**Figura 3.** Relación entre la severidad de la plaquetopenia y la mortalidad.

durante su internación, 50 pacientes normalizaron los valores plaquetarios y de éstos el 16% falleció, frente a un 75% de mortalidad en el grupo que mantuvo en el tiempo la trombocitopenia (Figura 5).

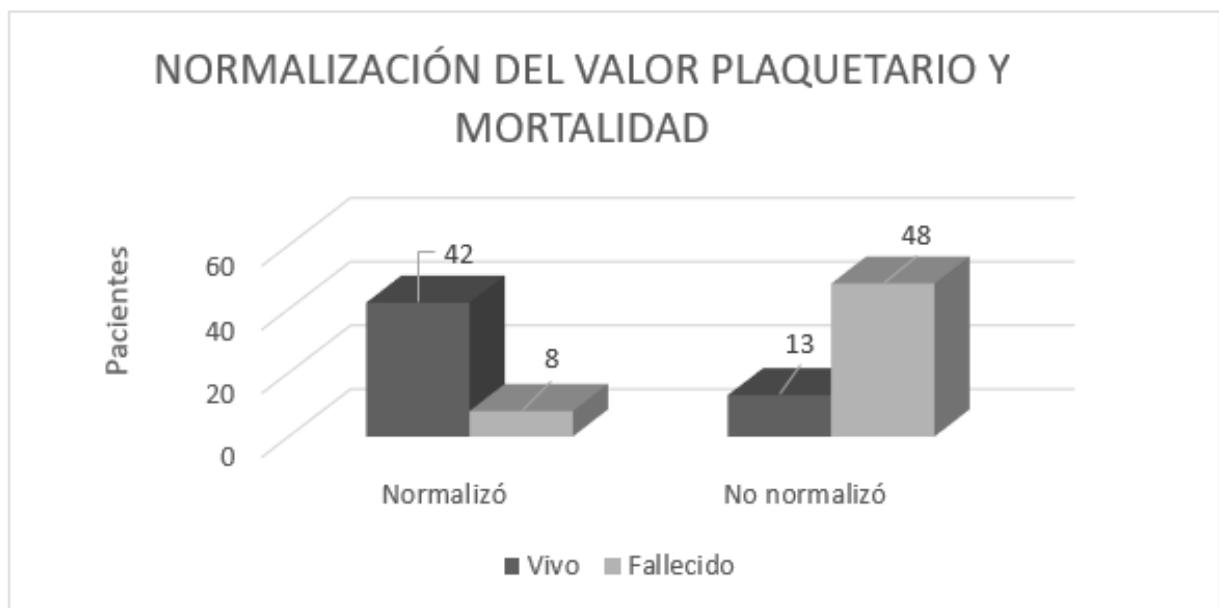
Entre los mecanismos fisiopatológicos de la trombocitopenia predominó el consumo o destrucción plaquetaria en un 79%. En menor frecuencia se

encontró una baja producción de plaquetas en un 15%, secuestro plaquetario en un 3% y pseudotrombocitopenia, en un 3% (Figura 6).

Se analizaron las diversas etiologías de trombocitopenia, siendo las principales causas los procesos infecciosos en un 38% y el consumo plaquetario secundario a procedimientos quirúrgicos mayores



**Figura 4.** Relación entre la duración de la trombocitopenia y la mortalidad.

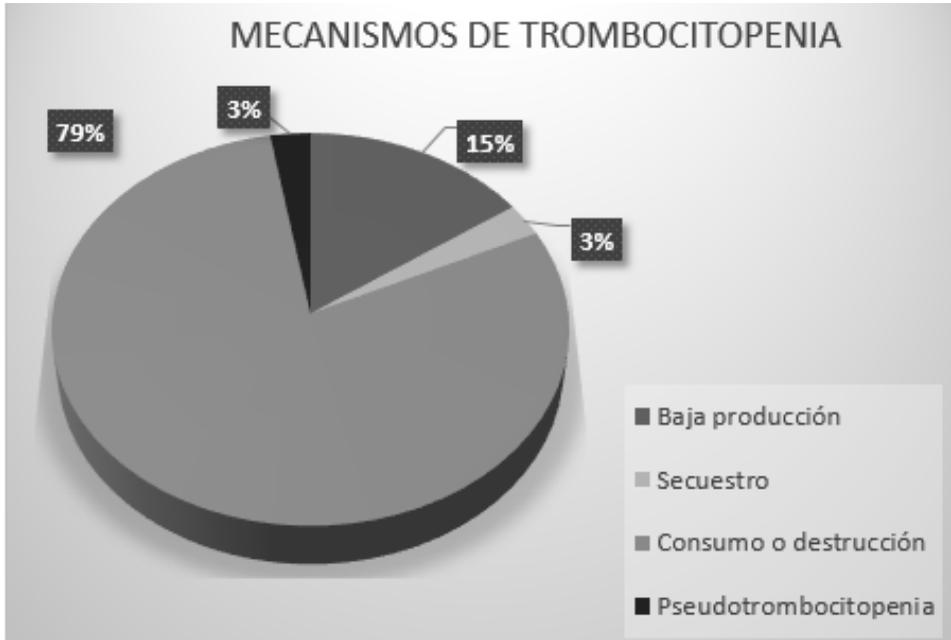


**Figura 5.** Relación entre la normalización del valor plaquetario y mortalidad.

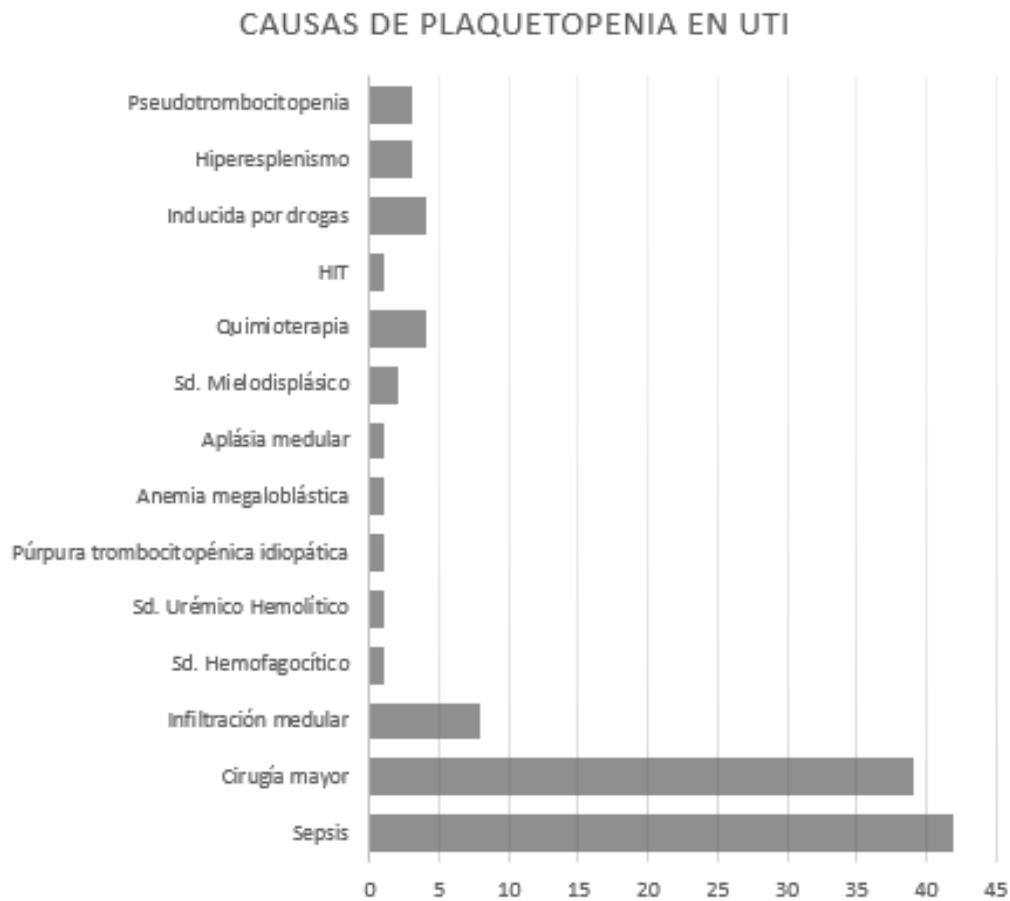
en un 35% y en menor porcentaje con un 7% la trombocitopenia secundaria a infiltración medular por patologías oncohematológicas como leucemia aguda y linfoma no Hodgkin (Figura 7). En menor frecuencia se encontró secuestro plaquetario por hipersplenismo en hepatópatas, trombocitopenia secundaria a drogas de uso prolongado (Ej: linezolid o

fenitoína) y trombocitopenia secundaria a quimioterapia.

Síndrome hemofagocítico, síndrome urémico hemolítico, púrpura trombocitopénica inmune, anemia megaloblástica síndrome mielodisplásico y trombocitopenia inducida por heparina, se encontraron cada una de ellas en un solo paciente.



**Figura 6.** Mecanismos de trombocitopenia.



**Figura 7.** Causas de plaquetopenia en UTI (%).

Un 3% de los pacientes presentó pseudotrombocitopenia inducida por EDTA confirmada por frotis de sangre periférica y recuento plaquetario en muestra obtenida con tubo citratado.

A pesar de las causas anteriormente descritas es importante recalcar que la mayoría de los pacientes tenían trombocitopenia de origen multifactorial.

## Discusión

Las plaquetas cumplen un rol esencial en la hemostasia. La presencia de trastornos plaquetarios congénitos o adquiridos, cuantitativos o cualitativos determinará el desarrollo de cuadros clínicos trombóticos o hemorrágicos<sup>(6)</sup>.

El hallazgo de trombocitopenia en los pacientes de Terapia Intensiva es frecuente y generalmente de origen multifactorial, con una prevalencia entre el 8.3-67.7% y una incidencia entre el 14 - 44%, según características de los pacientes, patología y Unidad de Cuidados Críticos<sup>(34,26,17,33)</sup>.

Según la literatura, un 50% de los pacientes internados en Terapia Intensiva presentan trombocitopenia, la cual es severa en un 5-20% de los casos y se puede considerar como un factor predictor de morbilidad y mortalidad<sup>(34,26)</sup>.

Los mecanismos asociados a la trombocitopenia en el paciente crítico aún no son completamente conocidos, pero se han descrito: disminución de la producción plaquetaria en casos de patología medular preexistente, fibrosis, infiltración tumoral, infecciones virales agudas o crónicas, secuestro plaquetario por hiperesplenismo y hepatopatía crónica asociada a hipertensión portal o presencia de balones aórticos de propulsión cardíaca<sup>(34,26,32)</sup>. La destrucción o consumo plaquetario es uno de los principales mecanismos en los pacientes de Terapia Intensiva, ya sea por activación plaquetaria por trombina (Ej: CID), mediada por anticuerpos (Ej: trombocitopenia inducida por heparina por anticuerpos contra el complejo heparina-PF4)<sup>(4)</sup> o mediada por drogas (Ej: ácido valproico, linezolid, trimetoprima-sulfametoxazole) que corrige con la suspensión del fármaco<sup>(34,5)</sup>. El hallazgo de púrpura trombocitopénica inmune en los pacientes de Terapia Intensiva se da generalmente por la preexistencia de dicho trastorno<sup>(19)</sup>.

En los últimos años se descubrió la capacidad de los neutrófilos de liberar su contenido en forma de trampas extracelulares llamadas NETs durante los procesos infecciosos, las cuales inducen la destrucción de

microorganismos y la activación y agregación plaquetaria, generando un descenso rápido de plaquetas y favoreciendo la aparición de trombosis<sup>(9,2,22)</sup>. En pacientes de Terapia Intensiva se ha objetivado la relación entre los niveles plasmáticos de histonas y la trombocitopenia, y que la formación de NETs a nivel de pequeños vasos generan daño pulmonar o hepático aumentando así la mortalidad<sup>(34,22)</sup>.

Una gran parte de los pacientes de Terapia Intensiva se encuentran internados por procesos infecciosos, y el 50% de los pacientes con shock séptico desarrollan trombocitopenia<sup>(32,15)</sup>. La unión de toxinas a receptores plaquetarios, produce un cambio conformacional que facilita la adhesión al endotelio y a otras células, incrementando la actividad procoagulante y el daño endotelial<sup>(1)</sup>. En la sepsis grave se observa una activación de la hemostasia primaria que desencadena la activación plaquetaria, generando trombocitopenia y activación de la hemostasia secundaria<sup>(20)</sup>. La trombocitopenia en pacientes con shock séptico se puede interpretar como una respuesta escasa a la infección, con un pronóstico desfavorable<sup>(15)</sup>.

Entre otros mecanismos de trombocitopenia tenemos la hemodilución en pacientes con hidratación a gran escala y los cuadros de pseudotrombocitopenia originados por una aglutinación in vitro, mediada por anticuerpos relacionados con el EDTA<sup>(7)</sup>.

## Plaquetas e inmunidad

En la actualidad se conoce que las plaquetas intervienen también en la inmunidad innata y adaptativa<sup>(2)</sup>. Existe una correlación entre los procesos infecciosos y la plaquetopenia, asociada a un incremento en la mortalidad<sup>(20)</sup>. La relación de las plaquetas con la inmunidad se debe a su interacción con células endoteliales y leucocitos, el reconocimiento de microorganismos mediante receptores tipo Toll que contribuyen al inicio de la respuesta inmune y la liberación de quimioquinas, moléculas de adhesión y citoquinas contenidas en los gránulos plaquetarios liberados durante su activación, formando además agregados con monocitos y neutrófilos circulantes<sup>(9,28,18)</sup>.

## Fracción de plaquetas inmaduras (IPF%)

Las plaquetas inmaduras o “reticuladas” son fracciones del citoplasma del megacariocito recién liberadas con mayor contenido de ARN que las maduras y una vida media menor a las 24 horas<sup>(8)</sup>. Constituyen un marcador no invasivo de la actividad

megacariocitopoyética de la médula ósea. El IPF% permite realizar el diagnóstico diferencial de trombocitopenia, donde un IPF% aumentado se asocia a trombocitopenia de origen inmune por consumo y recuperación medular, mientras que un IPF% disminuido nos indica trombocitopenia de origen central por supresión medular<sup>(8)</sup>. El IPF% permite el monitoreo de la trombocitopenia postquimioterapia o en el trasplante de células madres hematopoyéticas, donde un incremento en su valor precede a la recuperación plaquetaria<sup>(8)</sup>. La literatura describe el uso del IPF% como marcador pronóstico en los procesos infecciosos, donde pacientes con sepsis aguda presentaron un IPF% elevado debido al consumo plaquetario asociado a coagulopatía<sup>(8)</sup>.

### Expresión clínica y manejo de la trombocitopenia:

Si bien el riesgo de hemorragias espontáneas es bajo con plaquetas mayores a  $10 \times 10^9/L$ , pacientes con trombocitopenia suelen requerir mayor soporte transfusional de glóbulos rojos y concentrados plaquetarios, conductas alternativas frente al requerimiento de anticoagulación o trombotoprofilaxis y restricción en procedimientos invasivos<sup>(33,32)</sup>. La activación plaquetaria durante los cuadros infecciosos y de respuesta inflamatoria sistémica contribuye al desarrollo de microangiopatía trombótica y de coagulación intravascular diseminada, aumentando la mortalidad<sup>(1)</sup>. Es fundamental confirmar la trombocitopenia e identificar su causa en el paciente crítico, muchas veces multifactorial, para su tratamiento y pronta corrección<sup>(15)</sup>. Realizar un examen físico exhaustivo, descartar sangrados, identificar patología de base, medicación prescrita, antecedentes patológicos y modo y tiempo de presentación de la trombocitopenia<sup>(11)</sup>.

### Trombocitopenia y soporte transfusional

En pacientes con trombocitopenia el sangrado es la principal indicación de soporte transfusional<sup>(15)</sup>. Valores menores de  $10 \times 10^9/L$  con sangrado, o menores a  $20 \times 10^9/L$  con riesgo de hemorragia requieren soporte transfusional, la realización de procedimientos invasivos deberá ser con plaquetas mayores a  $50 \times 10^9/L$ , y pacientes con hemorragia intracerebral o procedimientos neuroquirúrgicos deberán mantener valores plaquetarios mayores a  $100 \times 10^9/L$ <sup>(32)</sup>. Pacientes con trombocitopenia inmune o trombocitopenia inducida por heparina tienen restringidas las transfusiones plaquetarias<sup>(32)</sup>. La literatura

reporta que el riesgo de hemorragia durante procedimientos invasivos, como la colocación de accesos venosos centrales, está principalmente relacionado con la experiencia del operador que con el nivel plaquetario del paciente<sup>(12)</sup>. Tener en cuenta las complicaciones asociadas a las transfusiones, como reacciones anafilácticas y refractariedad plaquetaria, conociendo que los pacientes críticos tienen una respuesta pobre al soporte transfusional. Pacientes con sangrado persistente deberán ser transfundidos hasta un recuento mayor a  $50 \times 10^9/L$ <sup>(15,11)</sup>.

### Manejo de la trombocitopenia en la sepsis

El tratamiento de los pacientes con shock séptico es complejo y debe iniciarse de manera inmediata e individualizada. Diversos artículos reportan que el uso de agentes antiplaquetarios en pacientes sépticos como el clopidogrel (antagonista del receptor P2Y12-ADP) disminuyó la liberación de mediadores inflamatorios e incrementó el valor de plaquetas, mientras que los antagonistas de la GPIIb/IIIa como el abciximab, inhibieron la agregación plaquetaria y la disfunción endotelial disminuyendo la mortalidad. El ácido acetilsalicílico demostró incrementar el óxido nítrico inhibiendo la interacción entre el endotelio y elementos celulares<sup>(22,1)</sup>. El uso de interleukina-7 mejoró el funcionamiento de los linfocitos T, mientras que los antagonistas del TLR-4 (Ej: berberine) compiten por afinidad contra los lipopolisacáridos bacterianos, disminuyendo el estrés oxidativo y la inflamación. El tratamiento con N-acetilcisteína demostró un efecto antioxidante beneficiosos en pacientes sépticos<sup>(22)</sup>.

### ¿Predictor de mortalidad?

En los pacientes críticos, la regulación fisiológica de las plaquetas mediada por la producción medular, el pool plaquetario en hígado y bazo, y la eliminación en el sistema retículo endotelial se encuentra afectada, por lo que la trombocitopenia se podría considerar un marcador de pérdida de la homeostasis<sup>(15)</sup>. Los pacientes con trombocitopenia requieren mayor soporte transfusional, orgánico y un aumento en los días de internación en Terapia Intensiva<sup>(34,26)</sup>. Varios estudios han destacado la asociación de la trombocitopenia y su severidad como un factor predictor independiente de mortalidad<sup>(34,26)</sup>. En nuestro estudio se observó mayor mortalidad en los pacientes con trombocitopenia durante su internación

versus pacientes con valores normales, y este índice de mortalidad se incrementó a medida que aumentó la severidad de la plaquetopenia y su duración en el tiempo.

### Conclusión

Los pacientes internados en la Unidad de Terapia Intensiva presentan comúnmente alteraciones en la hemostasia, siendo la más frecuente la trombocitopenia, evidenciando un desequilibrio en los mecanismos reguladores de las plaquetas e identificándose como un factor predictor de mala evolución.

Este rol como factor pronóstico de morbi-mortalidad puede explicarse por la función de las plaquetas en eventos hemorrágicos y trombóticos, y como mediadoras de la inflamación y la infección, siendo participes en la inmunidad innata y adaptativa.

En este estudio se observó un aumento significativo en la mortalidad a medida que disminuyó el recuento plaquetario y aumentó su duración en el tiempo, sin embargo dicho parámetro se asociaba además a un pobre estado clínico del paciente, lo que podía contribuir a su pronóstico ominoso.

A pesar de que la trombocitopenia en el paciente crítico se identifica como un factor de mala evolución, no existe evidencia de que las transfusiones

prometan una mejoría respecto a morbi-mortalidad. Tomando en cuenta el papel que desempeñan las plaquetas dentro de la inmunidad, nos podemos preguntar ¿los pacientes que presentan trombocitopenia pueden ser considerados pacientes inmunocomprometidos debido a que se encuentra afectada la respuesta inmune frente a infecciones?

El uso de agentes antiplaquetarios en pacientes sépticos parecerían tener un efecto protector, entonces ¿existiría un beneficio en su uso en pacientes sépticos con trombocitopenia severa o estaríamos aumentando el riesgo de sangrado por la disfunción plaquetaria que inducirían?

La trombocitopenia en pacientes críticamente enfermos es mayormente de causa multifactorial, por lo tanto resulta crucial tratar las causas etiológicas de base para su manejo.

En estos pacientes la plaquetopenia se interpreta más como un marcador pronóstico asociado al estado del paciente o gravedad del cuadro base, que como un factor pronóstico independiente de mortalidad.

Proponemos además realizar un futuro trabajo, evaluando la utilidad de la fracción de plaquetas inmaduras en pacientes críticos con plaquetopenia, como factor pronóstico de morbi-mortalidad.

**Conflictos de interés:** Las autoras declara no poseer conflictos de interés.

### Bibliografía

1. Akinosoglou K, Alexopoulos D. Use of antiplatelet agents in sepsis: A glimpse into the future. *Thrombosis Research*. 2004;133:131-138.
2. Aranda F, Perés S, Larrañaga G. Inmunotrombosis: implicancias de las trampas extracelulares de neutrófilos en el desarrollo y progresión de la enfermedad tromboembólica venosa. *Hematología*. 2015;19(3):231-245.
3. Arepally G. Heparin induced thrombocytopenia. *Blood*. 2017 May 25; 129(21):2864-2872.
4. Aris M, Duboscq C, Martinuzzo M y col. Trombocitopenia inducida por heparina (HIT). Guías de diagnóstico y tratamiento. *Sociedad Argentina de Hematología*. 2019; 309-322.
5. Aster R, Curtis B, McFarland J y col. 2009 Drug-induced immune thrombocytopenia: pathogenesis, diagnosis and management. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2009; 7:911-918.
6. Bermejo E. Fisiología de la hemostasia normal. Plaqueta. *Hematología*. 2017;21. N° Extraordinario:10-18.
7. Bizzaro N. Pseudothrombocytopenia. *Platelets*, 3rd edition. 2013; Chapter 48. 989-997.
8. Cambiazzo S. Fracción de plaquetas inmaduras.

- Hematología. 2017;21(3):335-337.
9. Carestia A, Kaufman T y Schattner M. Rol de las plaquetas en la formación de trampas de ADN derivadas de neutrófilos. *Acta Bioquímica Clínica Latinoamericana*. 2016;50(2):247-54.
  10. Cuker A y Neunert C. How I treat refractory immune thrombocytopenia. *Blood Journal*. 2016;128(12):1547-54.
  11. DeLoughery T. Thrombocytopenia in Critical Care Patients. *Journal of Intensive Care Medicine*. 2002;17(6):267-282.
  12. DeLoughery T, Liebler J, Simonds V y col. Invasive line placement in critically ill patients: do hemostatic defects matter? *Transfusion*. 1996;36:827-831.
  13. Fondevila C, Goette N, Lavergne M y col. Trombocitopenia immune. *Guías de diagnóstico y tratamiento*. Sociedad Argentina de Hematología, 2019; 219-236.
  14. Gómez N, Macías R y Pedroso I. El factor de activación plaquetaria y su relación con el daño oxidativo. *Revista Cubana de Investigación Biomed*. 2001; 20(1):64-69.
  15. Greinacher A, Selleng S. How I evaluate and treat thrombocytopenia in the intensive care unit patient. *Blood Journal*. 2016;128(26):3032-3042.
  16. Holinstat M. Normal platelet function. *Cancer Metastasis*. 2017;36(2):195-198.
  17. Hui P, Cook D, Lim W y col. The frequency and clinical significance of thrombocytopenia complicating critical illness. *Chest Journal*. 2011;139(2):271-278.
  18. Koupenova M, Clancy L, Corkrey H y col. Circulating platelets as mediators of immunity, inflammation, and thrombosis. *Circulation Research*. 2018;122(2):337-351.
  19. Lambert M, Gernsheimer T. Clinical updates in adult immune thrombocytopenia. *Blood Journal*. 2017;129(21):2829-2835.
  20. Marco C, Sánchez M, Hortiguera V y col. Trombocitopenia grave al ingreso en una unidad de cuidados intensivos en pacientes con disfunción orgánica. *Med Intensiva*. 2012;36 (3):185-192.
  21. Muronoi T y col. Immature platelet fraction predicts coagulopathy-related platelet consumption and mortality in patients with sepsis. *Thrombosis Research*. 2014;144:169-175.
  22. Naime A, Ganaes J, Lopes M. Sepsis: the involvement of platelets and the current treatments. *Current Molecular Pharmacology*. 2018;11(4):261-269.
  23. Ostadi Z, Shadvar K, Sanaie S y col. Thrombocytopenia in the intensive care unit. *Pakistan Journal of Medical Sciences*. 2019;35(1):282-287.
  24. Quach M, Chen W, Li R. Mechanisms of platelet clearance and translation to improve platelet storage. *Blood Journal*. 2018;131(14):1512-1521.
  25. Ramadan A, Wuescher L, Randall W. Platelets: essential components of the immune system. *Current Trends in Immunology*. 2015;16:65-78.
  26. Riveros, D. El paciente trombocitopénico en la Unidad de Cuidados Intensivos. XIII Congreso del Grupo CAHT. 2018;22:30-36.
  27. Secchim L, Migliari L, Franklin B. Regulation of Innate Immune Responses by Platelets. *Frontiers in Immunology*. 2019;10(Art. 1320):1-9.
  28. Semple J, Freedman J. Platelets and innate immunity. *Cellular and Molecular Life Sciences*. 2010;67:499-511.
  29. Sharathkumar A, Shapiro A. Trastornos de la función plaquetaria. *Tratamiento de la Hemofilia*. 2008;19:1-22.
  30. Thachil J, Warkentin T. How do we approach thrombocytopenia in critically ill patients? *British Journal of Haematology*. 2017;177(1):27-38.
  31. Van Den Bemt P, Meyboom R. Drug-Induced immune thrombocytopenia. *Drug Safety*. 2004;27 (15):1243-1252.
  32. Wang H, Aguilera C, Knopf K y col. Thrombocytopenia in the Intensive Care Unit. *J Intensive Care Med*. 2013;28(5):268-280.
  33. Williamson D, Albert M, Heels D. Thrombocytopenia in critically ill patients receiving thromboprophylaxis. Frequency, risk factors, and outcomes. *CHEST Journal*. 2013;144 (4):1207-1215.
  34. Zarychanski R., Houston D. Assessing thrombocytopenia in the intensive care unit: The past, present, and future. *Hematology*. 2017;1:660-666.



**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.



HAGA DE  
**imbruvica**<sup>®</sup>  
SU PRIMER PASO

DESAFIANDO LOS LÍMITES  
DE LA TERAPIA ACTUAL

1. Referencia: Long-term efficacy and safety of first-line ibrutinib treatment for patients with CLL/SLL: 5 years of follow-up from the phase 3 RESONATE-2 study  
Jan A. Burger Leukemia (2020) 34:787-798

**7 de cada 10 pacientes con LLC tratados  
con IMBRUVICA<sup>®</sup> en primera línea están vivos  
y libres de enfermedad a 5 años de haber  
iniciado tratamiento<sup>1</sup>**



Acceda al prospecto de IMBRUVICA<sup>®</sup> para Argentina escaneando el código QR en su dispositivo móvil. Puede también acceder a la información para prescribir en la sección de productos de nuestra página web: [www.janssen.com](http://www.janssen.com)

Para consultas, solicitudes, pedidos de búsquedas bibliográficas, reporte de eventos adversos y/o reclamos de calidad por favor comunicarse a:

**INFO Janssen**  
**Información Científica**  
[www.janssen.com](http://www.janssen.com)

ARGENTINA

[infojanssen@janar.jnj.com](mailto:infojanssen@janar.jnj.com)  
**0800 122 0238**

**janssen**  **Oncology**  
PHARMACEUTICAL COMPANIES OF *Johnson & Johnson*

A photograph of a man with a beard and a young girl with curly hair. The man is wearing a blue and white striped shirt and is smiling as he kisses the girl on the cheek. The girl is wearing a floral dress with blue, red, and white patterns. They are outdoors, with a blurred green background.

**IMPULSADOS  
POR NUESTRA  
PROMESA**

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

ARG-NA-0026

[www.cslbehring.com.ar](http://www.cslbehring.com.ar)

**CSL Behring**  
Bioterapias para la vida™

# Macroglobulinemia de Waldenström. Estudios citogenéticos y moleculares.

## Waldenström macroglobulinemia. Cytogenetic and molecular studies

Stanganelli C<sup>1</sup>, Cabrera J<sup>1</sup>, Slavutsky I<sup>2</sup>

<sup>1</sup> División Patología Molecular, Instituto de Investigaciones Hematológicas,  
Academia Nacional de Medicina, Buenos Aires, Argentina.

<sup>2</sup> Laboratorio de Genética de Neoplasias Linfoides, Instituto de Medicina  
Experimental, CONICET-Academia Nacional de Medicina,  
Buenos Aires, Argentina

carmen.stanganelli13@gmail.com

Fecha recepción: 9/2/2021  
Fecha aprobación: 3/4/2021



ARTÍCULO  
DE REVISIÓN

HEMATOLOGÍA  
Volumen 25 n° 1: 21-32  
Enero - Abril 2021

**Palabras claves:** macroglobulinemia de Waldenström, **Keywords:** Waldenström's macroglobulinemia, MYD88, CXCR4, mutaciones

### Resumen

La macroglobulinemia de Waldenström (MW) es un linfoma linfoplasmocítico con compromiso de la médula ósea (MO) y presencia de una gammapatía monoclonal IgM. La alteración citogenética más frecuente es la delección de parte del brazo largo del cromosoma 6 observada en el 30-54% de los casos, asociada a factores de pronóstico adverso en esta patología. Los estudios de secuenciación masiva permitieron detectar la presencia de mutaciones de los genes MYD88 y CXCR4, de valor diagnóstico y pronóstico en esta entidad. La mutación activante del gen MYD88, que determina el cambio del aminoácido leucina por prolina en la posición 265 de la proteína (MYD88<sup>L265P</sup>), se observa en el 93-97% de los pacientes con MW y en el 40-60% de los casos de gammapatía monoclonal de significado incierto (MGUS) IgM, en tanto que las mutaciones de

CXCR4 se encuentran en el 30-40% de los pacientes con MW, siendo menos frecuentes en el MGUS-IgM (4-20%). CXCR4<sup>S338X</sup> es la variante más común (50% de las mutaciones); genera un codón stop que conduce a una proteína truncada en el aminoácido 338, y a la pérdida de 15 aminoácidos en el dominio C-regulador. Algunos pacientes presentan mutaciones múltiples en distintos subclones. Los casos con MYD88<sup>WT</sup>/CXCR4<sup>WHIM/WT</sup> tienen pronóstico adverso con corta supervivencia libre de progresión y global. Los pacientes con MYD88<sup>L265P</sup>/CXCR4<sup>WHIM/WT</sup> tienen buena respuesta al tratamiento, en tanto que aquellos con ambos genes mutados presentan un pronóstico intermedio. Sin duda, el análisis de estas mutaciones ha permitido profundizar la caracterización biológica de la MW haciendo factible en un futuro ampliar la posibilidad de disponer de nuevos blancos terapéuticos.

## Abstract

Waldenström macroglobulinemia (WM) is a lymphoplasmacytic lymphoma with bone marrow (BM) involvement and the presence of a monoclonal IgM gammopathy. The most frequent cytogenetic alteration is the deletion of part of the long arm of chromosome 6 observed in 30-54% of cases, associated with adverse prognostic factors in WM. The introduction of next generation sequencing allowed the detection of mutations in the *MYD88* and *CXCR4* genes, with diagnostic and prognostic value in this pathology. The activating mutation of the *MYD88* gene determines the change of the amino acid leucine to proline at position 265 of the protein (*MYD88<sup>L265P</sup>*) that was observed in 93-97% of patients with WM and in 40-60% of cases of monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) IgM. *CXCR4* mutations were found in 30-40% of patients with WM, being less frequent in MGUS-IgM (4-20%). The most common variant, *CXCR4<sup>S338X</sup>* (50% of mutations), generates a stop codon leading to a truncated protein at amino acid 338 and to the loss of 15 amino acids in the C-regulatory domain. Some patients have multiple mutations in different subclones. Cases with *MYD88<sup>WT</sup>/CXCR4<sup>WHIM/WT</sup>* have the worst prognosis with short overall and progression-free survival. Patients with *MYD88<sup>L265P</sup>/CXCR4<sup>WHIM/WT</sup>* have a good response to treatment, whereas those with both mutated genes have an intermediate prognosis. Undoubtedly, the analysis of these mutations has allowed the increase of the biological characterization of WM, making possible in the future to expand the probability of having new therapeutic targets.

## Introducción

La Organización Mundial de la Salud define a la macroglobulinemia de Waldenström (MW) como un linfoma linfoplasmocítico (LPL) con compromiso de la médula ósea (MO) y la presencia de una gammopatía monoclonal IgM de cualquier concentración<sup>(1,2)</sup>. La MW corresponde al 95% de los LPL (<5% son secretores de IgG, IgA o no secretores) y presenta un patrón de infiltración de la MO predominantemente intratrabecular con un incremento en el número de mastocitos. Es una enfermedad rara, que representa aproximadamente el 1-2% de las neoplasias hematológicas, con una incidencia aproximada de 0,57/100000 personas por año<sup>(3,4)</sup>, siendo

mayor en caucásicos (0,41/100000 por año) que en afrodescendientes (0,18/100000 por año)<sup>(5)</sup>. La edad media de presentación es 63-68 años con predominio del sexo masculino. Los pacientes menores de 70 años tienen una media de supervivencia (SV) mayor de 10 años, aquéllos entre 70 y 79 años de aproximadamente 7 años y los mayores de 80 años de alrededor de 4 años<sup>(6)</sup>. La mayoría de los casos se originarían a partir de una célula B de memoria caracterizada por un fenotipo CD27<sup>+</sup>, IgM<sup>+</sup>, IgD<sup>-</sup>, CD25<sup>+</sup> CD22<sup>low</sup>, arrestada después de sufrir hipermutación somática en el centro germinal y antes de alcanzar la diferenciación a célula plasmática<sup>(7-10)</sup>.

El principal factor de riesgo de desarrollo de una MW es la preexistencia de MGUS (*monoclonal gammopathy of undetermined significance*) IgM, seguido de la presencia de una historia familiar de MW u otra neoplasia linfocítica a células B y factores inmunológicos. En particular, el MGUS-IgM confiere un riesgo relativo 46 veces más alto que el de la población general de desarrollar MW<sup>(11)</sup>. Si bien en la mayoría de los casos es una enfermedad esporádica, diferentes trabajos refieren agregación familiar, con un riesgo hasta 20 veces superior en los familiares de primer grado de presentar MW u otro desorden linfoproliferativo respecto de la población general<sup>(12,13)</sup>, sugiriendo una susceptibilidad genética en el desarrollo de esta entidad. Asimismo, diferentes reportes detectan menor edad de comienzo de la enfermedad, mayor nivel de infiltración de la MO y menos supervivencia en los casos con historia familiar de MW o de algún proceso linfoproliferativo<sup>(14,15)</sup>.

Los síntomas clínicos más comunes son debilidad y fatiga, generalmente secundarios a anemia, y síntomas B (pérdida de peso, sudoración excesiva y fiebre baja), y afectan a una cuarta parte de los pacientes. En el 15-30% de los casos se observa hepatomegalia, esplenomegalia y linfadenopatía<sup>(4,16-18)</sup>. Asimismo, los niveles elevados de IgM circulante producen manifestaciones clínicas vinculadas a las propiedades fisicoquímicas de la proteína monoclonal IgM, como hiperviscosidad, neuropatía periférica, crioglobulinemia o enfermedad de aglutininas frías<sup>(4,19)</sup>. El depósito de agregados amorfos de IgM se asocia a disfunción orgánica, particularmente a nivel gastrointestinal y renal, así como a alteraciones en la piel. En cuanto al inmunofenotipo, las células de la MW expresan CD19, CD20, CD22<sup>low</sup>, CD25, CD27, CD79b, CD81, FMC7, IgMs, son CD5, CD10,

CD11c y CD103 negativas<sup>(1,10)</sup>, y presentan restricción de cadena liviana  $\kappa$  o  $\lambda$  con una relación 5:1<sup>(20)</sup>, siendo de importancia para distinguir una MW de otras neoplasias linfoides.

En referencia al gen IGHV (*immunoglobulin heavy chain variable region*), el mismo se encuentra fuertemente mutado en la mayoría de los casos de MW y MGUS-IgM, con un rango de desviación de la línea germinal de 2,1% a 16,2%. La comparación con el repertorio de genes presentes en células B normales, evidencia una sobre-representación de la familia VH3, baja frecuencia de VH1 y VH4, asociado a un uso sesgado de genes IGHV, con aumento de expresión de IGHV3-23, IGHV3-64, IGHV3-7 y IGHV3-74, y disminución de IGHV4-39. Estos datos, en concordancia con el inmunofenotipo, sustentan la hipótesis de que los eventos transformantes ocurren por presión selectiva en células de memoria post centro germinal<sup>(21-23)</sup>. En cuanto al análisis de la secuencia de aminoácidos en la región VH CDR3, a diferencia de lo encontrado en leucemia linfocítica crónica (LLC), la MW no evidencia la presencia de *subsets* o grupos de homología que permitan identificar receptores estereotipados<sup>(22, 24)</sup>.

### Alteraciones citogenéticas

Al presente, y en comparación con otros desórdenes linfoproliferativos, es poca la información existente respecto de las anomalías cromosómicas observadas en la MW debido, fundamentalmente, al bajo índice mitótico de las células tumorales *in vitro*. No obstante, si bien esta patología no presenta alteraciones específicas, la frecuencia de las anomalías encontradas difiere de lo observado en otras neoplasias linfoides. Asimismo, el análisis de CNA (*copy number aberrations*) muestra una media de 4 alteraciones por caso, similar a lo observado en LLC o linfomas de la zona marginal, pero mucho menor que lo detectado en el linfoma de células del manto o en el mieloma múltiple<sup>(25,26)</sup>.

En particular, la alteración más frecuente es la delección (del) de parte del brazo largo del cromosoma 6 (del6q) observada en el 30-54% de los casos, seguida por: trisomía 18 (15-23%), del13q (13-15%), del17p (8-23%), trisomía 4 (8-12%), del11q (7%) y trisomía 12 (<5%)<sup>(26-31)</sup>. Nguyen-Khac y col<sup>(31)</sup> observaron una asociación significativa entre las trisomías 4 y 18. Simultáneamente, son muy poco frecuentes las translocaciones que involucran el gen de la cadena

pesada de las inmunoglobulinas (IGH) (3%)<sup>(31,32)</sup>. En cuanto a su significado clínico, las delecciones 6q y 11q, así como la trisomía 4 se asocian a factores de pronóstico adverso en la patología, pero no presentan impacto sobre su evolución clínica<sup>(31,33,34)</sup>, en tanto que la del17p y la trisomía 12 se relacionan a una corta supervivencia libre de progresión (SLP)<sup>(31)</sup>.

En referencia a la del6q, se han descrito dos regiones de mínima delección: 6q21 y 6q23, que determinan la pérdida de genes con importantes funciones regulatorias que modulan la actividad de NF-kB (*TNFAIP3*, *HIVEP2*), apoptosis (*FOXO3*), proteínas de la familia BCL2 (*BCLAF1*), BTK (*IBTK*) y diferenciación plasmocítica (*PRDM1*, *ARID1B*)<sup>(26,35-37)</sup>. Un trabajo reciente<sup>(38)</sup> compara los perfiles de expresión de pacientes con y sin del6q, observando que los casos con la delección presentan aumento de la expresión de los genes de la vía de señalización del receptor de células B (BCR; *B-cell receptor*) (*CD79a*, *SYK*, *BLNK*, *PLCY2*, *CARD11*) y de IL-2 (*interleukin 2*). Los autores postulan que la activación del BCR estaría posiblemente asociada a la pérdida de *BLIMP-1* (*B-lymphocyte-induced maturation protein 1*) (6q21) cuya función en condiciones normales se encuentra relacionada con la inhibición de la proliferación y activación de los linfocitos B, incluyendo el camino de señalización del BCR, así como con la diferenciación de las células plasmáticas<sup>(39)</sup>. Por su parte, en MW, *IL-2* contribuye a la secreción de IgM y a la proliferación celular vía la activación del camino de señalización JAK/STAT (*Janus kinasa/Signal transducer and activator of transcription proteins*)<sup>(40)</sup>.

### Rearreglos moleculares

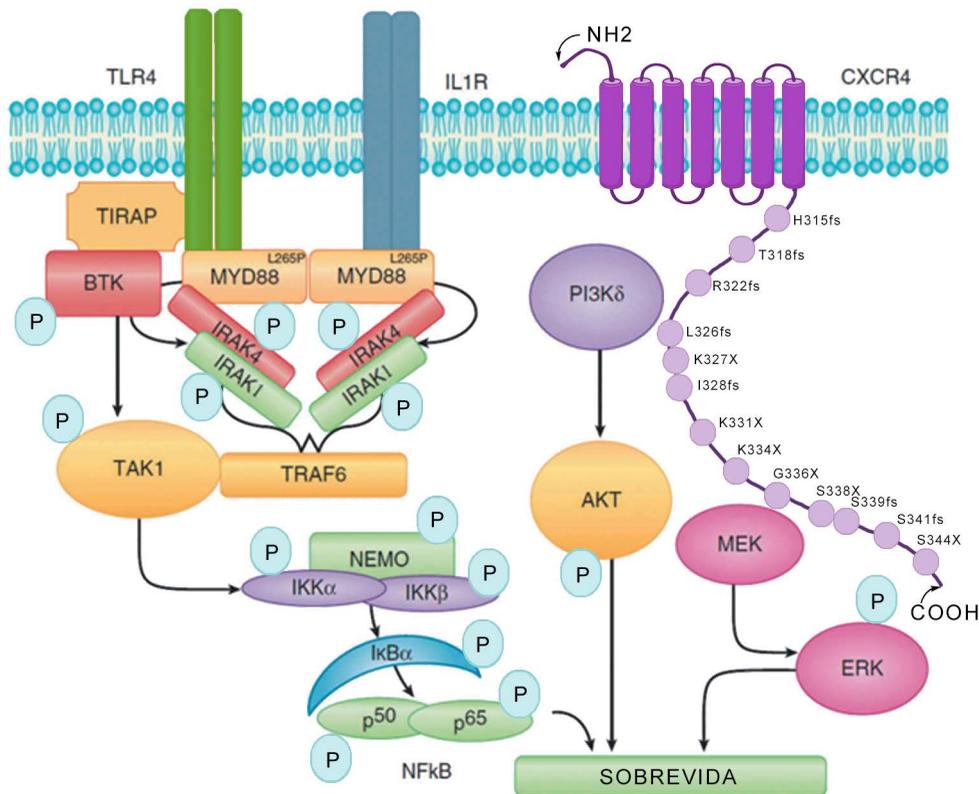
#### Mutaciones de MYD88 (*myeloid differentiation primary response 88*)

Estudios de secuenciación masiva de última generación (NGS; *next generation sequencing*) permitieron detectar una mutación activante en el gen *MYD88*, ubicado a nivel de 3p22.2, que determina el cambio del aminoácido leucina por prolina en la posición 265 de la proteína (L265P) (*MYD88<sup>L265P</sup>*)<sup>(41)</sup>. La misma se observa en aproximadamente el 93-97% de los pacientes con MW y en el 40-60% de los casos de MGUS-IgM, dependiendo de la metodología empleada para su detección<sup>(35,41)</sup>. El gen *MYD88* codifica una proteína adaptadora citosólica que desempeña un papel central en la respuesta inmune innata y adaptativa. Dicha proteína funciona como un trans-

ductor de señal esencial en las vías de señalización de los receptores de interleuquina-1 y de tipo Toll<sup>(41)</sup>. *MYD88*<sup>L265P</sup> induce la activación de las kinasas IRAK (*interleukin-1 receptor-associated kinase*) y BTK (*Bruton's tyrosine kinase*), llevando a la activación de NF- $\kappa$ B (*nuclear factor- $\kappa$ B*) y al desarrollo neoplásico<sup>(42,43)</sup> (Figura 1). El reclutamiento y activación de las moléculas IRAK y BTK puede ser bloqueado por inhibición de *MYD88*, llevando a la apoptosis de las células neoplásicas con *MYD88* mutado. La ausencia de mutación (*MYD88*<sup>WT</sup>) se asocia a mayor edad, menor infiltración de la MO y compromiso extramedular, un curso clínico más agresivo con menor SV, así como un riesgo de muerte diez veces más alto que los casos portadores de *MYD88*<sup>L265P</sup> (36,44,45). Asimismo, los pacientes con *MYD88*<sup>WT</sup> pueden presentar mutaciones somáticas recurrentes que impactan en la vía de señalización de NF- $\kappa$ B, en reguladores epigenómicos y en los genes DDR (*DNA damage responsive*) así como una alta incidencia de linfoma

difuso de grandes células B (LDGCB)<sup>(37,46)</sup>. Las mutaciones más comunes afectan la vía de señalización de NF- $\kappa$ B e incluyen los genes *TBL1XR1*, *NFKB1B*, *NFKB2*, *MALT1*, *BCL10* y *UDRLIF*, y el complejo de genes CBM (*CARD11-BCL10-MALT1*). Adicionalmente, se han identificado mutaciones diferentes de la L265P, que incluyen S219C, M232T y S243N, aunque sus frecuencias son mucho más bajas (1-2%)<sup>(45)</sup>.

En cuanto a la metodología, en los pacientes con sospecha de MW, el análisis por ASO-PCR (PCR-alelo específica) en MO representa el ensayo de elección para la detección de la mutación *MYD88*<sup>L265P</sup> (22,47,48). No obstante, la misma puede también detectarse por ASO-PCR en sangre periférica de pacientes sin tratamiento previo<sup>(49)</sup>. Como la sensibilidad disminuye en los pacientes tratados, en estos casos se recomienda usar sólo muestras de MO para identificar de manera confiable la mutación<sup>(13,36)</sup>. En pacientes con MGUS-IgM, Varettoni y col.<sup>(36)</sup> observaron re-



**Figura 1.** Vías metabólicas de *MYD88* y de *CXCR4* en macroglobulinemia de Waldenström. Se detallan las mutaciones somáticas encontradas con mayor frecuencia en el extremo c-terminal de *CXCR4*: fs: frameshift. Modificada de Castillo et al<sup>(43)</sup>.

sultados discordantes en la identificación de la mutación *MYD88*<sup>L265P</sup> entre las técnicas de NGS y PCR en tiempo real alelo específica (*Taqman Allele-Specific Genotyping Assay*), detectándose la mutación sólo con la última metodología, que tendría mayor sensibilidad diagnóstica cuando el clon de células B es pequeño<sup>(36)</sup>.

Simultáneamente, en MW no se observaron diferencias en el porcentaje de casos mutados efectuando el análisis en células mononucleares totales de MO respecto de células CD19+ seleccionadas<sup>(36,50)</sup>. Otra alternativa para la detección confiable de la mutación *MYD88*<sup>L265P</sup> y el monitoreo de enfermedad mínima residual es el método de ddPCR (*droplet digital PCR*), de sensibilidad superior a la ASO-PCR, especialmente útil para el estudio de muestras con bajo porcentaje de infiltración, tales como MO no seleccionadas o sangre periférica. La PCR digital podría utilizarse también para la detección de la mutación *MYD88*<sup>L265P</sup> en ADN tumoral circulante en plasma<sup>(51)</sup>.

Resulta interesante destacar que las alteraciones estructurales del brazo corto del cromosoma 3 pueden modificar la carga alélica de *MYD88*<sup>L265P</sup>, debido a la delección del alelo WT (WT: *wild type* o no mutado), amplificación del alelo mutado o disomía uniparental adquirida resultando en homocigocidad<sup>(35,41)</sup>. Esta mutación también se ha observado, aunque con frecuencias más bajas, en otras neoplasias hematológicas, como LDGCB, linfoma de tejido linfoide asociado a la mucosa (MALT) y LLC<sup>(41,47,52,53)</sup>, pero está ausente en el mieloma múltiple<sup>(41)</sup>.

Asimismo, se ha encontrado asociación entre la presencia de *MYD88*<sup>L265P</sup> y la del6q, sugiriendo roles compartidos de ambos eventos genómicos. En este aspecto, los casos con las dos alteraciones muestran con mayor frecuencia pérdida del gen *BCLAF1* (*BCL2 Associated Transcription Factor 1*), seguido por *TNFAIP3*, *HIVEP2*, *IBTK*, y *FOXO3*. Simultáneamente, el análisis de la región comprendida entre las bandas 6q14 y 6q27 muestra dos patrones diferentes de delección: el 40% de los casos presenta pérdidas clonales y contiguas abarcando todos los genes involucrados en la región, en tanto que el 60% restante tiene delecciones más focales y subclonales<sup>(37)</sup>.

Por otra parte, sabemos que el riesgo de progresión de MGUS-IgM a MW u otros desórdenes linfoproliferativos es de 1,5% por año<sup>(54)</sup> y que tanto la presencia de la mutación *MYD88*<sup>L265P</sup> como su nivel

de expresión están asociadas a la transformación maligna<sup>(53,55)</sup>. Considerando que la progresión de MGUS-IgM (condición premaligna) a MW (neoplasia) ocurre en un proceso de múltiples pasos, la alta prevalencia de *MYD88*<sup>L265P</sup> en MGUS-IgM confirma que esta mutación es un evento oncogénico temprano. Por su parte, la presencia de otras mutaciones y/o CNA determinaría una expresión génica anormal que promovería la progresión de la enfermedad<sup>(35)</sup>.

#### Mutaciones de *CXCR4* (C-X-C Motif Chemokine Receptor 4)

Además de la mutación del gen *MYD88*, estudios de NGS mostraron la presencia de mutaciones en el gen *CXCR4*, localizado en 2q22, en el 30-40% de los pacientes con MW, siendo menos frecuentes en MGUS-IgM (4-20%)<sup>(35,36,42,56,57)</sup>. Las mutaciones de *CXCR4* son esencialmente exclusivas de la MW, ya que no se han descrito hasta ahora en otras enfermedades, con la excepción de unos pocos linfomas de células B de zona marginal y casos de LDGCB subtipo ABC (*Activated B-cells*). La ubicación de las mutaciones somáticas en el dominio C terminal en pacientes con MW es similar a lo observado en la línea germinal de pacientes con síndrome de WHIM (*Warts, Hypogammaglobulinaemia, Infections and Myelokathexis*), una inmunodeficiencia congénita caracterizada por neutropenia crónica no cíclica<sup>(58)</sup>. *CXCR4* es un receptor de quimioquinas que promueve la supervivencia, migración y adhesión de las células tumorales al estroma de la MO a través de interacciones con el ligando CXCL12<sup>(59)</sup>. En condiciones normales, después de la unión a su ligando, *CXCR4* se activa, se une a proteínas G y se producen una serie de eventos que activan la tirosina quinasa de la familia Src, seguido de *PI3K* (*phosphatidylinositol-3-kinase*), la vía JAK/STAT independientemente de las proteínas G, seguido de *ERK* (*extracellular signal-regulated kinases*) por  $\beta$ -arrestinas, causando la migración, adhesión y transcripción de genes. Después de su unión a CXCL12, *CXCR4* se internaliza rápidamente, es ubiquitinado y degradado<sup>(60)</sup>. Se han descrito más de 40 tipos diferentes de mutaciones somáticas en *CXCR4* en pacientes con MW, incluyendo las variaciones con corrimiento del marco de lectura (*CXCR4*<sup>WHIM/FS</sup>) que comprometen una región de más de 40 aminoácidos del dominio C-terminal y mutaciones sin sentido (*CXCR4*<sup>WHIM/NS</sup>) que

truncan 15-20 aminoácidos de la región distal<sup>(35,44)</sup> (Figura 1). Al igual que en el síndrome de WHIM, dichas mutaciones dejan intactas las siete hélices de transmembrana involucradas en la señalización y unión del ligando, pero resultan en el truncamiento de la cola citosólica de la proteína que contiene las fosfoserinas regulatorias, alterando la internalización y produciendo una activación prolongada<sup>(61)</sup>. La variante más común es *CXCR4*<sup>S338X</sup>, que representa más del 50% de las mutaciones de este gen en pacientes con MW. Consiste en una transversión C>A o C>G en el nucleótido 1013 de *CXCR4*, que da como resultado la generación de un codón *stop* que conduce a una proteína truncada en el aminoácido 338, y la pérdida de 15 aminoácidos en el dominio C-regulador. Asimismo, entre las mutaciones *CXCR4*<sup>S338X</sup>, C>G es más frecuente que C>A<sup>(42)</sup>. Ambas variantes sin sentido (*CXCR4*<sup>S338X</sup> C>A y C>G) se asocian con formas más agresivas de la enfermedad al diagnóstico. Los pacientes con *MYD88*<sup>QL265P</sup>/*CXCR4*<sup>WHIM/NS</sup> tienen mayor compromiso de la MO y altos niveles séricos de IgM, más riesgo de hiperviscosidad, mayor requerimiento de tratamiento, y son más propensos a padecer enfermedad de von Willebrand adquirida. Los casos con *MYD88*<sup>QL265P</sup>/*CXCR4*<sup>WHIM/FS</sup> o *MYD88*<sup>L265P</sup>/*CXCR4*<sup>WHIM/WT</sup> presentan compromiso de la MO y niveles séricos de IgM intermedios, mientras que aquéllos con *MYD88*<sup>WT</sup>/*CXCR4*<sup>WHIM/WT</sup> (5-10% de los pacientes) tienen el peor pronóstico con baja infiltración de la MO y corta SLP y global. Los pacientes con *MYD88*<sup>QL265P</sup>/*CXCR4*<sup>WHIM/NS</sup> o *FS* tienen pocas adenopatías y menores niveles séricos de β2 microglobulina respecto de aquéllos con *MYD88*<sup>L265P</sup>/*CXCR4*<sup>WHIM/WT</sup> (44,62-65). Las mutaciones del gen *CXCR4* acortan la sobrevida libre de tratamiento (SLT) de los pacientes con MW asintomática, pero no tienen efecto en la SV global. Por su parte, la mutación *MYD88*<sup>L265P</sup> no influye en la SLT<sup>(44,65)</sup>. Las técnicas de secuenciación de Sanger o NGS son la mejor opción para el análisis del gen *CXCR4* debido a la variedad de mutaciones reportadas en el mismo; sin embargo, en pacientes con baja carga tumoral en MO pueden obtenerse falsos-negativos. Dado que la mutación *CXCR4*<sup>S338X</sup> es la más frecuente, su búsqueda con la técnica de ASO-PCR mejora la sensibilidad diagnóstica para esta mutación en particular<sup>(36)</sup>, pero debe combinarse con la secuenciación de Sanger que permite detectar las otras mutaciones posibles de encontrar en un mismo paciente<sup>(66)</sup>. Has-

ta el presente, el método de detección de mutaciones de *CXCR4* no ha sido estandarizado, sin embargo, en todos los casos la condición ideal incluye pacientes no tratados, uso de células mononucleares de MO y selección de células CD19+<sup>(42)</sup>. Asimismo, la mutación *CXCR4*<sup>S338X</sup> se ha detectado con alta eficiencia por ASO-PCR en tiempo real en DNA tumoral circulante<sup>(67)</sup>. Hunter y col<sup>(68)</sup> han demostrado que *CXCR4*<sup>WHIM</sup> disminuye la expresión de genes que se transcriben en respuesta a la mutación de *MYD88*. El estudio de las mutaciones del gen *CXCR4* por clonado y secuenciación en pacientes con MW reveló que la mutación es subclonal, en tanto que el análisis de la frecuencia alélica mostró que en la mayoría de los casos estarían presentes en el clon dominante. Asimismo, se observó la existencia de pacientes con múltiples mutaciones en subclones distintos y se detectó también la presencia de doble heterocigotas. Se observaron además clones homocigotas para una mutación determinada. La presencia de mutaciones subclonales en MW y su baja frecuencia en el MGUS-IgM revelan que las mismas ocurrirían después de la mutación *MYD88*<sup>L265P</sup>, durante la oncogénesis de la patología, aunque por su presencia en MGUS seguiría siendo un evento temprano<sup>(36,55)</sup>. Simultáneamente, la detección de múltiples mutaciones de *CXCR4* en un mismo paciente sería indicativa de inestabilidad genómica<sup>(36,42,66)</sup>. Es importante destacar que, aunque usualmente los pacientes que tienen mutaciones del gen *CXCR4* también portan la mutación *MYD88*<sup>L265P</sup>, pueden observarse pocos casos con *MYD88*<sup>WT</sup> y *CXCR4* mutado (5%)<sup>(69)</sup>.

#### Otras mutaciones

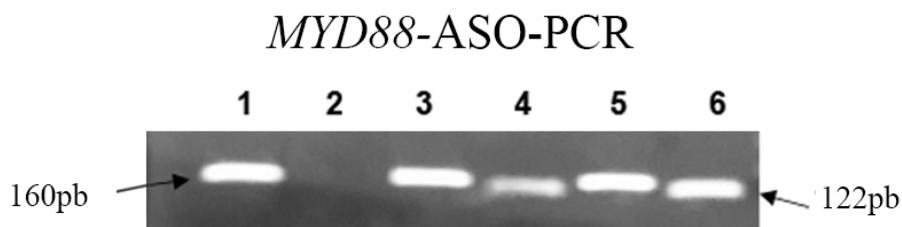
Además de las ya descritas, se han detectado otras mutaciones en la MW, entre ellas las mutaciones somáticas en *ARID1A* (*AT-rich interactive domain 1A*) están presentes en el 17% de los casos e incluyen mutaciones puntuales que producen una proteína truncada o cambios con corrimiento del marco de lectura. Este gen puede modular *TP53* y actuaría como un gen supresor epigenético<sup>(70)</sup>. Asimismo, se observaron mutaciones de *CD79A* y *CD79B* en el 8% a 12% de los pacientes con MW, preferentemente en casos con *MYD88*<sup>MUT</sup>, aunque mutaciones en *CD79B* se encontraron también en pacientes con *MYD88*<sup>WT</sup>. *CD79A* y *CD79B* son componentes de la vía del BCR, ambos forman un heterodímero que se asocia con IGHV, proceso necesario para la expre-

sión de superficie del BCR<sup>(71)</sup>. Además, la pérdida del número de copias de *LYN* (*LYN proto-oncogene*) está presente en el 60% de los casos y puede favorecer la respuesta del BCR. Si bien las células B clonales de la MW exhiben figuras funcionales de activación crónica del BCR<sup>(72)</sup>, la contribución de las mutaciones de *CD79A* y *CD79B* y las deleciones de *LYN* a la presentación clínica y respuesta al tratamiento debe ser evaluada en detalle.

### Nuestra experiencia

En cuanto a nuestra experiencia, al presente efectuamos el análisis de mutaciones de los genes *MYD88* y *CXCR4* en una cohorte de 31 pacientes con MW: 22 al momento del diagnóstico, 4 en recaída y 5

durante el control post-tratamiento (13 varones; edad media 67,5 años, rango: 52-85 años) y 12 con MGUS-IgM (5 varones; edad media 76,9 años, rango: 68-88 años). En el 60% de los casos se efectuó la evaluación en muestras de MO, en tanto que en los restantes se empleó sangre periférica. Para el análisis de la mutación *MYD88*<sup>L265P</sup> se usó la técnica de ASO-PCR acorde a lo previamente descrito<sup>(47)</sup>. Se realizaron dos reacciones de PCR que comparten el mismo *primer* sentido *MYD88s*, en una se amplificó la banda control de 160 pb que contiene el sitio L265P de la mutación empleando el *primer* antisentido *MYD88as* y en la otra se amplificó el alelo mutado de 122pb con el *primer* antisentido *MYD88as-mut* (Figura 2).



**Figura 2.** ASO-PCR de *MYD88*. Gel de agarosa al 2% mostrando una banda control de 160 pb (calles 1, 3 y 5) y una banda de 122 pb que amplifica al alelo mutado (calles 4 y 6). Calle 2: control negativo; calles 3 y 4: paciente con la mutación *MYD88*<sup>L265P</sup>; calles 5 y 6: control positivo para la mutación *MYD88*<sup>L265P</sup>.

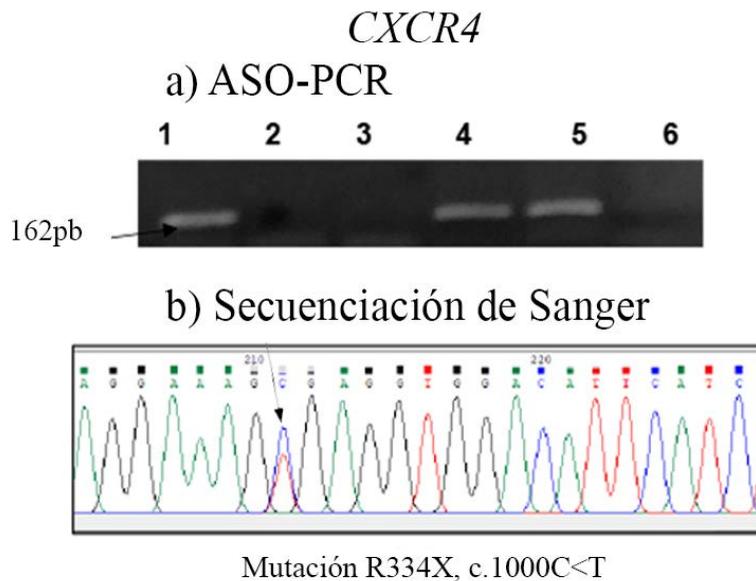
La búsqueda de la mutación *CXCR4*<sup>S338X</sup> se efectuó en 22 pacientes con MW y 11 con MGUS-IgM mediante ASO-PCR según lo previamente reportado<sup>(42)</sup>. Se utilizaron tres reacciones de PCR que comparten el mismo *primer* sentido *CXCR4s*. En la primera se amplificó el alelo normal con el *primer* antisentido *CXCR4as*, en la segunda se amplificó la mutación *CXCR4*<sup>S338X</sup> C>G con el *primer* antisentido *CXCR4as* C>G, y en la tercera se amplificó el alelo *CXCR4*<sup>S338X</sup> C>A con el *primer* antisentido *CXCR4as* C>A. En los tres casos se amplificaron fragmentos de 162 pb (Figura 3a). Para la detección de otras mutaciones del gen se utilizó la secuenciación bidireccional de Sanger<sup>(35)</sup>. Los pacientes con MGUS evaluados resultaron negativos, 1 paciente con MW presentó la mutación *CXCR4*<sup>S338X</sup> C>G, y en un caso se detectó la mutación R334X, c.1000C<T (Figura 3b). En la Tabla 1 se detallan los resultados obtenidos en los pacientes con MW en distintos estadios de la enfermedad y MGUS-IgM. El análisis

de los datos mostró la siguiente distribución: *MYD88*<sup>MUT</sup>/*CXCR4*<sup>WT</sup> (85,7% de los casos), *MYD88*<sup>MUT</sup>/*CXCR4*<sup>MUT</sup> (9,5%) y *MYD88*<sup>WT</sup>/*CXCR4*<sup>WT</sup> (4,8%). No se encontraron mutaciones de *CXCR4* en los pacientes con MGUS-IgM. Nuestra cohorte mostró positividad para *MYD88* dentro de los valores reportados, en cambio encontramos una baja frecuencia de mutaciones en *CXCR4*. A nuestro entender, éste es el primer análisis de ambas mutaciones en pacientes con WM e MGUS-IgM de nuestro país.

Al presente existen distintos esquemas de tratamiento, siendo de destacar la utilización de nuevos agentes tales como inhibidores de *BTK*, *PI3K*, *BCL2* y del proteasoma<sup>(56,63,73)</sup>. Diferentes estudios muestran que el ibrutinib (inhibidor de *BTK*) resulta eficaz en el tratamiento de MW sintomática en pacientes *MYD88*<sup>L265P</sup>/*CXCR4*<sup>WHIM/WT</sup>. No obstante, se observa resistencia en los casos con mutaciones de *CXCR4*, particularmente en aquéllos con *CXCR4*<sup>WHIM/NS</sup> (46,74-

<sup>77)</sup>, mientras que los pacientes con *CXCR4*<sup>WHIM/FS</sup> no presentan diferencias respecto de los casos con *CXCR4*<sup>WHIM/WT</sup> (77). Estos datos muestran la importancia del análisis de la presencia de mutaciones en MW, tendiente a refinar el diagnóstico y pronóstico

de esta patología, y profundizar la caracterización biológica de la enfermedad. La búsqueda de nuevas mutaciones permitirá ampliar en un futuro la posibilidad de disponer de nuevos blancos terapéuticos.



**Figura 3. Análisis mutacional de *CXCR4*.** a) ASO-PCR para la mutación *CXCR4*<sup>S338X</sup>. Gel de agarosa al 2%. Calles 1, 2 y 3: paciente negativo para las mutaciones C>G y C>A, se observa sólo la banda WT (*wild type*) (calle 1); calles 4, 5 y 6: paciente portador de la mutación C>G (calle 4: alelo WT, calle 5: alelo C>G positivo; calle 6: alelo C>A negativo). b) Secuenciación de Sanger mostrando la mutación R334X, c.1000C<T del gen *CXCR4*.

**Tabla 1.** Distribución de mutaciones de *MYD88*<sup>L265P</sup> y *CXCR4*.

Pacientes	<i>MYD88</i> <sup>L265P</sup> (%)	<i>CXCR4</i> (%)
MW		2/22 (9)
- Al diagnóstico	81,8	1/17 (5,9)
- En recaída	100	1/4 (25)
- Control postratamiento	0	0/1 (0)
MGUS-IgM	41,6	0/11 (0)

### Agradecimientos

El presente trabajo se efectuó con subsidios del Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET) y de la Fundación “Alberto J. Roemmers”.

**Conflictos de interés:** Las autoras declara no poseer conflictos de interés.

**Bibliografía**

1. Owen RG, Treon SP, Al-Katib A y col. Clinicopathological definition of Waldenström's macroglobulinemia: consensus panel recommendations from the Second International Workshop on Waldenström's Macroglobulinemia. *Semin Oncol.* 2003; 30: 110-5.
2. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL y col. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Lyon, France: IARC Press; 2008.
3. Kyle RA, Larson DR, McPhail ED y col. Fifty-year incidence of Waldenström Macroglobulinemia in Olmsted County, Minnesota, from 1961 through 2010: a population-based study with complete case capture and Hematopathologic review. *Mayo Clin Proc.* 2018; 93: 739-46.
4. Gertz, MA. Waldenström macroglobulinemia: 2019 update on diagnosis, risk stratification, and management. *Am J Hematol.* 2019; 94: 266-76.
5. Wang H, Chen Y, Li F y col. Temporal and geographic variations of Waldenström macroglobulinemia incidence: a large population-based study. *Cancer.* 2012; 118: 3793-800.
6. Castillo JJ, Olszewski AJ, Kanan S, Meid K, Hunter ZR, Treon SP. Overall survival and competing risks of death in patients with Waldenström macroglobulinaemia: an analysis of the surveillance, epidemiology and end results database. *Br J Haematol.* 2015; 169:81-9.
7. Sahota SS, Forconi F, Ottensmeier CH y col. Typical Waldenström macroglobulinemia is derived from a B-cell arrested after cessation of somatic mutation but prior to isotype switch events. *Blood.* 2002; 100:1505-7.
8. Kriangkum J, Taylor BJ, Strachan E y col. Impaired class switch recombination (CSR) in Waldenström macroglobulinemia (WM) despite apparently normal CSR machinery. *Blood.* 2006; 107: 2920-7.
9. Paiva B, Corchete LA, Vidriales MB y col. The cellular origin and malignant transformation of Waldenström macroglobulinemia. *Blood.* 2015; 125: 2370- 80.
10. García-Sanz R, Jiménez C, Puig N y col. Origin of Waldenström's Macroglobulinaemia. *Best Pract Res Clin Haematol.* 2016; 29: 136-47.
11. Ghobrial IM. Are you sure this is Waldenström macroglobulinemia? *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2012; 2012: 586-94.
12. Kristinsson SY, Bjorkholm M, Goldin LR y col. Risk of lymphoproliferative disorders among first-degree relatives of lymphoplasmacytic lymphoma/Waldenström macroglobulinemia patients: a population-based study in Sweden. *Blood.* 2008; 112: 3052-6.
13. Kapoor P, Paludo J, Ansell S. Waldenström Macroglobulinemia: Familial predisposition and the role of genomics in prognosis and treatment selection. *Curr. Treat. Options Oncol.* 2016; 17: 16.
14. Treon SP, Hunter ZR, Aggarwal A y col. Characterization of familial Waldenström's macroglobulinemia. *Ann Oncol.* 2006; 17: 488-94.
15. Steingrímsson V, Lund SH, Turesson I y col. Population-based study on the impact of the familial form of Waldenström macroglobulinemia on overall survival. *Blood.* 2015; 125: 2174-5.
16. Dimopoulos MA, Anagnostopoulos A. Waldenström's macroglobulinemia. *Best Pract Res Clin Haematol.* 2005; 18: 747-65.
17. Treon SP. How I treat Waldenström macroglobulinemia. *Blood.* 2009; 114: 2375-85.
18. Kapoor P, Paludo J, Vallumsetla N, Greipp PR. Waldenström macroglobulinemia: what a hematologist needs to know. *Blood Rev.* 2015; 29: 301-19.
19. Castillo JJ, Treon S. Initial evaluation of the patient with Waldenström Macroglobulinemia. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2018; 32: 811-20.
20. San Miguel JF, Vidriales MB, Ocio E y col. Immunophenotypic analysis of Waldenström's macroglobulinemia. *Semin Oncol.* 2003; 30: 187-95.
21. Martín-Jiménez P, García-Sanz R, Balanzategui A y col. Molecular characterization of heavy chain immunoglobulin gene rearrangements in Waldenström's macroglobulinemia and IgM monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Haematologica.* 2007; 92: 635-42.
22. Varettoni M, Zibellini S, Capello D y col. Clues to pathogenesis of Waldenström macroglobulinemia and immunoglobulin M monoclonal gammopathy of undetermined significance provided by analysis of immunoglobulin heavy chain gene rearrangement and clustering of B-cell receptors. *Leuk Lymphoma.* 2013; 54: 2485-9.
23. Gachard N, Parrens M, Soubeyran I y col. IGHV gene features and MYD88 L265P mutation separate the three marginal zone lymphoma entities and Waldenström macroglobulinemia/lymphoplasmacytic lymphomas. *Leukemia.* 2013; 27: 183-9.
24. Agathangelidis A, Darzentas N, Hadzidimitriou A y col. Stereotyped B-cell receptors in one-third of chronic lymphocytic leukemia: a molecular classification.

- cation with implications for targeted therapies. *Blood*. 2012; 119: 4467- 75.
25. Braggio E, Keats JJ, Leleu X y col. Identification of copy number abnormalities and inactivating mutations in two negative regulators of nuclear factor-kappaB signaling pathways in Waldenström's macroglobulinemia. *Cancer Res*. 2009; 69: 3579-88.
  26. Braggio E, Fonseca R. Genomic abnormalities of Waldenström Macroglobulinemia and related low-grade B-cell lymphomas. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2013; 13: 198-201.
  27. Schop RF, Jalal SM, Van Wier SA y col. Deletions of 17p13.1 and 13q14 are uncommon in Waldenström macroglobulinemia clonal cells and mostly seen at the time of disease progression. *Cancer Genet Cytogenet*. 2002; 132: 55-60.
  28. Rivera A, Li M, Beltran G, Krause J. Trisomy 4 as the sole cytogenetic abnormality in a Waldenström macroglobulinemia. *Cancer Genet Cytogenet*. 2002; 133: 172-3.
  29. Terre C, Nguyen-Khac F, Barin C y col. Trisomy 4, a new chromosomal abnormality in Waldenström's macroglobulinemia: a study of 39 cases. *Leukemia*. 2006; 20: 1634-6.
  30. Braggio E, Dogan A, Keats JJ y col. Genomic analysis of marginal zone and lymphoplasmacytic lymphomas identified common and disease-specific abnormalities. *Mod Pathol*. 2012; 25: 651-60.
  31. Nguyen-Khac F, Lambert J, Chapiro E y col. Chromosomal aberrations and their prognostic value in a series of 174 untreated patients with Waldenström's macroglobulinemia. *Haematologica*. 2013; 98: 649-54.
  32. Schop R, Kuehl W, Van Wier S y col. Waldenström macroglobulinemia neoplastic cells lack immunoglobulin heavy chain locus translocations but have frequent 6q deletions. *Blood*. 2002; 100: 2996-3001.
  33. Ocio EM, Schop RF, Gonzalez B, y col. 6q deletion in Waldenström macroglobulinemia is associated with features of adverse prognosis. *Br J Haematol*. 2007; 136: 80- 6.
  34. Chang H, Qi C, Trieu Y y col. Prognostic relevance of 6q deletion in Waldenström's macroglobulinemia: a multicenter study. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2009; 9: 36-8.
  35. Hunter ZR, Xu L, Yang G y col. The genomic landscape of Waldenström's Macroglobulinemia is characterized by highly recurring MYD88 and WHIM- like CXCR4 mutations, and small somatic deletions associated with B-cell lymphomagenesis. *Blood*. 2014; 123: 1637-46.
  36. Varettoni M, Zibellini S, Defrancesco I y col. Pattern of somatic mutations in patients with Waldenström macroglobulinemia or IgM monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Haematologica*. 2017; 102: 2077- 85.
  37. Guerrero ML, Tsakmaklis N, Xu Ly col. MYD88 mutated and wild-type Waldenström's Macroglobulinemia: Characterization of chromosome 6q gene losses and their mutual exclusivity with mutations in CXCR4. *Haematologica*. 2018; 103: e408-e11.
  38. Sekiguchi N, Nomoto J, Nagata A y col. Gene expression profile signature of aggressive Waldenström Macroglobulinemia with chromosome 6q deletion. *Biomed Res Int*. 2018; 2018: 6728128.
  39. Shaffer AL, Lin KI, Kuo TC y col. Blimp-1 orchestrates plasma cell differentiation by extinguishing the mature B cell gene expression program. *Immunity*. 2002; 17: 51-62.
  40. Hodge LS, Ziesmer SC, Yang ZZ y col. IL-21 in the bone marrow microenvironment contributes to IgM secretion and proliferation of malignant cells in Waldenström macroglobulinemia. *Blood*. 2012; 120: 3774-82.
  41. Treon SP, Xu L, Yang G, Zhou Y y col. MYD88 L265P somatic mutation in Waldenström's macroglobulinemia. *N Engl J Med*. 2012; 367: 826-33.
  42. Xu L, Hunter ZR, Tsakmaklis N y col. Clonal architecture of CXCR4 WHIM- like mutations in Waldenström macroglobulinaemia. *Br J Haematol*. 2016; 172: 735-44.
  43. Castillo JJ, Hunter ZR, Yang G, Treon SP. Novel Approaches to targeting MYD88 in Waldenström Macroglobulinemia. *Expert Rev Hematol*. 2017; 10: 739-44.
  44. Treon S, Cao Y, Xu L y col. Somatic mutations in MYD88 and CXCR4 are determinants of clinical presentation and overall survival in Waldenström macroglobulinemia. *Blood*. 2014; 123: 2791-6.
  45. Poulain S, Roumier C, Decambron A y col: MYD88 L265P mutation in Waldenström macroglobulinemia. *Blood*. 2013; 121: 4504-11.
  46. Treon SP, Gustine J, Xu L y col: MYD88 wild-type Waldenström macroglobulinaemia: Differential diagnosis, risk of histological transformation, and overall survival. *Br J Haematol*. 2018; 180: 374-80.
  47. Xu L, Hunter Z, Guang Y y col. MYD88 L265P in Waldenström macroglobulinemia, immunoglobulin M monoclonal gammopathy, and other B-cell

- lymphoproliferative disorders using conventional and quantitative allele-specific polymerase chain reaction. *Blood*. 2013; 121: 2051-8.
48. Capaldi I, May A, Schmitt-Graeff A y col. Detection of MYD88 L265P mutations in formalin-fixed and decalcified BM biopsies from patients with lymphoplasmacytic lymphoma. *Exp Mol Pathol*. 2014; 97: 57-65.
  49. Xu L, Hunter ZR, Yang G y col. Detection of MYD88 L265P in peripheral blood of patients with Waldenström's macroglobulinemia and IgM monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Leukemia*. 2014; 28: 1698-704.
  50. Gustine J, Meid K, Xu L, Hunter ZR, Castillo JJ, Treon SP. To select or not to select? The role of B- cell selection in determining the MYD88 mutation status in Waldenström macroglobulinaemia. *Br J Haematol*. 2017; 176: 822-4.
  51. Drandi D, Genuardi E, Dogliotti I y col. Highly sensitive MYD88L265P mutation detection by droplet digital polymerase chain reaction in Waldenström macroglobulinemia. *Haematologica*. 2018; 103: 1029-37.
  52. Greco A, Tedeschi A, Varettoni M y col. Factors predicting transformation of asymptomatic IgM monoclonal gammopathy. *Clin. Lymphoma Myeloma Leuk*. 2011; 11, 77-9.
  53. Varettoni M, Arcaini L, Zibellini S y col. Prevalence and clinical significance of the MYD88 (L265P) somatic mutation in Waldenström's macroglobulinemia and related lymphoid neoplasms. *Blood*. 2013; 121, 2522-8.
  54. Kyle RA, Benson JT, Larson DR y col. Progression in smoldering Waldenström macroglobulinemia: long-term results. *Blood*. 2012; 119: 4462- 6.
  55. Yang G, Zhou Y, Liu X y col. A mutation in MYD88 (L265P) supports the survival of lymphoplasmacytic cells by activation of Bruton tyrosine kinase in Waldenström macroglobulinemia. *Blood*. 2013; 122: 1222-32.
  56. Roccaro AM, Sacco A, Jimenez C y col. C1013G/CXCR4 acts as a driver mutation of tumor progression and modulator of drug resistance in lymphoplasmacytic lymphoma. *Blood*. 2014; 123: 4120-31.
  57. Hunter ZR, Yang G, Xu L y col. Genomics, signaling, and treatment of Waldenström macroglobulinemia. *J Clin Oncol*. 2017; 35: 994-1001.
  58. Dotta L, Tassone L, Badolato R. Clinical and genetic features of warts, hypogammaglobulinemia, infections and myelokathexis (WHIM) syndrome. *Current Mol Med*. 2011; 11, 317-25.
  59. Ngo HT, Leleu X, Lee J y col. SDF-1/CXCR4 and VLA-4 interaction regulates homing in Waldenström macroglobulinemia. *Blood*. 2008; 112: 150-8.
  60. Busillo J, Benovica J. Regulation of CXCR4 Signaling. *Biochim Biophys Acta*. 2007; 1768: 952-63.
  61. Lagane B, Chow KYC, Balabanian K y col. CXCR4 dimerization and beta-arrestin-mediated signaling account for the enhanced chemotaxis to CXCL12 in WHIM syndrome. *Blood*. 2008; 112: 34-44.
  62. Schmidt J, Federmann B, Schindler N y col. MYD88 L265P and CXCR4 mutations in lymphoplasmacytic lymphoma identify cases with high disease activity. *Br J Haematol*. 2015; 69: 795-803.
  63. Castillo JJ, Treon SP. Toward personalized treatment in Waldenström macroglobulinemia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2017; 2017: 365-70.
  64. Jimenez C, Prieto-Conde MI, Garcia-Alvarez M y col. Unraveling the heterogeneity of IgM monoclonal gammopathies: a gene mutational and gene expression study. *Ann Hematol*. 2018; 97: 475-84.
  65. Treon SP, Gustine J, Meid K y col. Ibrutinib monotherapy in symptomatic, treatment-naïve patients with Waldenström macroglobulinemia. *J Clin Oncol*. 2018; 36: 2755-61.
  66. Xu L, Zachary R, Hunter N y col. Clonal architecture of CXCR4 WHIM-like mutations in Waldenström Macroglobulinemia. *British J of Hematol*. 2016; 172: 735-44.
  67. Wu YY, Jla M, Cai H y col. Detection of MYD88<sup>L265P</sup> and CXCR4S338X mutations by cell-free DNA in Waldenström Macroglobulinemia. *Annals of Hematology*. 2020; 99: 1763-9.
  68. Hunter ZR, Xu L, Yang G y col. Transcriptome sequencing reveals a profile that corresponds to genomic variants in Waldenström macroglobulinemia. *Blood*. 2016; 128: 827-38.
  69. Castillo JJ, Moreno D, Arbelaez M, Hunter Z, Treon S. CXCR4 mutations affect presentation and outcomes in patients with Waldenström macroglobulinemia: A systematic review. *Expert Rev Hematol*. 2019; 12: 1-9.
  70. Hunter Z, Yang G, Xu L, Liu X, Castillo J, Treon S. Genomics, Signaling, and Treatment of Waldenström

- Macroglobulinemia. *J Clin Oncol*. 2017; 35: 994-1001.
71. Seda V, Mraz M. B-cell receptor signalling and its crosstalk with other pathways in normal and malignant cells. *Eur J Haematol*. 2015; 94:193-205.
  72. Argyropoulos KV, Vogel R, Ziegler C y col. Clonal B cells in Waldenström's macroglobulinemia exhibit functional features of chronic active B-cell receptor signaling. *Leukemia*. 2016; 30: 1116-25.
  73. Cao Y, Hunter ZR, Liu X y col. The WHIM-like CXCR4 (S338X) somatic mutation activates AKT and ERK, and promotes resistance to ibrutinib and other agents used in the treatment of Waldenström's Macroglobulinemia. *Leukemia*. 2015; 29: 169-76.
  74. Treon SP, Tripsas, CK, Meid K y col. Ibrutinib in previously treated Waldenström's macroglobulinemia. *N Eng J Med*. 2015; 372: 1430-40.
  75. Treon SP, Xu L, Hunter Z. MYD88 Mutations and response to ibrutinib in Waldenström's macroglobulinemia. *N Eng J Med*. 2015; 373: 584-6.
  76. Dimopoulos MA, Trotman J, Tedeschi A y col. Ibrutinib for patients with rituximab-refractory Waldenström's macroglobulinaemia (iNNOVATE): an open-label substudy of an international, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2017; 18:241-50.
  77. Castillo JJ, Xu L, Gustine J y col. CXCR4 mutation subtypes impact response and survival outcomes in patients with Waldenström macroglobulinaemia treated with ibrutinib. *Br J Haematol*. 2019; 187:356-3.



**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.

# Evaluaciones económicas de tecnologías sanitarias y prescripción institucional asistida en el acceso a la innovación.

## Economic evaluations of health technology and assisted institutional prescription in access to innovation

Muñoz Catón, G<sup>1</sup>; Albarracin, F<sup>2</sup>

<sup>1</sup> *Obra Social de Empleados Públicos. Mendoza.*

<sup>2</sup> *Hospital Universitario, Un Cuyo. Mendoza.*

fhalbarracin@gmail.com

Fecha recepción: 2/12/2020

Fecha aprobación: 15/03/2021



ARTÍCULO  
DE REVISIÓN

HEMATOLOGÍA  
Volumen 25 n° 1: 33-43  
Enero - Abril 2021

**Palabras claves:** evaluación tecnologías sanitarias, prescripción asistida, acceso a la innovación

**Keywords:** health technology assessment, assisted prescription, innovation access.

### Resumen

Entre la medicina basada en la evidencia, orientada a la práctica clínica individual, y la evaluación de tecnologías sanitarias (ETS), sustento para la toma de decisiones sanitarias, existe todo un camino a recorrer. La ETS es un puente entre el mundo de la investigación y el mundo de la toma de decisiones, en particular la toma de decisiones en políticas de salud.

La evaluación económica (EE) es una parte prominente de la ETS por involucrar decisiones de asignación de recursos. La cuarta barrera, así identificada la EE de ETS, consiste en la comparación de alternativas, ponderando los beneficios (ganancias en salud, calidad de vida, años de vida, etc.) que aportan cada una de ellas, frente a los costos que las mismas implican (recursos necesarios para implementarlos y llevarlos a cabo), con el objeto de optar por la op-

ción más rentable para el conjunto de la sociedad. Existen modelos de prescripción institucional donde la política del uso de medicamentos innovadores está basada en el uso racional y en criterios de evidencia y eficiencia, desarrollándose principalmente a través de Guías de Prácticas Clínicas y con una evaluación continua de resultados en salud. El objetivo de dichos modelos plantea la evolución hacia un sistema que pueda estudiar el comportamiento de todos aquellos medicamentos con incertidumbre clínica, financiera y social para que la institución sea lo más proactiva posible a la hora de toma de decisiones de acceso a la innovación.

### Abstract

Among evidence based medicine oriented to individual clinical practice, and health technology evaluation (HTE), support for decision making in

health; there is a long way to go. HTE is a bridge between the research field and the world of decision making, in particular health policies.

Called the 4th barrier, economic evaluation (EE) is a part of HTE that involved resource allocation. It's referred to the comparison of alternatives taking account the benefits (health gains, quality of live, years of live, etc.) that each one of them contribute and their costs (necessary resources) to choose the most rentable option for the entire society.

There are assisted prescription models based on a rational use of innovate drugs using evidence and efficiency criteria, developed through Clinical Practice Guidelines and with a continuous evaluation of results. The objective is to evolve in the understanding of those drugs with clinical, financial and social uncertainty to improve the innovation access decisions.

### Hacia la búsqueda de una innovación sustentable en el sistema de salud

Es sabido que actualmente el alto costo de las nuevas drogas y tecnologías sanitarias atentan contra el funcionamiento de todos los entes financiadores, tanto a nivel local como internacional. La falta de un ente regulador en nuestro país como una suerte de Agencia para realizar proyecciones económicas, análisis de costos y posibilidades de pago según PBI es una gran debilidad para todos los entes financieros de salud tanto públicos como privados<sup>(1)</sup>.

En la búsqueda de un acceso a la salud más equitativo deberemos tener en cuenta toda una serie de condiciones a la hora de evaluar una nueva intervención o incorporación en salud.

Existen múltiples vías mediante las cuales las mejoras en el acceso podrían ser estudiadas, como ser: políticas de sustitución por genéricos y biosimilares, sistemas de copagos, fijación de precios de referencia internacional, limitaciones en la indicación, incentivos para la prescripción costo-efectiva, evaluaciones de impacto presupuestario y evaluación de tecnologías sanitarias (ETS), acuerdos de riesgos compartidos (acuerdos gerenciados de inclusión o MEAs, basados en resultados, con cobertura de desarrollo de evidencia o CED, licenciamientos condicionales) y hasta modelos de prescripción médica institucional o asistida.

Intentaremos en este artículo poder discutir algunas de estas herramientas de acceso para una mejor adopción de la innovación, haciendo especial

hincapié en evaluaciones económicas (EE) de tecnologías sanitarias (conocida como 4ta barrera) y en modelos de prescripción institucional asistida (PIA).

### Problemas habituales en la incorporación de nuevas tecnologías

Entre los inconvenientes que encontramos en cuanto al acceso a nuevas tecnologías en el sistema de salud figuran:

1. Tecnologías que no debían haber sido incorporadas: no hay evidencia suficiente que avale sus beneficios, existen otras tecnologías equivalentes menos costosas o más seguras actualmente en uso, o las características de la organización no justifican su uso.
2. Tecnologías apropiadas, pero cuyo uso debería ser limitado y normatizado a pacientes y situaciones clínicas específicas.

Qué aspectos a tener en cuenta a la hora de evaluar si una intervención debería ser incluida en una política de salud:

- **Eficacia:** ¿funciona en condiciones óptimas?
- **Efectividad:** ¿funciona en condiciones normales?
- **Aplicabilidad:** ¿funciona en la población blanco?
- **Eficiencia:** ¿podría gastarse el dinero más productivamente en otra cosa?
- **Factibilidad:** ¿podrá implementarse en la población blanco considerando el contexto socio-político?
- **Cobertura potencial:** ¿podrá alcanzar a la mayoría de los potenciales beneficiarios?
- **Asequibilidad** ¿dicha innovación podría pagarse o no?

### Evaluaciones económicas de tecnologías sanitarias

La ETS refiere a una evaluación sistemática de propiedades, efectos y/o impactos de las tecnologías en salud. Es un proceso multidisciplinario para evaluar aspectos sociales, económicos, organizacionales y éticos de una intervención en salud o una tecnología en salud. El principal propósito de llevar adelante una evaluación es informar acerca de una política de toma de decisiones en salud. La EE es una parte prominente de la ETS por involucrar decisiones de asignación de recursos.

### ¿Por qué y para qué existen las agencias de ETS?

Las personas somos por naturaleza adversas al riesgo y tratamos de evitarlo o cubrirnos de él en

todo momento. Esto explica que las sociedades o poblaciones intenten cubrirse ante la probabilidad de perder su salud, ya que ello implica un impacto económico y financiero de dimensiones variables e imprevisibles.

Este párrafo anterior es clave para entender el rol y la razón de ser de las agencias de ETS, porque de él se desprende la existencia de recursos económicos asignados a tal fin y cuya propiedad le corresponde a ese grupo de personas que lo conforman a través de diferentes maneras (cuotas de medicina prepaga, la seguridad social, impuestos generales, etc.).

Es por lo expuesto que las decisiones de asignación de los recursos y la manera en que los mismos son utilizados afectan no sólo a los usuarios del sistema, sino que a todos los miembros del grupo o sociedad que lo conformó. Su despilfarro, o la utilización ineficiente de los mismos, atenta contra la salud presente y futura de la población.

Si bien las decisiones individuales o de un grupo de la sociedad pueden ser óptimas desde su perspectiva, las mismas pueden no serlo desde una perspectiva más amplia en donde se involucran otros beneficios y costos, de otros grupos o individuos de la misma sociedad. Es por esto que surge la necesidad de la creación e intervención de estos organismos supragubernamentales, con el objeto de evaluar el impacto de la incorporación de nuevas tecnologías en los sistemas de salud con una visión más amplia o social.

En las últimas décadas del siglo pasado se observó que la tasa de innovación de tecnología sanitaria superaba ampliamente a las tasas de crecimiento de los países y, en consecuencia, a los recursos destinados a conformar los presupuestos sanitarios. Esta situación obliga a las sociedades más organizadas y evolucionadas a evaluar las alternativas de asignación de recursos de manera de alcanzar la mayor cantidad de beneficios con ellos.

**La cuarta barrera, evaluación económica de tecnología sanitaria, consiste en la comparación de alternativas, ponderando los beneficios (ganancias en salud, calidad de vida, años de vida, etc.) que aportan cada una de ellas, frente a los costos que las mismas implican (recursos necesarios para implementarlos y llevarlos a cabo), con el objeto de optar por la opción más rentable para el conjunto de la sociedad.**

A través de los años, la ciencia económica ha

desarrollado distintas metodologías para llevar adelante las evaluaciones, pudiendo mencionar el Método del Mínimo Costo (MMC), Método Costo Beneficio (MCB), Método Costo Efectividad (MCE) y Método Costo Utilidad (MCU). Cada uno de ellos varía en función de cómo son evaluados los beneficios en salud, ya que van desde asumirlos idénticos entre alternativas, como es el caso del MMC, o asumirlos distintos y en cuyo caso puede medírseles en unidades monetarias, como en el MCB, o medírlos en unidades naturales, como en el MCE y MCU.

Cabe destacar que ningún método es infalible a las críticas, las cuales provienen de la evidente complejidad de establecer formas de medición del valor de la salud. Tanto para una persona o para una sociedad, la valoración de la salud varía en cuanto a experiencias vividas, cultura, modas, etc., hasta puede variar para una misma persona en contextos situacionales diferentes.

Es importante destacar que la utilización de los diferentes métodos presentados no es indistinta, ya que ellos varían en complejidad de desarrollo y principalmente en el tipo de respuesta que se quiera brindar para la toma de decisiones en salud.

Si bien en los inicios de la economía de la salud el método más utilizado fue el análisis Costo Beneficio, en la actualidad y en los países más desarrollados el método más utilizado es el Costo Efectividad y dentro de éste, en particular el Método de Costo Utilidad (AVAC's "años de vida ajustados por calidad"), el cual explicaremos con mayor detenimiento.

#### **Método Costo Utilidad.**

Generalmente un presupuesto de salud es asignado en su totalidad durante un período de tiempo, una porción en acciones preventivas y otra más importante en tratamientos de mayor o menor complejidad. Lo interesante radica en identificar a qué responde dicha proporción o cuáles son los criterios que la definen.

Para ejemplificar haremos un supuesto. Es usted el máximo tomador de decisiones del presupuesto y es quien decide en qué se gastará cada uno de los pesos de ese presupuesto finito el año próximo. Ante esta situación usted se siente tranquilo, ya que cuenta con la experiencia del año anterior, sabiendo que la población que lo utilizó realmente lo necesitaba. También cuenta con la información exacta de cuanto se gastó; por lo tanto no hay preocupación.

Comienza a transitar el nuevo año, es hora de introducir un nuevo supuesto, el cual está referido a la aparición de un nuevo tratamiento de muy alto costo para una enfermedad no muy común, pero que tiene como población diana al insignificante 0,0005% de la población total (en 45.000.000 de personas nos referimos a 22.500) que hasta hoy morían sin tratamiento.

Es aquí donde aparece la toma de decisiones, los conflictos bioéticos, el uso alternativo de los recursos, las valoraciones personales y sociales de quien debe consumir los recursos:

¿Cuál es la población que el año pasado tuvo una cobertura y este año la cederá? ¿Debo darle cobertura a este nuevo tratamiento? ¿Es mejor hacer como que nunca apareció la nueva tecnología y seguir cubriendo la población del año pasado? ¿Debo quitarle, no la cobertura completa a una población, pero sí que cedan una parte? ¿Cuánto? ¿Los 22.500 pacientes son idénticos? ¿Tienen igual necesidad de tratamiento? ¿Estoy decidiendo por esos 22.500, o muchos más, ya que debo modificar la situación de otros? ¿Tengo recursos para vacunas de niños que no han enfermado, podrían ser ellos quienes cedan el recurso?

Como puede apreciarse en estas preguntas existen siempre alternativas de utilizar el recurso y necesidades humanas que pujan por ellos, y es aquí donde aparece el conflicto de naturaleza económica, donde la ciencia aporta su saber a través de la sistematización del conocimiento y métodos para tratar de alcanzar la mayor cantidad de beneficios con los recursos disponibles. Es ahora cuando son útiles los métodos de evaluación mencionados.

### **Ejemplo Método Costo Utilidad (MCU - AVAC's):**

Antes de avanzar en la explicación, es oportuno mencionar que las decisiones de asignación de los recursos en salud y las decisiones sanitarias en general, son de orden político; la economía aporta su saber para apoyar y ayudar dicha acción, pero no debe confundirse, ya que la decisión final tiene matices sociales, culturales y económicos entre otros. Esto puede ser ejemplificado: un niño genera económicamente menos que un adulto de 30 años, no por esto la sociedad necesariamente valora más al adulto.

El MCU es un caso particular del método de Costo Efectividad y básicamente como cualquier EE intentaremos así ganar los recursos donde mayor cantidad de beneficios de salud puedan obtenerse.

Bajo este enfoque debemos en primer lugar definir e identificar esos “beneficios en salud” que queremos alcanzar y hacerlo en la mayor cantidad posible.

Si preguntáramos: ¿qué esperamos de cualquier intervención sanitaria?, ya sea una acción preventiva, una intervención para diagnóstico o un tratamiento, etc., podríamos decir que esperamos lograr que las personas puedan vivir más tiempo y que el mismo pueda ser vivido de la mejor manera posible. Es aquí donde este método basa su piedra fundamental, diciendo que todo estado de salud de una persona puede expresarse como una función o combinación con dos dimensiones: los años de vida por vivir y calidad de los mismos.

Como se mencionó, este método es un caso particular del MCE, si bien hay infinidad de unidades de medición de beneficios de las intervenciones sanitarias expresadas en efectividad, particularmente existe “años de vida ganados”. Por lo tanto, el MCU es superador, ya que le agrega una dimensión fundamental que ajusta dicha unidad por la calidad de esos años.

Esta valoración es evidente y real, si bien es cierto que dos tecnologías pueden ganar la misma cantidad de años de vida, una de ellas puede hacerlo postrado en una cama y la otra libre de afección, en cuyo caso es claro que no podrían valorarse de igual manera los beneficios de ambas tecnologías.

Una vez definido y medidos los beneficios de salud de las distintas alternativas (intervención A e intervención B) sólo resta calcular el costo por unidad de beneficio, luego puede realizarse una lista en orden de jerarquías para poder establecer un orden de prioridad para la financiación (Figura 1).

### **¿Cuándo debe realizarse una EETS?**

Claramente no podría realizarse una EE de todas las decisiones que se toman en la vida real en los sistemas de salud. Por tanto es importante destacar que debe enfocarse en qué tipo de decisiones realizar EE, debido a que para llevar adelante este tipo de análisis es necesario invertir muchos recursos (y el tiempo como uno de los más preciosos).

Por lo tanto, surge el interrogante inevitable de ¿cuándo realizar una EETS? *A priori* podría decirse con fundamentos económicos que si el análisis demanda muchos recursos, debe ser importante la decisión a tomar.

Podría decirse que cuanto mayor sean los recursos

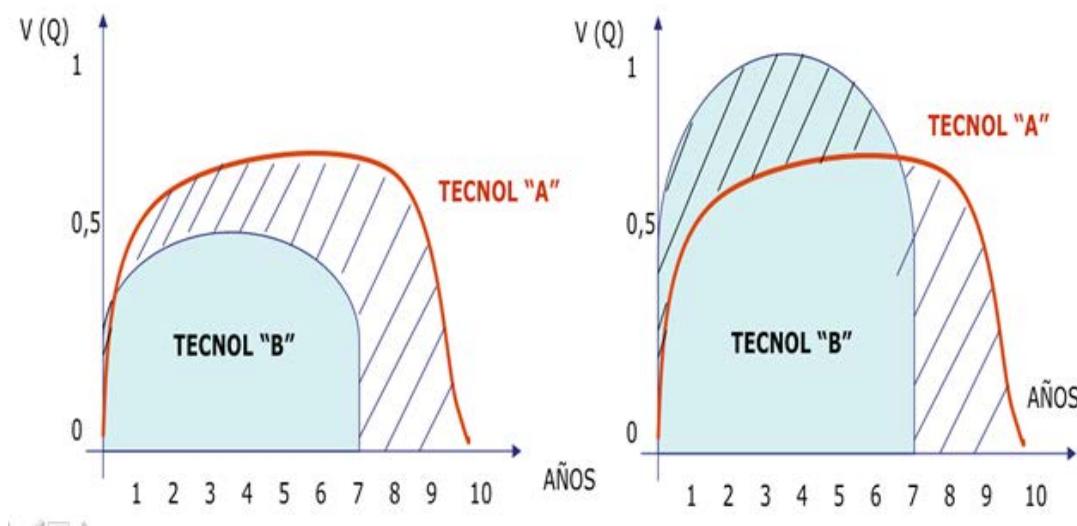


Figura 1. Fuente: elaboración propia

que consuma una tecnología, mayor será la necesidad de invertir en el desarrollo de un análisis de EETS para tomar una buena decisión frente a la financiación de la misma o no.

El párrafo inmediato anterior habla sólo de una cara de la moneda en la toma de decisiones, hace referencia al esfuerzo que involucra la misma, podría decirse que es condición necesaria pero no suficiente para concluir de la necesidad de realizar una EE. La otra dimensión que es necesaria evaluar consiste en los resultados esperados de dicha tecnología, es decir, la efectividad que se espera obtener de su aplicación. Esto puede verse plasmado gráficamente en el “plano costo-efectividad”, que a determinar cuándo se

recomienda realizar una EE. En sus ejes se representan dichas dimensiones (eje de costos y eje de efectividad), para luego, ante la intersección de los mismos, conformarse cuatro cuadrantes o zonas, donde se ubicarán las diferentes tecnologías.

Dicho gráfico (Figura 2) nos permite obtener una visión relativa de las diferentes tecnologías a comparar, tanto en costos como en resultados. Las tecnologías que se posicionen en los cuadrantes II y IV no son objeto de EE, basado en que no es necesario evaluar la incorporación de una tecnología que trae mayores beneficios y un ahorro (cuadrante II), como tampoco análisis de tecnologías que insuman mayores recursos con menor efectividad.



Figura 2. Fuente: Puig-Junoy Jaume y Pinto, José Luis (2007)

Claramente las tecnologías objeto de EE son aquellas que se posicionan en los cuadrantes I y III, en donde, si bien pueden obtenerse mayores resultados o beneficios, los mismos son con sacrificios de mayores de recursos (cuadrante I), o bien pueden ser tecnologías menos costosas pero proponen una reducción en los beneficios obtenidos.

Estos cuadrantes permiten trazar fronteras de efectividad que orientan la priorización de tecnologías a financiar o pagar, así como también establecer umbrales de financiación que ayudan a la toma de decisiones en salud.

### Definiciones económicas de algunas agencias

En la actualidad no existe una regla única, consensuada y ampliamente utilizada, con respecto a los umbrales de decisión de los países frente a la financiación de nuevas tecnologías. Sin embargo, algunos países han definido valores a partir de los cuales puede considerarse que un impacto presupuestario es alto para tomar una decisión de financiación<sup>(2)</sup>.

A continuación se expone algunos ejemplos de países que son pioneros y referentes en lo que respecta a estos temas y en donde se cuentan con agencias reconocidas que cumplen dicha función:

- En Inglaterra, cuya agencia es el NICE (*National Institute for Health and Clinical Excellence*), antes de decidir si cubrir una nueva tecnología, evalúa el impacto presupuestario que tendrá incorporarla. Si el mismo supera los 20 millones de libras en cualquier de los tres primeros años, esta intervención se considera de alto impacto presupuestario<sup>(3)</sup>.
- Francia estableció un impacto presupuestario significativo en aquella intervención que el segundo año de disponibilidad de la tecnología supere los 20 millones de euros como límite de financiación<sup>(4)</sup>.
- Australia requiere autorizaciones especiales de diferentes organismos del gobierno en la medida en que la incorporación de una nueva tecnología supere entre cinco y diez millones de dólares australianos anuales.
- En Estados Unidos, a diferencia de los casos anteriores, se desarrolló una metodología para definir el umbral de impacto presupuestario. Este umbral se estimó en función del aumento esperado del gasto en salud, el crecimiento esperado del PBI y el porcentaje del gasto en medicamento en relación al gasto en salud.

Lo importante no es enfocarse en la metodología que cada país ha podido desarrollar a fin de decidir umbrales para la asignación de los recursos del sistema sanitario; sino que es de destacar que todos han dimensionado la importancia de evaluar y decidir qué tecnología financiará el sistema.

En América Latina los países tienen diferentes tipos de evolución en cuanto al desarrollo de ETS, siendo México, Colombia, Brasil, Chile y Argentina los países más avanzados. Para el caso puntual de Argentina, aún no ha podido desarrollar una agencia. La creación de la misma es una discusión que se viene dando desde hace varios años sin poder lograrla, aunque cuenta con diferentes instituciones y redes que realizan este tipo de análisis.

### Modelos de prescripción institucional asistida

Encuestas hechas a administradores y proveedores de programas en cáncer señalan que hasta en un 50% de los casos la falta de alineamiento de los profesionales médicos hacia el cumplimiento de las metas de programas y servicios es una amenaza hacia los futuros programas<sup>(5)</sup>. Son numerosos los modelos en instituciones de primer nivel en el plano internacional que utilizan criterios uniformes para la elaboración de conductas diagnósticas y terapéuticas con criterios de selección de terapias previamente consensuadas<sup>(6)</sup>.

### Modelo catalán

**El modelo de gestión clínica del Instituto Catalán de Oncología (ICO)** impulsa una política del medicamento basada en el uso racional y en criterios de evidencia y eficiencia, desarrollándose principalmente a través de Guías de Prácticas Clínicas (GPC), y con evaluación de resultados en salud.

El modelo de estrategias ICO en el uso racional de medicamentos plantea la elaboración e implementación de directrices de medicina basada en la evidencia y eficiencia, evaluación resultados y trabajo en red (Figura 3).

El modelo plantea la selección de medicamentos para ser utilizados en el ICO basándose en criterios documentados de eficacia, seguridad, calidad y eficiencia. Impulsa el uso racional de los medicamentos, estableciendo programas que contribuyen a una utilización más segura y efectiva de éstos en el hospital. Analiza la información relativa al uso de los medicamentos, tanto desde el punto de vis-

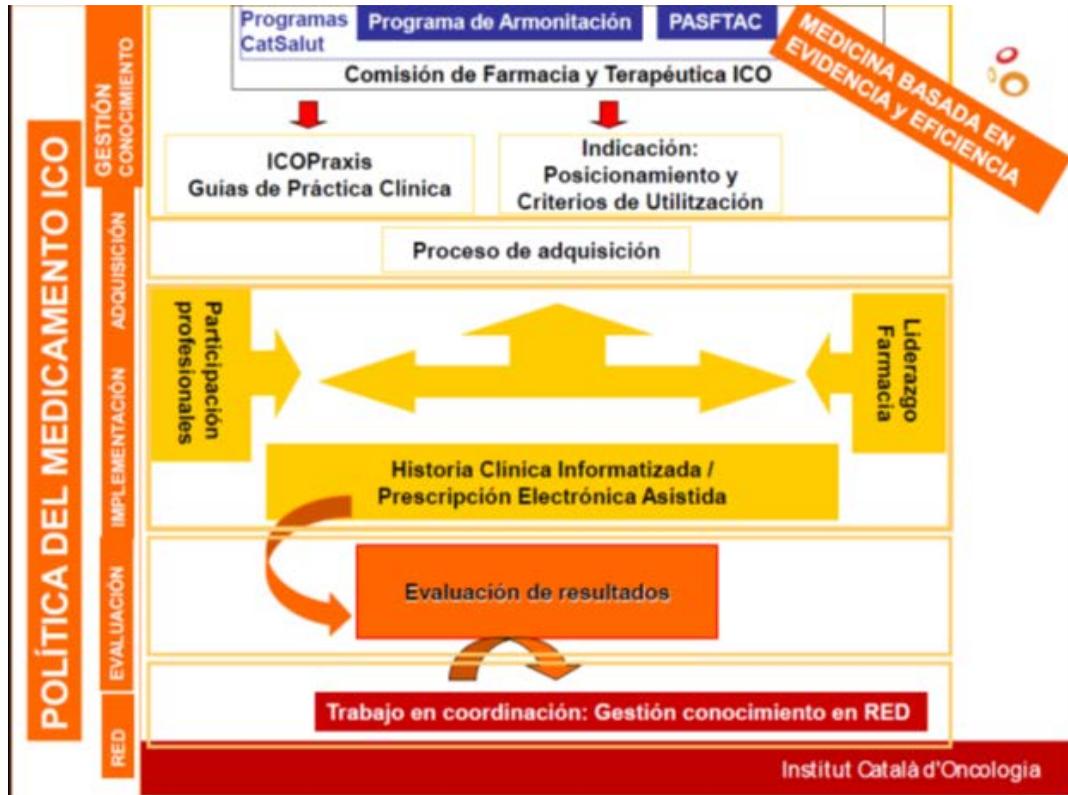


Figura 3. Fuente: Instituto Catalán de Oncología

ta clínico como económico y realiza propuestas de mejora. Impulsa y colabora en el desarrollo de protocolos y guías clínicas en la institución. Desarrolla actividades docentes y sistemas de información destinados a impulsar una mejor utilización de los medicamentos. Interrelaciona con el resto de comisiones del ICO que puedan contribuir a promover el uso racional de medicamentos. Monitoriza y evalúa reacciones adversas en medicamentos y efectúa las recomendaciones adecuadas. Informa y asesora a la Dirección sobre todos los aspectos que afecten a la utilización de medicamentos.

La Comisión Farmacoterapéutica (CFT) está constituida por un mínimo de 10 miembros permanentes. Son miembros permanentes el director del ICO y los facultativos de los servicios de Oncología Médica, Hematología Clínica y Farmacia de cada centro del ICO. También son miembro permanente un médico de uno de los centros del ICO de los servicios de Oncología Radioterápica y de Cuidados Paliativos.

### ¿Cómo es el proceso de solicitud de modificación de Guía Farmacológica (GFT)?

La solicitud de la inclusión de un medicamento la

puede realizar cualquier facultativo del ICO, y la misma requiere la firma del jefe de servicio correspondiente. La solicitud debe indicar, como mínimo:

- Indicación de por qué se solicita / indicación aprobada en España/EMEA/FDA.
- Dosificación, posología y duración del tratamiento.
- Estimación del número de pacientes candidatos en todos los centros ICO.
- Propuesta de protocolo o guía clínica que se incluiría.
- Ensayos clínicos en el centro con este fármaco (si procede).
- Resumen de la evidencia.
- Bibliografía relevante.

La selección de medicamentos que deben incluirse en la GFT se basa en la evaluación de la evidencia científica. Los criterios fundamentales sobre los que se basan las decisiones de la CFT son los de eficacia, seguridad y coste.

### Evaluación de eficacia

La evaluación de la eficacia se efectúa sobre la base de la evidencia científica. La metodología se basa en la revisión sistemática de los resultados publicados en la literatura científica.

**Definición del escenario:** el análisis de decisión puede variar según el tipo de escenario:

- Fármaco sin alternativa actualmente.
- Fármaco con alternativa ya existente en la GFT pero que no es del mismo grupo terapéutico.
- Fármaco con alternativa ya existente en la GFT y que es del mismo grupo terapéutico.

**Análisis de la evidencia:** la evaluación de la literatura científica se efectúa utilizando metodología estandarizada donde se tabulan los ensayos clínicos comparativos del fármaco evaluado con respecto al fármaco o la técnica de referencia. Se calcula el NNT (número necesario de pacientes que deben tratarse para conseguir una unidad de eficacia). Si en el ensayo clínico se definen diferentes subgrupos de enfermos con una relación de eficacia diferente y eso es importante para estratificar y establecer un protocolo de indicación del fármaco, se calcula el NNT para cada subgrupo.

#### Evaluación de seguridad

Se tiene en cuenta la información generada tanto por los ensayos clínicos como por los estudios observacionales bien diseñados.

Se describen los efectos adversos más significativos (por frecuencia o gravedad) y su incidencia (en %).

Se indican las precauciones de utilización en situaciones especiales (insuficiencia renal, hepática, etc.). En caso de igualdad de eficacia se selecciona el medicamento más seguro y, en caso de no disponer de información exhaustiva sobre seguridad, se escoge la opción con la que haya más experiencia clínica.

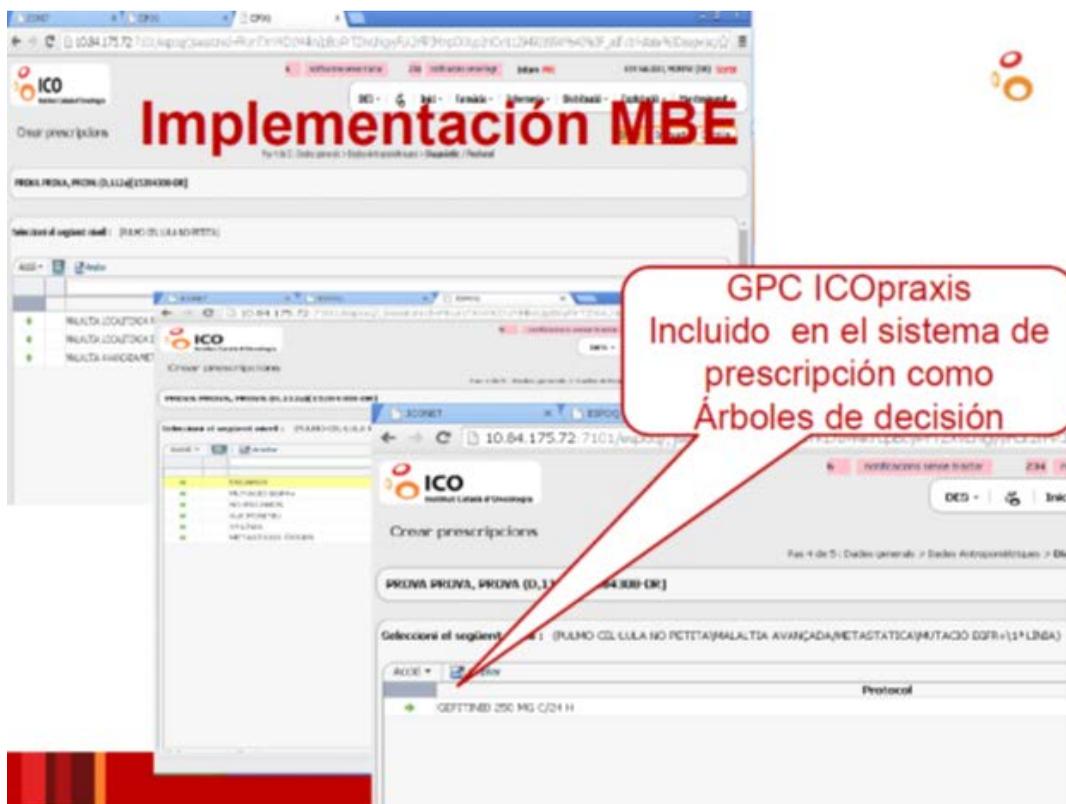
#### Evaluación económica

En la evaluación económica se define:

- La demostración de eficiencia de un nuevo fármaco o de una nueva indicación está íntimamente vinculada al beneficio clínico según las alternativas comparadas.
- La perspectiva del análisis.
- El resultado medido.

Para la realización de esta evaluación inicialmente se evalúa el coste directo del tratamiento que incluye, además del precio de compra, el coste de gestión, almacenaje, control y dispensación, el coste de administración, el coste de monitorización y el coste derivado de la posible iatrogenia. Si es posible se evalúan los costes indirectos e intangibles.

A partir de esta información de costes, el análisis incluye el coste tratamiento/día y el coste del tratamiento completo, comparación con la terapia de referencia



**Figura 4.** Fuente: Instituto Catalán de Oncología

en dosis usuales y duración que indica el solicitante. Si la utilización del fármaco supone un uso de recursos no farmacológicos importantes, se valora.

El coste/eficacia se estima sobre la base del NNT, valorando el coste de un tratamiento completo por el número de enfermos necesario para producir una unidad de eficacia. Se indica si hay impacto en la utilización de otros recursos.

Se estima el impacto presupuestario para la institución y, si corresponde, para la atención primaria a partir de los datos de estimación del número de enfermos/año.

Se estudia, siempre que estén disponibles, los resultados de investigación farmacoeconómica bien diseñada para comparar con tablas de contingencia de estudios farmacoeconómicos (en coste por año de vida ganada, Qaly).

De esta manera se llega a las Guías ICOPraxis, que se incluyen en el sistema de prescripción donde van a figurar en la historia clínica como árboles de decisión y mediante las cuales los profesionales, una vez que completan los datos del paciente, pueden visualizar y ordenar una terapia previamente consensuada (Figura 4). Para casos especiales que no estén contemplados en las Guías se puede realizar un pedido especial a la CFT para ser estudiada.

### **Propuesta de modelo PIA adaptado a nuestro medio**

#### **• Modelo de historia clínica:**

Un mismo modelo de historia clínica para cada profesional que reciba a pacientes que se atienden en la misma institución permitiría utilizar los mismos criterios de evaluación inicial diagnóstica, pronóstica y terapéutica para cada patología. Este modelo único posibilitaría realizar estadísticas de todo tipo para evaluación de respuestas, realizar proyecciones en base a número real de pacientes y monitorear en forma constante los resultados que provengan desde los distintos sitios en un mismo tablero de control.

Esta instancia sería la parte central o *core* del modelo PIA, dado que cada profesional catalogaría a su paciente con los mismos criterios de inclusión al sistema que el resto, además de reportar cada visita. Esta historia clínica tendría incorporada las Guías emitidas por la Comisión Farmacoterapéutica (CFT) para indicar en forma uniforme las terapias previamente consensuados según cada patología una vez llenado los datos de cada paciente. Funcio-

narían como una suerte de Guías praxis.

Según los parámetros diagnósticos y pronósticos que provengan de los datos incorporados en la historia clínica aparecería desplegado el catálogo cerrado de opciones terapéuticas para que el profesional elija el más adecuado a su parecer.

Se propone habilitar un mecanismo para aquellos casos especiales en los cuales no esté contemplada una opción terapéutica en el catálogo según el parecer del profesional para enviar el caso clínico a la CFT y poder ser debatido.

#### **• Conformación Comisión Farmacoterapéutica:**

La CFT tendría como objetivos determinar la evidencia, eficacia, seguridad así como la evaluación económica (coste-efectividad, costo-eficacia) de todo medicamento nuevo que requiera ingresar al sistema para establecer las guías de terapia y seguimiento que la institución incorporará al modelo de historia clínica única (Guías praxis).

No sólo sería una comisión con competencia en el uso de nuevas drogas, sino también en otro tipo de tecnologías como ser:

- nuevos estudios diagnósticos y pronósticos: imágenes, estudios genéticos, moleculares y otros.
- nuevas modalidades quirúrgicas, como ser robóticas, endovasculares y otras.
- nuevas modalidades radioterapéuticas, así como también radiocirugías.

Estaría conformada por médicos especialistas, economistas especializados en evaluaciones de economía en salud, farmacéuticos y otros invitados eventuales. Los mismos podrán ser empleados de la institución o eventualmente contratados por la institución según la necesidad lo requiera.

Funcionaría como el modo único de incorporación de nuevas drogas y tecnologías al sistema. La evaluación por la CFT se realizaría mediante una solicitud hecha en forma previa por alguno de los profesionales o centros prestadores de la institución.

Permitiría disponer de análisis de proyecciones económicas y costos para negociar precios de incorporación de medicamentos con la industria farmacéutica, así como también determinar los pagos por prestaciones a clínicas y sanatorios, y a los profesionales en particular.

La CFT tendría además vinculación con sociedades científicas, gobierno, otros entes autárquicos perti-

nentes y agencias de evaluación de tecnologías sanitarias internacionales.

• **Evaluación de resultados:**

Según los distintos parámetros establecidos y consensuados en la historia clínica se determinarán distintos indicadores que serán evaluados en el tiempo y controlados por una mesa o tablero de comando. La misma enviará reportes a la institución en forma continua que podrán ser visualizados por las autoridades, como también por los encargados del programa o modelo, y los distintos centros y profesionales actuantes en el sistema para evaluar el accionar en forma permanente.

Los indicadores a ser analizados podrán dividirse en:

- Indicadores de procesos: tiempo transcurrido entre la visita al profesional y el inicio de la terapia o intervención terapéutica, número y porcentaje de pacientes tratados según las recomendaciones de la CFT, y otros.
- Indicadores de resultados: supervivencia libre de enfermedad, supervivencia global a determinada cantidad de años, y otros.

• **Modelo en red:**

El modelo PIA propuesto tiene como eje una atención centrada en el paciente, multidisciplinar y transversal. Plantea salirse del paradigma en el que las decisiones para cada paciente son tomadas por un profesional en forma aislada para pasar a ser una decisión consensuada en la Institución mediante un análisis previo donde todos aceptan seguir las conductas.

El objetivo del modelo en red sería asegurar el mismo estándar de atención para todos los pacientes pertenecientes a la institución.

Es de mucha importancia el rol operativo que la institución le asigne al uso de la telemedicina aplicada para lograr la meta propuesta de llegar a cada uno de los afiliados en todos los lugares de atención.

• **Modelo prestacional con centros de atención y profesionales:**

El nuevo modelo PIA requeriría de un cambio en el modelo prestacional hasta ahora vigente. Plantea una serie de lineamientos, a saber:

- Aceptación por parte de los profesionales al nuevo

modelo PIA. Esto implica la incorporación de la nueva historia clínica para el reporte de los datos de cada paciente en cada centro o consultorio.

- Reporte obligatorio de la cada visita médica completando todos los datos requeridos.
- Cambio de paradigma en la indicación médica: A partir de la puesta en marcha del nuevo modelo la prescripción y el esquema seleccionado se tramita por la Institución para su posterior dispensa.

De esta manera el profesional elige el o los medicamentos en la historia clínica donde a través de la CFT ya se consensuó previamente qué esquemas terapéuticos utilizar en cada caso.

• **Estrategia comunicacional y cultura organizativa:**

La estrategia comunicacional estaría diseñada y puesta en marcha mucho tiempo antes del comienzo del nuevo modelo con el objeto de alcanzar a todos los centros y profesionales, así como también a los pacientes de la institución.

La misma debería centrarse en comunicar que el cambio de modelo busca preservar el recurso disponible y asegurar el acceso y financiamiento de todo aquel paciente perteneciente a la institución que requiera consumos de alto costo.

Asimismo, la internalización del nuevo modelo PIA en la cultura organizacional de la institución sería otro de los principales objetivos de alcanzar para todos sus empleados.

**Comentarios finales**

El cambio a un modelo PIA como el propuesto implica un proceso continuo de gestión asistencial con la incorporación de criterios de evidencia y eficiencia, donde la EETS forma parte de la incorporación de medicamentos a las GPC.

Otra de las fortalezas del modelo PIA está en la evaluación de los datos y medición de variables de la población de la institución que permita los mejores acuerdos de riesgos compartidos con la industria farmacéutica, modalidad habitual mediante la cual se está incorporando la innovación en todo el mundo (MEAs, acuerdos basados en resultados, con CED y licenciamientos condicionales). En ese sentido el nuevo sistema tendrá como beneficio la evaluación propia de la evidencia en el mundo real (*real world evidence*) de los nuevos medicamentos<sup>(7)</sup>.

**Conflictos de interés:** El Dr Flavio Albarracin declara haber recibido honorarios por parte de Pfizer, Amgen y Abbvie por concepto de conferencias, actividades educativas, consultorías y/o asesorías en las que ha participado. El resto de los autores declara no poseer conflictos de interés.

### Bibliografía

1. Albarracin F. Acceso a nuevas drogas oncológicas. Financiamiento del sistema de salud para una innovación sustentable. *Hematología*. Vol 22 N° 2: 169-178, 2018.
2. Pichon-Rivière A, Drummond M, García Martí S, Augustovski F. Aplicación de la evidencia económica en la evaluación de tecnologías sanitarias y la toma de decisiones sobre asignación de recursos sanitarios en América Latina: Siete temas clave y una propuesta preliminar para su implementación. En prensa, 2020.
3. Budget impact test. NICE technology appraisal guidance. NICE guidance. Our programmes. What we do About. NICE. <https://www.nice.org.uk/about/what-we-do/our-programmes/nice-guidance/nice-technology-appraisal-guidance>
4. Antoñanzas F, Terkola R, Overton P M et al. Defining and Measuring the Affordability of New Medicines: A Systematic Review. *Pharmacoeconomics*. 35, 777-791, 2017.
5. ACCC 2017 Survey Shows Cost of Treatment Is Top Threat to Cancer Program Growth. By The ASCO Post 2018. <http://www.ascopost.com/News/58453?email=4ca62bcd0ff4b-12632db3aed949e76127964b1f-933d6ad46c-2388fec49c68fda>
6. Tremblay D et al. Collaborative governance in the Quebec Cancer Network: a realist evaluation of emerging mechanisms of institutionalization, multi-level governance, and value creation using a longitudinal multiple case study design. *BMC Health Serv Res*. 2019; 19(1):752.
7. Kilgore K et al. Medicare patients receiving chimeric antigen receptor T-cell therapy for non-Hodgkin lymphoma: a first real-world look at patient characteristics, healthcare utilization and costs. Presented at the 61st American Society of Hematology Annual Meeting and Exposition, Orlando, Florida; December 7-10, 2019; Abstract 793. [ash.confex.com/ash/2019/webprogram/Paper124364.html](http://ash.confex.com/ash/2019/webprogram/Paper124364.html)



**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.

# Varón joven con neoplasia linfoide Presentación de caso clínico en ateneo de la SAH por FUNDALEU.

## Young man with lymphoid malignancy

Pavlovsky A., Mela Osorio MJ., Narbaitz M., García Montenegro M.,  
Galeano A., Pavlovsky MA.

FUNDALEU, J. E. Uriburu 1450, (1114) Buenos Aires, Argentina.

astridp@intramed.net

Fecha recepción: 31/3/2021

Fecha aprobación: 9/4/2021

ATENEOS SAH - REUNIÓN MENSUAL INTERDISCIPLINARIA DE DISCUSIÓN DE CASOS



ATENEO

HEMATOLOGÍA

Volumen 25 n° 1: 44-55

Enero - Abril 2021

**Palabras claves:** LNH-T anaplásico ALK negativo, diagnóstico, tratamiento, recaída, brentuximab vedotin.

**Keywords:** anaplastic large cell lymphoma, diagnosis, treatment, relapse, brentuximab vedotin.

### Resumen

Se describe el caso de un paciente joven con linfoma no Hodgkin T (LNH- T) y su manejo en la vida real. Se describen pasos diagnósticos y se discute bibliografía para definir tratamiento de primera línea y en recaída.

### Abstract

We present a case of a young patient with anaplastic large cell lymphoma ALK negative. We describe the importance of a precise diagnosis and challenges in first line and in relapse setting.

Paciente de sexo masculino de 37 años de edad, derivado por Clínica Médica por poliadenopatías palpables y diagnóstico presuntivo de enfermedad linfoproliferativa.

Al momento de la primera entrevista relataba cuadro de pérdida de peso de 8 Kg en los últimos 3

meses, sudoración nocturna y astenia marcada que comenzaba a limitar sus actividades diarias.

La tomografía solicitada por médico de cabecera informaba adenomegalia submandibular izquierda de 30 x 22 mm, cervical izquierda de 20 mm, mediastinal de 40 mm x 22 mm y un conglomerado retroperitoneal. Se había realizado una biopsia de ganglio cervical cuya histología informaba: linfoma de alto grado de agresividad histológica vinculable a linfoma de células grandes anaplásico ALK negativo (OMS). Con estos hallazgos fue derivado a nuestra institución en mayo del 2015.

Al examen físico inicial se evidenciaba la pérdida de peso y presentaba adenomegalias cervicales e inguinales bilaterales. Sin organomegalias palpables. En el laboratorio se constataba anemia leve, el resto del hemograma era normal como así también la LDH y el resto de la química. Las serologías virales fueron negativas (Tabla 1).

Tabla 1. Laboratorio al ingreso

Determinación	Valor	Rango de referencia
Hematocrito	40	40-51%
Hemoglobina	13.5	13.8-17.2 g/dL
Glóbulos blancos	4.1	4.5-10.5 x 10 <sup>9</sup> /mm <sup>3</sup>
Fórmula leucocitaria		
Neutrófilos	55	45-75%
Linfocitos	30	20-50%
Monocitos	13	2-13%
Eosinófilos	2	1-4%
Basófilos	0	0-2%
Plaquetas	203	150-400 x 10 <sup>9</sup> /L
Bilirrubina total	0.72	0.3 / 1.0 mg/dL
GOT	18	10 / 46 U/L
GPT	15	10 / 50 U/L
FAL	237	90 / 280 U/L
LDH	215	260 / 460 U/L
Ácido úrico	5.1	3.4 / 7.0 mg/dL
Creatinina	0.83	0.6 / 1.4 mg/dL
B2 microglobulina	2.6	1.2 / 3.5 mg/L

El paciente presentaba antecedentes de cirugía de by-pass gástrico 3 años atrás (2012) y tabaquismo severo (25 paquetes por año).

### 1) Diagnóstico y estratificación de riesgo

En nuestra institución se realizó revisión del taco de biopsia de ganglio y biopsia de médula ósea para confirmar el diagnóstico. El medulograma mostraba celularidad normal sin evidencia de infiltración por enfermedad linfoproliferativa. La citometría de flujo y patología de la médula ósea confirmaban ausencia de infiltración.

Se completó estadificación con PET-TC. El estudio mostró imágenes de concentración patológica del radiotrazador en múltiples adenopatías hipermetabólicas y en focos hipermetabólicos óseos, que interpretamos como vinculados a compromiso nodal y extra nodal de enfermedad linfoproliferativa (Figura 1).

- El paciente presentaba estadio de Ann Arbor: IV B
- Índice Pronóstico Internacional (IPI): 2
- Índice Pronóstico en Linfoma T (PIT): 0.

### 2) Tratamiento de primera línea

#### Tratamiento de primera línea

Inducción con CHOP x 6 ciclos realizado ambulatorio en hospital de día con buena tolerancia y sin interurrencias relevantes.

La evaluación de respuesta a la inducción con PET evidenció remisión completa metabólica (RCm).

#### Tratamiento de consolidación

Se procedió a tratamiento de consolidación con altas dosis de quimioterapia y rescate con células progenitoras hematopoyéticas (noviembre 2015).

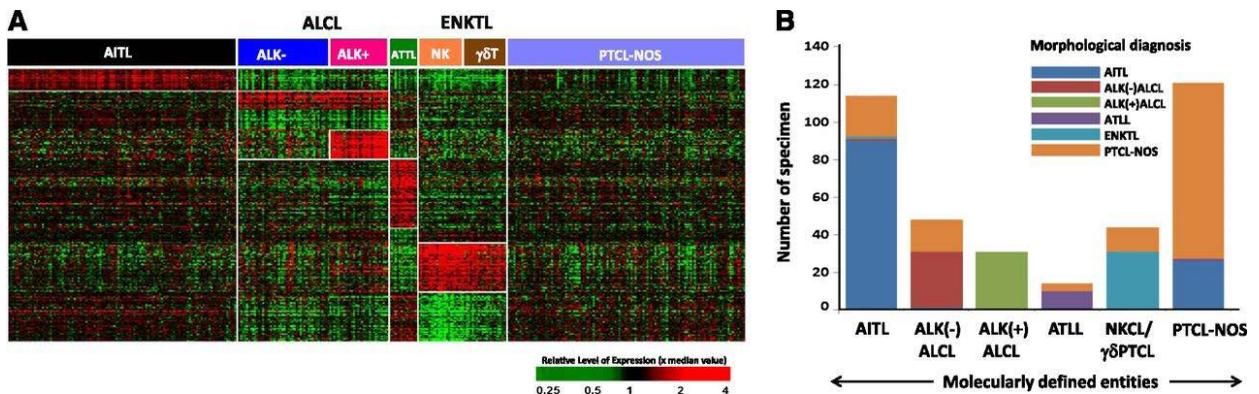
Procedimiento bien tolerado. Alta precoz.

Re-estadificación con PET post consolidación (+160): RCm sostenida.

### 3) Discusión del caso: LNH-T diagnósticos complicados

Los LNH-T conllevan un gran desafío al diagnóstico y al tratamiento. Teniendo en cuenta esta dificultad diagnóstica, en el 2014 se publicó una revisión de 131 casos de LNH-T cuyos diagnósticos habían sido revisados por un grupo de expertos en centros de referencia del *National Comprehensive Cancer Network*.





**Figura 2.** Discordancia entre el diagnóstico realizado por inmunohistoquímica y el definido por perfil molecular.

Con respecto a si hay otro esquema de primera línea que ofrezca mayores beneficios que el CHOP, los datos publicados no son contundentes.

Los esquemas de quimioterapia basados en antraciclinas son, hoy en día, el tratamiento estándar en LNH-T, pero sus beneficios son cuestionados. En el 2011 un grupo de investigadores realizó una revisión sistemática de la literatura y un metaanálisis evaluando el índice de RC y SG en LNH-T periférico (LNHTP).

El índice de RC en este grupo de pacientes varía desde 35.9% (95% CI 23.4–50.7%) para LNH-T con enteropatía (ETTL) a 65.8% (95% CI 54.0–75.9%) para LNH-T anaplásico a células grandes (ALCL). La SG fue de 38.5% (95% CI 35.5–41.6%) para todo el grupo de pacientes y osciló entre 20.3% (95% CI 12.5–31.2%) para ETTL a 56.5% (95% CI 42.8–69.2%) para los ALCL.

Esta información sugiere una gran heterogeneidad en el beneficio de las antraciclinas entre los subtipos histológicos de LNH-T. Las antraciclinas logran RC en aproximadamente el 50% de los pacientes con LNHTP, logrando una SG a 5 años aceptable para pacientes con ALCL, pero no para LNHTP-NOS o ETTL<sup>(5)</sup>.

Por otro lado, un estudio retrospectivo del grupo alemán observó que el grupo de pacientes menores de 60 años y con LDH dentro de los parámetros normales que utilizaron EPOCH como tratamiento de primera línea, obtuvo supervivencia libre de progresión (SLP) significativamente mejor que aquella con el grupo de iguales características tratados con CHOP-14<sup>(6)</sup>.

En una cohorte prospectiva de LNHTP que incluyó 499 pacientes, 41.8% recibieron esquemas de primera línea con adriamicina, 20.9% con adriamicina y

etopósido, 15.8% con otros esquemas que incluían etopósido, (CHOEP) 2.1% con esquemas basados en gemcitabina y 19.2% con esquemas diferentes a los mencionados. La SG en estos pacientes fue significativamente más prolongada en aquellos pacientes que utilizaron adriamicina (log-rank P=5.03)<sup>(7)</sup>.

Al momento de la presentación del caso en discusión, ninguna otra combinación con agentes nuevos había mostrado beneficios con respecto al CHOP.

Por lo arriba detallado, en este paciente joven con un LNH-T anaplásico a células T, sin contraindicaciones, se decidió CHOP de primera línea.

La segunda gran pregunta se refiere a si el trasplante autólogo en primera línea como tratamiento de consolidación ofrece beneficios.

Ante esta situación nos planteamos también los siguientes datos.

- Resultados de estudios prospectivos evidencian eficacia de las altas dosis de QMT y rescate con células progenitoras hematopoyéticas en 1ra. línea.
  - No hay estudios randomizados que lo confirmen.
  - ¿Pacientes en RC tienen mejores resultados: (“sesgo de selección”)?
  - La conclusión global es que se debe mejorar el tratamiento de inducción.
  - Pacientes ALK+ y IPI bajo no deben trasplantarse.
- Con estos datos, en un paciente joven como el que aquí discutimos, también se podría plantear si realizar un trasplante alogénico en primera RC podría ofrecerle una SG más prolongada.

En el año 2019 el grupo alemán presentó el primer estudio de 81 pacientes en RC post CHOEP randomizados a auto vs alo trasplante en primera RC. La SG a 3 años fue superior en el grupo de trasplante autólogo<sup>(8)</sup>.

OS at 3 years:  
 autoSCT 70% (57%; 82%)

Ante estos conocimientos, definimos en este paciente proceder con trasplante autólogo de células progenitoras de sangre periférica (TACPSP) en 1ra. RC luego del CHOP.

Si este paciente se presentase hoy a nuestro servicio, tendría nuevas posibilidades. Una, es la posibilidad de caracterizar a los pacientes con LNH-T anaplásico ALK - según su riesgo molecular, realizando estudios de DUSPP22 y TP63. Entendiendo que los pacientes DUSPP22 + tiene un SG a 5 años superior, cercana al 80%, y en pacientes TP63+, ésta es menor al 2% (Figura 3)<sup>(9)</sup>.

La otra posibilidad que tenemos hoy surge de los resultados del ECHELON 2, un trabajo prospectivo, multicéntrico, que randomiza pacientes con LNH-T CD30+ a CHOP vs brentuximab vedotin-CHP (BV-CHP), mostrando una SLP a 3 años, superior en el grupo experimental de 57 vs 44% HR: 0.71 (95% CI: 0.54-0.93; P = .0110), con una mediana de seguimiento de 36.2 meses. Esto se traduce a una diferencia en SG de 17 meses vs no alcanzada respectivamente.

La pregunta abierta que deja este protocolo es si consolidar con TACPSP post BV-CHP es seguro y eficaz.

#### 4) Seguimiento posterior

A los 35 meses de la consolidación (septiembre 2018) el paciente se presentó a la consulta con adenopatía cervical izquierda palpable (misma localización que en el debut de enfermedad).

El PET-TC evidenciaba adenomegalia hipermetabólica cervical unilateral localizada de 14mm (SUV 4.9). Se realizó nueva biopsia de ganglio que confirmó recaída:

#### Hallazgos de citometría de flujo (CMF):

En octubre de 2018 recibimos una biopsia de ganglio cervical del paciente que tenía diagnosticado un LNH-T anaplásico ALK-.

Lo primeros que hicimos por CMF fue mirar los parámetros de dispersión de luz FSC/SSC y la expresión de CD45 el antígeno pan leucocitario en analogía con lo que se hace por morfología y remedando una hematoxilina/eosina. Nos encontramos con células de gran tamaño (comparándolo con ganglios reactivos) y que expresaban intensamente CD45 en comparación con una infiltración por células de estirpe no hematológicas.

Ensayando los marcadores de estirpe linfoide, siguiendo un código de colores en los gráficos puntos azules para marcadores de células B: CD19 y CD20, puntos marrones para marcadores de célula NK relacionados con citotoxicidad: CD56, CD57 y CD11c

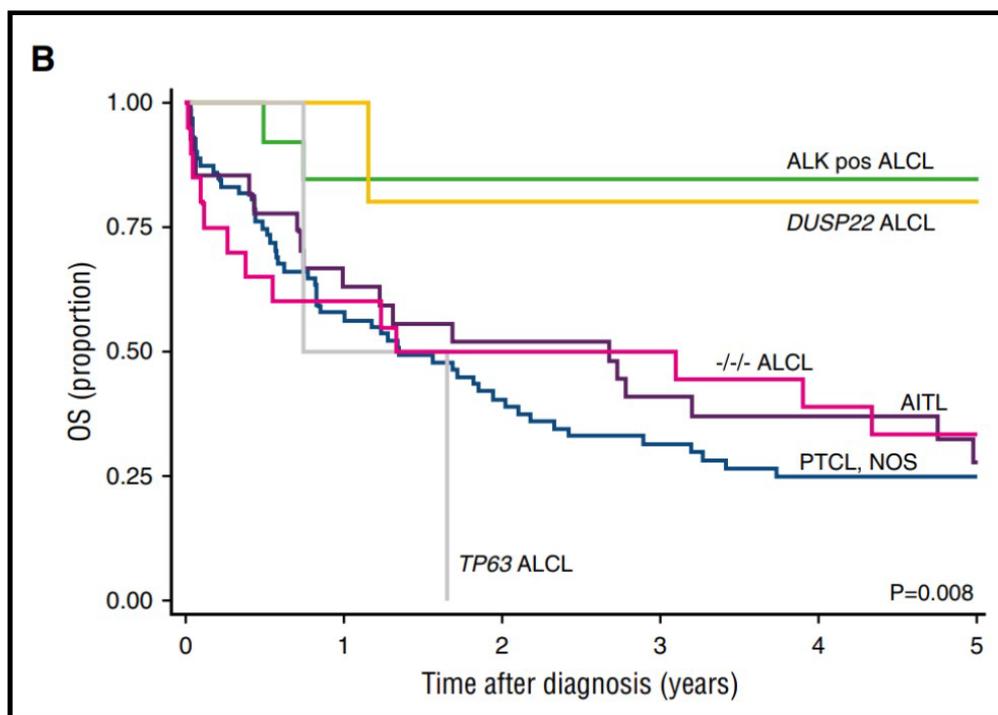


Figura 3. Sobrevida global de acuerdo al perfil molecular

(CD94 granzima y perforina) en ambas poblaciones fueron negativos. Pero también los marcadores para células T (en puntos verdes) CD7 CD2 CD3 CD5 CD8 todos ellos fueron negativos. Sólo expresaban CD4 de manera parcial y por lo tanto y como están descritos en la literatura este fenotipo correspondería a células nulas. Sin embargo, la expresión de CD30 fue contundente para confirmar la infiltración de acuerdo con el antecedente y presunción diagnóstica. Cabe destacar que la expresión de CD30 no es exclusiva de los ALCL y que, a diferencia de las células de Reed-Stemberg, por ejemplo, éstas suelen ser CD45 negativas y expresar de manera intensa CD15. A modo de referencia vemos en el cuadro de la derecha la frecuencia de expresión reportada en la literatura para una media de 50 casos. Desde el punto de vista de la CMF, salvo por la expresión de CD45, CD30, CD25, CD2 y CD4 que superan el 50%, y que en nuestro caso NO expresaba CD2 NI CD25, no podríamos asegurar que la marcación correspondiera inexorablemente a un LNH-T

anaplásico, aunque podría corresponder, la interpretación diagnóstica de estos hallazgos debe hacerse en el contexto clínico/morfológico (Figura 4).

### Hallazgos de Anatomía Patológica

El estudio histopatológico, desde el punto de vista morfológico, mostró tejido ganglionar linfático difusamente infiltrado por células atípicas de gran diámetro, con moderado citoplasma eosinófilo pálido y núcleos marcadamente pleomórficos con nucléolo central prominente, destacándose frecuentes células de tipo "hallmark" con pronunciadas escotaduras nucleares (núcleos en "herradura") (Figura 5.a). Ante este cuadro morfológico, en contexto de múltiples linfadenopatías, el primer diagnóstico presuntivo a considerar fue una neoplasia de origen linfoide, independientemente del resultado de citometría de flujo.

Posteriormente se realizó la caracterización inmunofenotípica mediante técnica de inmunohistoquímica, realizando un primer panel de anticuerpos,

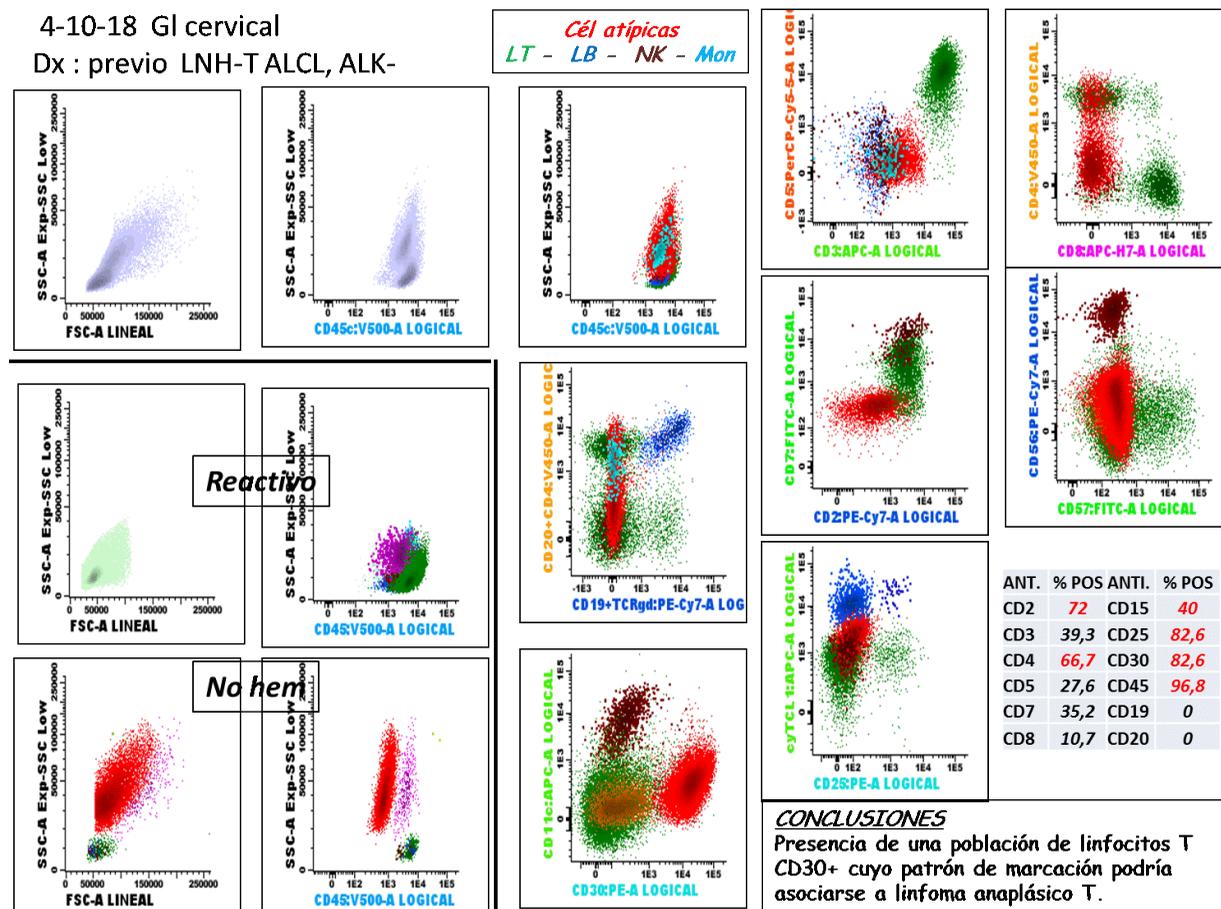
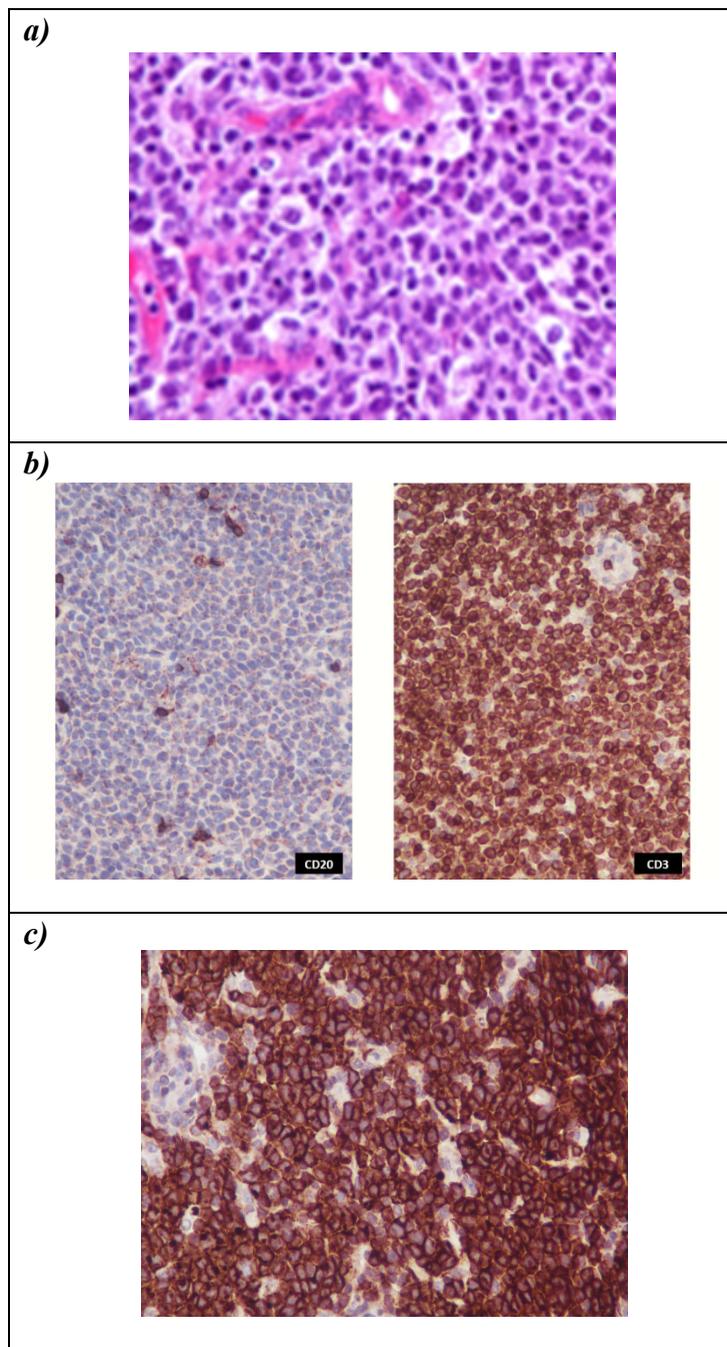


Figura 4. Hallazgos de citometría de flujo

con el que se llegó al diagnóstico preliminar descriptivo de linfoma de células T de alto grado histológico, observándose positividad para CD3 (marcador de diferenciación linfoide T), negatividad para CD20 (marcador de diferenciación linfoide B) (Figura 5.b)

y un alto índice de proliferación (Ki67~95%). El panel complementario mostró positividad fuerte y difusa para CD30 y coexpresión para CD43, CD4 y CD2, y negatividad para CD5, CD8, CD56, Granzima B y Pax5.



a) H&E. Proliferación difusa polimórfica con presencia de células linfoides grandes con escotaduras nucleares destacadas (*"hallmark cells"*).

b) Positividad para CD3 (marcador de diferenciación linfoide T), negatividad para CD20 (marcador de diferenciación linfoide B).

c) CD30. Positividad fuerte y difusa (>75%).

El contexto clínico e histomorfológico, con presencia de frecuentes células de tipo “hallmark”, asociado a un fenotipo T (CD3+CD4+CD2+) con destacada expresión de CD30 (Figura 5.c), configuran los criterios diagnósticos del *linfoma anaplásico de células grandes*, haciéndose el diagnóstico diferencial con otras entidades linfoides de linaje que puede expresar CD30, como linfoma de Hodgkin clásico, linfoma de células T periférico NOS, linfoma de células T angioinmunoblástico, entre otros.

Como paso final del algoritmo diagnóstico, se evaluó la expresión de la proteína ALK, la cual resultó negativa, llegando al diagnóstico final de *linfoma anaplásico de células grandes ALK negativo (OMS 2017)*.

La biopsia de médula ósea al momento de la recaída descartó compromiso por enfermedad linfoproliferativa.

Se realizó búsqueda de donante. El paciente presenta HLA 3/6 con un medio-hermano (potencial donante para trasplante haploidentico).

En ese momento se discutieron las opciones de tratamiento en ateneo institucional y se realizó el siguiente análisis del caso y conclusión:

Paciente joven con ALCL CD30 + y ALK negativo recaído post CHOP x 6 + TAMO

1. Quimioterapia sola no es una opción válida.
2. Opción de quimio + Talo única opción considerada curativa, aunque hay que tener en cuenta mortalidad y efectos adversos crónicos.
3. Recaída localizada.
4. Publicación reciente de control a largo plazo y posibilidad de cura en pacientes tratados únicamente con BV favorecieron esta opción.
5. Posibilidad de rescatarlo ante nueva recaída y realizar trasplante (TALO).

### 5) Tratamiento de segunda línea

**Se decidió realizar tratamiento con brentuximab vedotin 1,8 mg/kg.** El paciente pudo completar 12 ciclos. Posteriormente el tratamiento fue suspendido por neuropatía grado 3-4 (C12: junio 2019). Se realizó evaluación posterior con PET/TC (julio 2019): Sin captación patológica. Índice de Deauville 1/5.

**Discusión de la elección del tratamiento en recaída**  
Aproximadamente del 40% al 65% de los pacientes con linfoma anaplásico a células grandes sistémico

(ALCL) desarrollan enfermedad recurrente después de terapias de primera línea. En la recaída han sido históricamente resistentes con pobres resultados a los esquemas convencionales de quimioterapia y no ha habido un estándar de cuidado establecido. Las altas dosis de quimioterapia y trasplante autólogo de células madre pueden resultar en una remisión a largo plazo en el 30% al 40% de los pacientes para aquellos que no lo recibieron en primera línea.

Hasta hace pocos años no contábamos con opciones de tratamiento estándar para pacientes con ALCL R/R después trasplante autólogo como en el caso de nuestro paciente.

El trasplante alogénico en general es una opción para pacientes con ALCL ALK negativo que logran un RC o RP con terapias de segunda línea. Sin embargo, los riesgos y beneficios de este enfoque deben ser cuidadosamente discutidos con el paciente. La opción de trasplante alogénico se asocia con un riesgo significativo de morbilidad temprana y complicaciones tardías, pero ofrece la oportunidad de remisión a largo plazo.

Los reportes de trasplante alogénico para LNHTP recidivante o refractario se han estudiado en un grupo de pacientes con linfomas T incluyendo ALCL. Las tasas de SG a cinco años después del trasplante son de aproximadamente 50-60%, con tasas de mortalidad no relacionada al trasplante de 20-25%<sup>(10-12)</sup>. Brentuximab vedotin (BV) es un anticuerpo-fármaco conjugado dirigido a CD30 que representa hoy la mejor opción terapéutica entre los nuevos fármacos para el tratamiento del ALCL R/R sistémico con expresión de CD30.

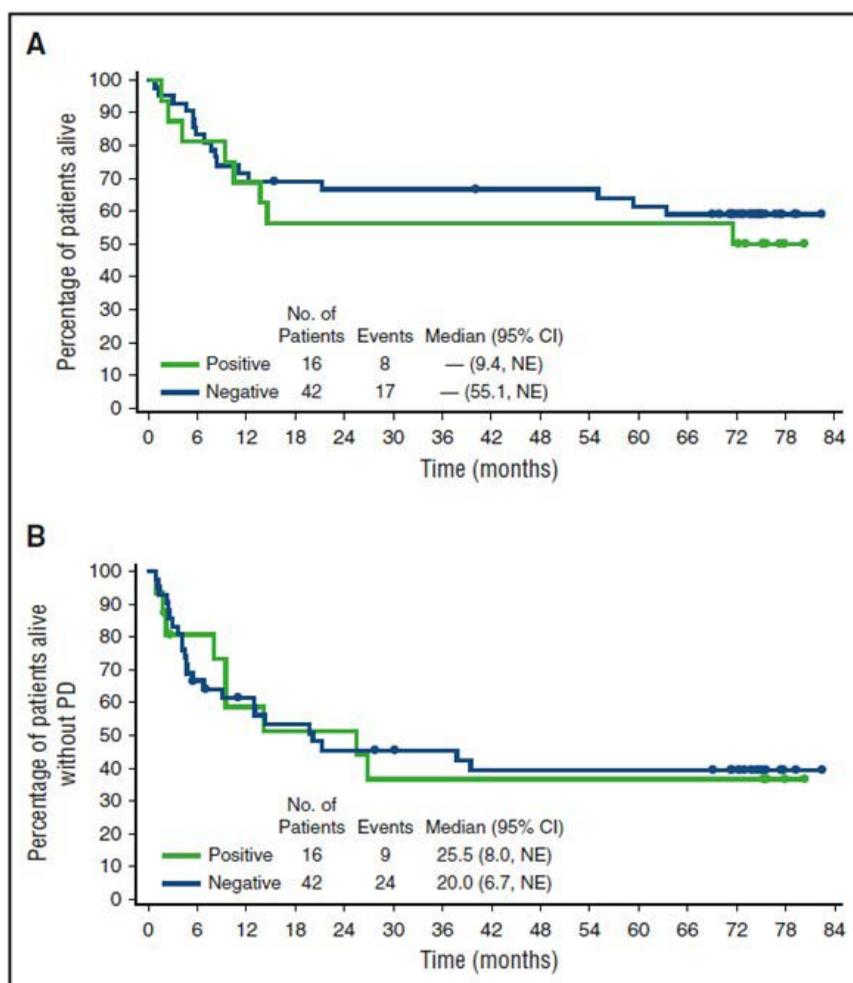
La actividad de BV en ALCL fue claramente documentado por Pro et al. en un ensayo multicéntrico de fase II, donde se trataron 58 pacientes con ALCL sistémico recidivante o refractario (1,8 mg/kg cada tres semanas durante un máximo de 16 ciclos) donde se obtuvo una respuesta global 86% con una tasa de RC del 57% con una mediana de SLP de 13,3 meses<sup>(13-14)</sup>.

Los efectos secundarios graves más comunes (grado 3/4) fueron neutropenia (21%), trombocitopenia (10%) y neuropatía sensorial periférica (10%).

En la actualización de 5 años de Pro et al. las respuestas globales de acuerdo al investigador fueron del 86% y las RC del 66%, (Tabla 2)<sup>(15)</sup>. La duración de respuesta obtenida al BV fue independiente del estatus de ALK (Figura 6).

**Tabla 2.** Respuesta global y duración de la respuesta por investigador

Results	n = 58	95% CI
Objective response (%)	86	74.6-93.9*
CR (%)	66	51.9-77.5*
Partial response (%)	21	
Stable disease (%)	7	
Progressive disease (%)	3	
Not evaluable (%)†	3	
Median duration of objective response (months)	25.6	11.8-NE‡
Median duration of response in patients with CR (months)	Not reached	20.0-NE‡
Median PFS (months)	20.0	9.4-NE‡
Median OS (months)	Not reached	21.3-NE‡



**Figura 6.** SG y SLP según el estatus de ALK

En los pacientes con RC (38 de 58, 66%) la SLP para los que recibieron como consolidación un trasplante fue mejor en comparación con los pacientes sin trasplante (69% vs. 48%) aunque aproximadamente la mitad de estos últimos lograron control de la enfermedad a largo plazo (Figura 6). Los pacientes que lograron RC con BV presentaron tasas de SG y SLP del 79% y 57% respectivamente con una mediana de duración de respuesta y SG no alcanzada. Aproximadamente el 91% de los pacientes que experimentaron neuropatía periférica con BV tuvieron resolución o mejoría de los síntomas.

Entre los 38 pacientes que lograron RC, 16 se sometieron como consolidación a un trasplante de células hematopoyéticas. Entre estos 16 pacientes que recibieron un trasplante, los resultados a los 5 años fueron similares entre los pacientes que se sometieron a un trasplante autólogo en comparación con los pacientes que recibieron trasplante alogénico. De los 8 pacientes que recibieron un trasplante alogénico, 6 se habían sometido a un trasplante autólogo previo al ingreso al estudio. La mediana de SLP para los 22 pacientes que no procedieron al trasplante fue 39,4 meses con una tasa de SLP a 5 años del 48% (Figura 7). De los 22 pacientes que no recibieron SCT, 12 (54%) estaban vivos sin enfermedad progresiva en último seguimiento y la tasa de SG a 5 años fue del

81% con una mediana no alcanzada aún, evidenciando que es posible tener una posibilidad de control a largo plazo e incluso de estos pacientes que antaño eran de muy mal pronóstico. Incluso algunos expertos hablan de la posibilidad de cura<sup>(16)</sup>.

**Otros agentes -pralatrexate, romidepsin y belinostat- están aprobados por la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA) para tratar el LNHTP recidivante/refractario. Ninguno tiene una actividad preferencial clara en ALCL<sup>(17-19)</sup>.**

En conclusión, es posible obtener remisiones completas duraderas en pacientes con LNHTP/ALCL R/R tratados con BV monoterapia y es hoy en general la segunda línea preferida para aquellos que no hayan hecho BV de inicio generalmente de acuerdo al estudio ECHELON2 (CHP + BV). La consolidación con trasplante alogénico/autólogo deberá evaluarse de acuerdo al estado del paciente, comorbilidades y consolidación con trasplante previo.

Actualmente el paciente permanece en seguimiento. Su último control fue en febrero 2021, presentaba examen físico normal con estado funcional ECOG: 0. La neuropatía periférica secundaria a BV remitió a grado 1. Los resultados de laboratorio y tomografía computada con contraste son normales. El paciente continúa en remisión completa.

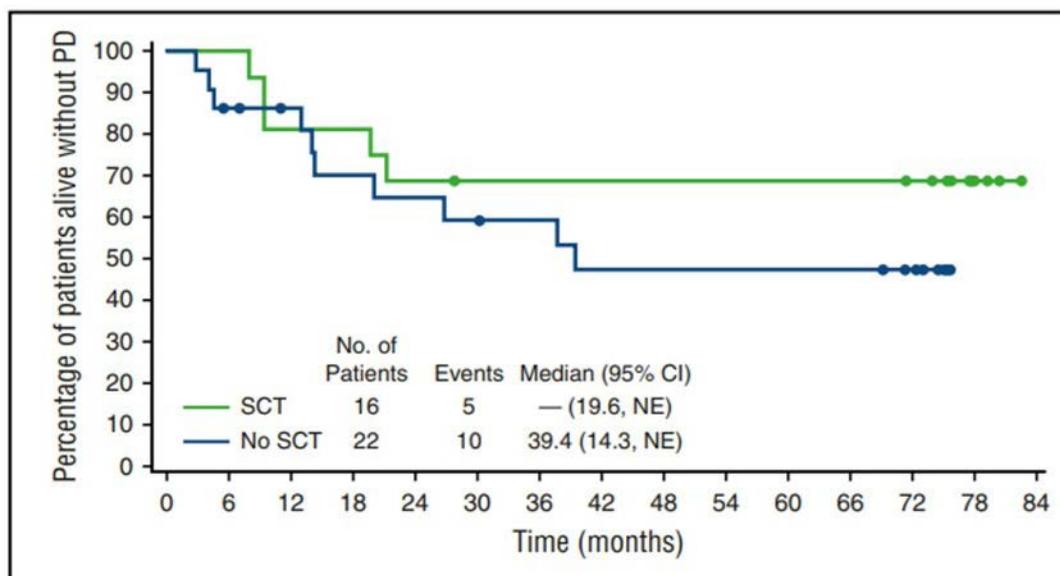


Figura 7. SLP según estatus de TCPH

**Conflictos de interés:** El Dr Miguel Pavlovsky declara haber recibido honorarios por parte de Janssen, Abbvie, AstraZeneca en concepto de Advisory Board. Por parte de Janssen, Abbvie, AstraZeneca y Vari-farma en concepto de conferencias y por parte de Roche, Janssen, Abbvie y Raffo por viajes. El resto de los autores declara no poseer conflictos de interés.

### Bibliografía

1. Comparison of referring and final pathology for patients with National Comprehensive Cancer Center Network. Herrera et al. *Cancer* 2014
2. Vose J, Armitage J, Weisenburger D; International T-Cell Lymphoma Project. International peripheral T-cell and natural killer/T-cell lymphoma study: pathology findings and clinical outcomes. *J Clin Oncol*. 2008 Sep 1;26(25):4124-30.
3. Iqbal J, Wright G, Wang C, Rosenwald A, Gascoyne RD, Weisenburger DD, Greiner TC, Smith L, Guo S, Wilcox RA, Teh BT, Lim ST, Tan SY, Rimsza LM, Jaffe ES, Campo E, Martinez A, Delabie J, Braziel RM, Cook JR, Tubbs RR, Ott G, Geissinger E, Gaulard P, Piccaluga PP, Pileri SA, Au WY, Nakamura S, Seto M, Berger F, de Leval L, Connors JM, Armitage J, Vose J, Chan WC, Staudt LM; Lymphoma Leukemia Molecular Profiling Project and the International Peripheral T-cell Lymphoma Project. Gene expression signatures delineate biological and prognostic subgroups in peripheral T-cell lymphoma. *Blood*. 2014 May 8;123(19):2915-23.
4. Modified from: Gutierrez-Garcia: *Ann Oncol*. 2011; de Baaij LR, *Clin Can res* 2015; Federico et al *BJH* 2018
5. Abouyabis AN, Shenoy PJ, Sinha R, Flowers CR, Lechowicz MJ. A Systematic Review and Meta-Analysis of Front-line Anthracycline-Based Chemotherapy Regimens for Peripheral T-Cell Lymphoma. *ISRN Hematol*. 2011;2011:623924.
6. Schmitz N, Trümper L, Ziepert M, Nickelsen M, Ho AD, Metzner B, Peter N, Loeffler M, Rosenwald A, Pfreundschuh M. Treatment and prognosis of mature T-cell and NK-cell lymphoma: an analysis of patients with T-cell lymphoma treated in studies of the German High-Grade Non-Hodgkin Lymphoma Study Group. *Blood*. 2010 Nov 4;116(18):3418-25.
7. Carson KR, Horwitz SM, Pinter-Brown LC, Rosen ST, Pro B, Hsi ED, Federico M, Gisselbrecht C, Schwartz M, Bellm LA, Acosta MA, Shustov AR, Advani RH, Feldman TA, Lechowicz MJ, Smith SM, Lansigan F, Tulpule A, Craig MD, Greer JP, Kahl BS, Leach JW, Morganstein N, Casulo C, Park SI, Foss FM. A prospective cohort study of patients with peripheral T-cell lymphoma in the United States. *Cancer*. 2017 Apr 1;123(7):1174-1183.
8. Schmitz N, Truemper LH, Bouabdallah K, Ziepert M, Leclerc M, Cartron G, Jaccard A, Reimer P, Wagner-Drouet EM, Wilhelm M, Sanhes L, Lamy T, de Leval L, Rosenwald A, Roussel M, Kroschinsky FP, Lindemann WW, Dreger P, Viardot A, Milpied NJ, Gisselbrecht C, Wulf GG, Gyan E, Gaulard P, Bay JO, Glass B, Poeschel V, Damaj G, Sibon D, Delmer AJ, Bilger K, Banos A, Haenel M, Dreyling M, Metzner B, Keller U, Brulke F, Friedrichs B, Nickelsen M, Altmann B, Tournilhac O. A randomized phase 3 trial of auto vs. allo transplantation as part of first-line therapy in poor-risk peripheral T-NHL. *Blood*. 2020 Dec 17;blood.2020008825.
9. Pedersen MB, Hamilton-Dutoit SJ, Bendix K, Ketterling RP, Bedroske PP, Luoma IM, Sattler CA, Boddicker RL, Bennani NN, Nørgaard P, Møller MB, Steiniche T, d'Amore F, Feldman AL. DUSP22 and TP63 rearrangements predict outcome of ALK-negative anaplastic large cell lymphoma: a Danish cohort study. *Blood*. 2017 Jul 27;130(4):554-557.
10. Corradini P, Doderio A, Zallio F et al. Graft-versus-lymphoma effect in relapsed peripheral T-cell non-Hodgkin's lymphomas after reduced-intensity conditioning followed by allogeneic transplantation of hematopoietic cells. *J Clin Oncol*. 2004; 22:2172.
11. Shustov AR, Gooley TA, Sandmaier BM et al. Allogeneic haematopoietic cell transplantation after non-myeloablative conditioning in patients with T-cell and natural killer-cell lymphomas. *Br J Haematol*. 2010; 150:170.
12. Jacobsen ED, Kim HT, Ho VT et al. A large single-center experience with allogeneic stem-cell transplantation for peripheral T-cell non-Hodgkin lymphoma and advanced mycosis fungoides/Sezary syndrome. *Ann Oncol*. 2011; 22:1608.
13. Pro B, Advani R, Brice P et al. Brentuximab vedotin (SGN-35) in patients with relapsed or refractory systemic anaplastic large-cell lymphoma: results of a phase II study. *J Clin Oncol*. 2012;30(18):2190-2196.
14. Younes A, Bartlett NL, Leonard JP et al. Brentuximab vedotin (SGN-35) for relapsed CD30-positive lymphomas. *N Engl J Med*. 2010;363(19):1812-1821.
15. Pro B, Advani R, Brice P et al. Five-year results of

- brentuximab vedotin in patients with relapsed or refractory systemic anaplastic large cell lymphoma. *Blood*. 2017; 130(25):2709-2717.
16. Zinzani PL. ALCL: is it now a curable disease? *Blood*. 2017 Dec 21;130(25):2691-2692.
  17. O'Connor OA, Pro B, Pinter-Brown L et al. Pralatrexate in patients with relapsed or refractory peripheral T-cell lymphoma: results from the pivotal PROPEL study. *J Clin Oncol*. 2011;29(9):1182-1189.
  18. Coiffier B, Pro B, Prince HM et al. Results from a pivotal, open-label, phase II study of romidepsin in relapsed or refractory peripheral T-cell lymphoma after prior systemic therapy. *J Clin Oncol*. 2012; 30(6):631-636.
  19. O'Connor OA, Horwitz S, Masszi T et al. Belinostat in patients with relapsed or refractory peripheral T-cell lymphoma: results of the pivotal phase II BELIEF (CLN-19) study. *J Clin Oncol*. 2015;33(23):2492-2499.



**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.

# Selinexor un inhibidor de XPO1

## Selinexor an XPO1 inhibitor

Cristian Maximiliano Seehaus

*Hospital Italiano de Buenos Aires*

cristian.seehaus@hospitalitaliano.org.ar

Fecha recepción: 11/4/2021

Fecha aprobación: 20/04/2021



**NUEVAS  
DROGAS**

HEMATOLOGÍA  
Volumen 25 n° 1: 56-61  
Enero - Abril 2021

**Palabras claves:** Selinexor,  
mieloma múltiple,  
inhibidor selectivo de la exportación nuclear (ISEN),  
exportina-1 (XPO-1).

**Keywords:** Selinexor,  
multiple myeloma,  
selective inhibitor of nuclear export (SINE),  
exportin-1 (XPO-1).

### Resumen

El mieloma múltiple (MM) continúa siendo una enfermedad incurable a pesar de los avances en su tratamiento. Selinexor es el primer inhibidor oral de exportina-1 (XPO-1), con un mecanismo de acción distinto a los fármacos actualmente disponibles. Fue aprobado por la Administración de Drogas y Alimentos de EE.UU (FDA) en combinación con dexametasona o con bortezomib y dexametasona para pacientes con MM recaído o refractario (MMRR). Actualmente hay varios ensayos clínicos en curso en combinación con diferentes regímenes de tratamiento con resultados muy alentadores. Las principales toxicidades del selinexor son hematológicas (trombocitopenia) y trastornos gastrointestinales, (náuseas y diarrea), sin embargo son manejables con medidas de sostén adecuadas.

Selinexor, es un fármaco novedoso, siendo una alternativa para pacientes que no tienen otras opciones terapéuticas como los “refractarios de triple clase”.

### Abstract

Despite improvements in treatment, multiple myeloma (MM) remains an incurable disease. Selinexor is a first-in-class, oral, selective inhibitor of exportin-1 (XPO1), with a different mechanism of action than currently available drugs. The US Food and Drug Administration (FDA) approved it in combination with dexamethasone or with bortezomib and dexamethasone for patients with relapsed/refractory MM (RRMM). There are several ongoing clinical trials in combination with different treatment regimens with promising results. The main toxicities of selinexor are hematological (mainly thrombocytopenia) and

gastrointestinal disorders (nausea and diarrhea), however they are manageable with adequate support measures. Selinexor is a novel drug, an alternative for patients "triple-class refractory" who do not have other therapeutic options.

### Introducción

El MM continúa siendo una enfermedad incurable a pesar de los importantes avances en los últimos años. Su tratamiento incluye la combinación de fármacos inmunomoduladores (IMiD), inhibidores del proteosoma (IP) y anticuerpos monoclonales (AcMo); que han mejorado notablemente la supervivencia de los pacientes<sup>(1)</sup>.

El MM se caracteriza por recaídas y resistencia (R/R) a los tratamientos, surge así la necesidad de encontrar mejores drogas o terapias dirigidas que minimicen o eliminen la probabilidad de recaídas. Es cada vez es más frecuente encontrar pacientes denominados "refractarios de triple clase" (refractarios a IMiD, IP y AcMo), donde las opciones terapéuticas son escasas. Muchos de ellos reciben tratamiento con cinco de los agentes actualmente en uso (bortezomib, carfilzomib, lenalidomida, pomalidomida y daratumumab) siendo penta-expuestos. La supervivencia global (SG) en pacientes con MMRR a estos fármacos es corta; un ejemplo son los refractarios a daratumumab con una mediana de SG de 1,7 a 3,0 meses<sup>(2,3)</sup>.

Los mecanismos implicados en la R/R del MM son múltiples. Las células plasmáticas (CPs) se encuentran principalmente en la médula ósea (MO), en un microambiente hipóxico, lo cual juega un rol fundamental en la proliferación, supervivencia y resistencia a los fármacos. Las CPs en la enfermedad R/R, son menos dependientes del microambiente, ya que surgen clones proliferativos que adquieren alteraciones genéticas adicionales<sup>(4)</sup>. La identificación de moléculas expresadas en la superficie celular, así como las vías involucradas en la supervivencia celular, ayudan a identificar nuevos objetivos farmacológicos. Así surgen diversas opciones terapéuticas contra estas moléculas, como el selinexor, que en un futuro podrían cambiar el pronóstico de los pacientes con MMRR.

### Selinexor - Mecanismo de acción

Selinexor es el primer inhibidor oral selectivo de la exportación nuclear (SINE), lentamente reversible,

que bloquea la XPO1<sup>(5)</sup>. La XPO1, también conocida como región de mantenimiento del cromosoma 1 (CRM-1), es una proteína que media la exportación nuclear de la mayoría de las proteínas supresoras de tumores, el receptor de glucocorticoides y los ARNm de oncoproteínas unidos al factor de iniciación eucariota 4E (elf4E). Selinexor se une a Cys528 en el bolsillo de unión de XPO1, forzando la localización nuclear y la activación de proteínas supresoras de tumores (por ej. p53), atrapando IκBα en el núcleo para suprimir la actividad del factor nuclear κB y evitando la traducción de ARNm de oncoproteínas (por ej. c-myc y ciclina-D). La inhibición de XPO1 por selinexor promueve la apoptosis en células tumorales al bloquear los mecanismos detallados anteriormente. La XPO1 se sobreexpresa en diferentes tumores, incluido el MM donde se relaciona con un aumento de la enfermedad ósea, enfermedad avanzada, resistencia a los tratamientos y una supervivencia más corta.

La hipoxia media la progresión tumoral y la resistencia a los fármacos en las células del MM. Selinexor podría volver a sensibilizar las células a bortezomib según estudios *in vitro* e *in vivo*, pudiendo superar la resistencia a fármacos inducida por hipoxia<sup>(6)</sup>. Las células normales sufren una detención reversible del ciclo celular después de la inhibición de XPO1 y se recuperan cuando se elimina el bloqueo. Selinexor tiene biodisponibilidad oral, con una vida media ( $t_{1/2}$ ) de aproximadamente 6 a 8 hs.

### Selinexor en el tratamiento del MMRR

El primer ensayo que llevó a la aprobación del selinexor fue el estudio multicéntrico de fase IIB STORM<sup>(7)</sup>, que evaluó selinexor con dexametasona en 122 pacientes con MMRR que habían sido tratados previamente con tres o más regímenes de tratamiento, incluido un agente alquilante, lenalidomida, pomalidomida, bortezomib, carfilzomib y daratumumab. La mediana de edad fue 65 años (rango 40-86) y la mediana de regímenes previos fue de 7 (rango 3-18). El 53% presentó anomalías citogenéticas de alto riesgo. El estudio alcanzó su criterio de valoración principal con una tasa de respuesta global (TRG), definida como respuesta parcial (RP) o mejor, de 26.0% (IC 95%, 19.0-35.0), incluidas dos remisiones completas (RC), seis muy buena respuesta parcial (MBRP) y 24 RP. La tasa de beneficio clínico (TBC) definida como respuesta mínima (RM) o

mejor fue del 39%. La mediana de sobrevida libre de progresión (SLP) fue de 3.7 meses (IC 95% 3.0-5.3), y la de SG fue de 8.6 meses (IC 95% 6.2-11.3). Para los pacientes que lograron una RM o mejor (mínima, parcial o completa), la SG media fue de 15.6 meses. En un análisis de subgrupos de 83 pacientes con enfermedad penta-refractaria, la TRG fue del 25.3% (IC 95% 16.4-36.0).

Los eventos adversos (EA) de grado 3 o 4 (G3-4) más comunes fueron trombocitopenia (59%), anemia (44%), fatiga (25%), hiponatremia (22%) y neutropenia (21%). Los eventos adversos emergentes del tratamiento (EAET), definido como la presencia uno o más EA cualquier grado, fueron del 100%. En total, el 18% de los pacientes interrumpieron el tratamiento debido a EA relacionados con selinexor.

El esquema de dosificación de selinexor fue 80 mg por vía oral en combinación con 20 mg de dexametasona, semanalmente los días 1 y 3, en ciclos de 4 semanas hasta la progresión de la enfermedad, la muerte o la interrupción del tratamiento. Esta forma de dosificación intenta lograr la máxima destrucción celular en pacientes refractarios. Se destaca que la población estudiada en el STORM además de ser penta-refractaria también tenía una enfermedad rápidamente progresiva. Como resultado, las reducciones de dosis fueron frecuentes.

El estudio fase III BOSTON<sup>(8)</sup> es un ensayo aleatorizado (1:1), multicéntrico con un comparador activo de 402 pacientes con MMRR que recibieron al menos una y como máximo tres terapias previas. Comparó SVd (selinexor, bortezomib y dexametasona) versus Vd. Utilizó una dosis semanal de 100 mg de selinexor, 1.3 mg/m<sup>2</sup> de bortezomib y 20 mg de dexametasona en la rama experimental y una dosis bisemanal de bortezomib y dexametasona en la rama control. La mediana de edad fue 67 años (RIC 59-73). Presentaron alteraciones citogenéticas de alto riesgo 192 pacientes (48%). La mediana del número de regímenes previos fue de dos (1-2), con 75 pacientes (19%) que recibieron tres líneas de terapia previas. El objetivo principal fue la SLP. En comparación SVd se asoció con una mejora significativa en las tasas de respuesta y sobrevida, tanto en la población general como por subgrupo de pacientes (edad, riesgo citogenético, número de terapias previas y función renal). La TRG fue significativamente mayor en el grupo SVd (76.4% [IC 95% 69.8-82.2]) que en el grupo Vd (62.3% [55.3-68%.0]; odds ratio (OR)

1.96 [IC 95% 1.3-3.1], p=0.0012). La proporción de pacientes con una MBRP o mejor fue 44.6% (IC 95% 37.5-51.9) en SVd vs. 32.4% (26.0-39.2) en Vd (OR 1.66 [1.1-2.5], p=0.0082). A los pacientes del grupo de control que progresaron, se les ofreció pasar a un tratamiento basado en selinexor. La mediana de SLP fue de 13.9 meses (IC 95% 11.7-NE) con SVd y de 9.5 meses (IC 95% 8.11-10.78) con Vd (HR 0.70 [IC 95% 0.53-0.93], p=0.0075).

Los EA G3-4 más frecuentes fueron en la rama SVd vs. Vd trombocitopenia (39% vs. 17%), astenia (13% vs. 1%), anemia (16% vs. 10%) y neumonía (11% vs. 11%). La tasa de interrupción del tratamiento por EA fue del 19% y un 64% de los pacientes tuvieron una reducción en la dosis de selinexor. Si bien la neuropatía periférica G<sub>2</sub> fue menos frecuente con SVd (21%) que en el grupo control (34%; OR 0.50 [IC 95% 0.32-0.79], p=0.0013), la misma fue el EA más común que resultó en la interrupción del tratamiento (4,6% vs. 7,4%). Se debe tener en cuenta, que en SVd el bortezomib se administró una vez por semana mientras que en Vd dos veces por semana. La combinación de selinexor con bortezomib es un régimen clínicamente relevante. Muchos pacientes son sensibles al bortezomib, tanto en recaídas tempranas o tardías. Hay estudios donde se ha probado que la inhibición de XPO1 supera la resistencia a los IP mediante la inactivación de la vía NFκB por IκBα. Esto se observó en pacientes refractarios tanto a bortezomib como a carfilzomib<sup>(9)</sup>. No contamos con datos aún sobre el rol de ixazomib en este grupo de pacientes.

El estudio STOMP, es un ensayo de expansión y escalada de dosis de fase Ib/II que evaluó selinexor en combinación con ocho terapias establecidas en nueve brazos para el tratamiento de pacientes con MMRR (incluyen combinación con IMiD, IP y AcMo)<sup>(10)</sup>.

La combinación con carfilzomib (SKd) es una de sus ramas, administrando dos veces por semana 60 mg de selinexor y 20/27 mg/m<sup>2</sup> de carfilzomib en un grupo de pacientes muy pretratados, con una mediana de cuatro líneas de terapia previa (rango 2-10). La mayoría eran doble refractarios-cuádruple expuestos (81%). La mediana de SLP fue de 3,7 meses y la de SG fue de 22,4 meses. La TBC fue del 71% con un perfil de toxicidad aceptable. Los EA fueron de G1-2 y en su mayoría hematológicos, los EANH más comunes fueron fatiga, náuseas y disnea<sup>(11)</sup>. El

estudio STOMP ha utilizado además la dosificación semanal de carfilzomib, luego de los resultados del estudio ARROW<sup>(12)</sup>. Se administró 80 mg de selinexor semanales con 56 mg/m<sup>2</sup> de carfilzomib semanal. Los resultados fueron una TRG del 78% en pacientes con una mediana de 4 líneas de tratamiento previas (rango 2-8)<sup>(13)</sup>.

Otra de las ramas del estudio es la combinación con daratumumab (SDd), utilizando 100 mg de selinexor semanales con 16 mg/kg de daratumumab. Se presentaron los resultados de los primeros 34 pacientes. La mediana de terapias previas fue de 3 (rango 2-10). La TRG para toda la población fue del 69%, con una TRG del 73% en el grupo sin exposición previa a daratumumab. La mediana de SLP fue de 12,5 meses en todo el grupo. El régimen fue bien tolerado, con las toxicidades hematológicas esperadas y EANE manejables.

Selinexor se ha combinado también con otras quimioterapias orales habituales en el MM en ensayos fase Ib/II. La combinación con lenalidomida (SRd) mostró que el triplete podría ser eficaz en pacientes con MMRR no expuestos a lenalidomida<sup>(14)</sup>. La combinación con pomalidomida (SPd), obtuvo resultados similares a otros ensayos previos con regímenes de tripletes basados en pomalidomida con una TRG del 58%<sup>(15)</sup>. Mientras que en la combinación con ixazomib (SId) el 72% de los pacientes presentaron trombocitopenia (G3-4 en el 62%) y la interrupción del tratamiento debido a toxicidad gastrointestinal fue frecuente, por lo tanto el estudio no pasó a la fase de expansión<sup>(16)</sup>. Era un grupo de pacientes con una mediana de 5 líneas de tratamiento previo (rango 1-11).

Dentro de los ensayos disponibles a la fecha, siete pacientes que recibieron tratamiento basado en selinexor (1 Sd, 1 SVd, 5 SKd) después de la progresión a la terapia con CAR T-cells. Presentaban una mediana de 10 líneas de tratamiento previo y 4 de ellos eran penta-refractarios. Las respuestas a los regímenes basados en selinexor fueron una RC estricta, tres MBRP, dos RP y una RM. Estos datos sugieren que los tratamientos basados en selinexor son una alternativa posible en pacientes R/R a terapias celulares, probablemente debido al mecanismo de acción distinto<sup>(17)</sup>.

### Posología y precauciones a tener en cuenta

Las tabletas se deben tragar y no se deben triturar ni masticar.

Régimen Sd (pacientes que han recibido al menos 4 líneas previas): 80 mg/dosis dos veces por semana los días 1 y 3 de cada semana (en combinación con dexametasona 20 mg). Régimen de SVd (pacientes que han recibido al menos 1 tratamiento previo): 100 mg una vez a la semana el día 1 de cada semana (en combinación con bortezomib y dexametasona). Las combinaciones con otros tripletes a la fecha no han sido aprobadas fuera de un ensayo clínico.

No requiere ajuste de dosis en insuficiencia renal, en paciente en hemodiálisis o insuficiencia hepática.

En cuanto a su toxicidad, presenta un tropismo por las plaquetas, siendo la trombocitopenia el principal EA hematológico. Fue la principal causa de modificación de dosis en los ensayos clínicos. En pacientes con tratamiento inicial y citopenias relacionadas con la enfermedad, puede ser necesario el uso de ATPO (eltrombopag o romiplostim) para continuar con el tratamiento. La utilización de eritropoyetina para corregir la anemia puede ayudar tanto a compensar la fatiga inducida por la anemia como a prevenir la necesidad de soporte transfusional. Filgrastim o peg-filgrastim se pueden administrar concomitantemente con selinexor según necesidad para corregir o prevenir la neutropenia.

Las náuseas son una de las EANH más comunes. La mayoría de los pacientes requerirán múltiples agentes antieméticos para manejarlas adecuadamente. Incluye el uso profiláctico de esteroides y ondansetrón. Se sugiere evaluar el uso de olanzapina o aprepitant en aquellos pacientes con alto riesgo de náuseas y vómitos inducidos por la quimioterapia. Para los síntomas gastrointestinales inferiores como diarrea, la loperamida es eficaz.

Los primeros ensayos con selinexor describieron hiponatremia. La mayoría fueron clínicamente leves. Se debe monitorear el estado de hidratación y corregir según sea la magnitud y causa.

Se sugiere monitorizar el recuento de glóbulos rojos y blancos, plaquetas, ionograma, función renal, peso y estado nutricional, al inicio del tratamiento y durante todo el tratamiento, con más frecuencia durante los primeros 3 meses de tratamiento.

### Aprobación

La FDA en base a los resultados del ensayo STORM otorgó una aprobación acelerada en julio de 2019 para el tratamiento de pacientes adultos con MMRR que han recibido al menos cuatro líneas previas para

el MM y cuya enfermedad es refractaria a al menos dos IP, dos IMiD y un AcMo. Luego de esta aprobación inicial, en diciembre de 2020, la FDA aprobó selinexor en combinación con bortezomib y dexametasona para pacientes con MMRR que han recibido al menos una terapia previa. La Agencia Europea de Medicamentos (EMA) aún no ha aprobado su uso. En la Argentina tampoco aún fue aprobada por ANMAT, existiendo un programa de uso pasivo.

### Conclusión

Los pacientes con MMRR que no responden a los tratamientos actualmente disponibles, tienen un pronóstico desfavorable, con pocos meses de supervivencia. En este grupo se encuentran los pacientes tratados con cinco líneas terapéuticas previas, denominados “penta-refractarios”. Incluso a pesar del desarrollo y resultado alentadores de las terapias

celulares, los pacientes recaen, transformándose en pacientes “hexa-refractarios”. El uso de tripletes y cuadrupletes en la inducción, si bien han mejorado las respuestas y supervivencia, ha permitido que existan pacientes “refractarios de triple clase” en forma cada vez más temprana.

Selinexor es un fármaco oral, con un mecanismo de acción distinto e innovador para los pacientes con MMRR que no tienen otras opciones terapéuticas. La adición de selinexor a otros tratamientos estándares del MM han demostrado resultados prometedores. Es necesaria la correcta selección del paciente para determinar la combinación óptima basada en selinexor según el estado de su enfermedad, los tratamientos previos y sus antecedentes. Se necesitan estudios para evaluar el efecto de selinexor en otros subgrupos de pacientes, como enfermedad extramedular, compromiso del sistema nervioso central o leucemia de células plasmáticas.

**Conflictos de interés:** EEL autor declara haber recibido honorarios por parte de Amgen, Janssen, Novartis y Takeda por concepto de conferencias y actividades educativas en las que ha participado.

### Bibliografía

- van Beurden-Tan CHY, Franken MG, Blommestein HM y col. Systematic Literature Review and Network Meta-Analysis of Treatment Outcomes in Relapsed and/or Refractory Multiple Myeloma. *J Clin Oncol*. 2017;35: 1312–1319.
- Kumar SK, Dimopoulos MA, Kastritis E y col. Natural history of relapsed myeloma, refractory to immunomodulatory drugs and proteasome inhibitors: a multicenter IMWG study. *Leukemia*. 2017;31: 2443–2448.
- Gandhi UH, Cornell RF, Lakshman A y col. Outcomes of patients with multiple myeloma refractory to CD38-targeted monoclonal antibody therapy. *Leukemia*. 2019;33: 2266–2275.
- Giuliani N, Accardi F, Marchica V y col. Novel targets for the treatment of relapsing multiple myeloma. *Expert Rev Hematol*. 2019;12: 481–496.
- Richter J, Madduri D, Richard S y col. Selinexor in relapsed/refractory multiple myeloma. *Ther Adv Hematol*. 2020;11: 2040620720930629.
- Barbara Muz, Fedá Azab, Pilar de la Puente y col. Selinexor Overcomes Hypoxia-Induced Drug Resistance in Multiple Myeloma. *Transl Oncol*. 2017;10: 632–640.
- Chari A, Vogl DT, Gavriatopoulou M y col. Oral Selinexor-Dexamethasone for Triple-Class Refractory Multiple Myeloma. *N Engl J Med*. 2019;381: 727–738.
- Grosicki S, Simonova M, Spicka I y col. Once-per-week selinexor, bortezomib, and dexamethasone versus twice-per-week bortezomib and dexamethasone in patients with multiple myeloma (BOSTON): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet*. 2020;396: 1563–1573.
- Turner JG, Kashyap T, Dawson JL y col. XPO1 inhibitor combination therapy with bortezomib or carfilzomib induces nuclear localization of IκBα and overcomes acquired proteasome inhibitor resistance in human multiple myeloma. *Oncotarget*. 2016;7: 78896–78909.
- Selinexor and Backbone Treatments of Multiple Myeloma Patients - ClinicalTrials.gov. [cited 1 Apr 2021]. Available: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02343042>
- Jakubowiak AJ, Jasielc JK, Rosenbaum CA y col. Phase 1 study of selinexor plus carfilzomib and dexamethasone for the treatment of relapsed/refractory multiple myeloma. *Br J Haematol*. 2019;186: 549–560.
- Moreau P, Mateos MV, Berenson JR y col. Once weekly versus twice weekly carfilzomib dosing in patients with relapsed and refractory multiple my-

- eloma (A.R.R.O.W.): interim analysis results of a randomised, phase 3 study. *The Lancet Oncology*. 2018. pp. 953–964.
13. Gasparetto C, Schiller GJ, Callander NS y col. A Phase 1b/2 Study of selinexor, carfilzomib, and dexamethasone (SKd) in relapsed/refractory multiple myeloma (RRMM). *ASH*; 2019. Available: [https://ashpublications.org/blood/article-abstract/134/Supplement\\_1/3157/423953](https://ashpublications.org/blood/article-abstract/134/Supplement_1/3157/423953)
  14. White D, LeBlanc R, Venner C y col. Safety and Efficacy of the Combination of Selinexor, Lenalidomide and Dexamethasone (SRd) in Patients with Relapsed/Refractory Multiple Myeloma (RRMM). *Clinical Lymphoma Myeloma and Leukemia*. 2019. p. e55.
  15. Chen CI, Bahlis NJ, Gasparetto C y col. Selinexor in Combination with Pomalidomide and Dexamethasone (SPd) for Treatment of Patients with Relapsed Refractory Multiple Myeloma (RRMM). *Blood*. 2020. pp. 18–19.
  16. Li C, Cao W, Que Y y col. A phase I study of anti-BCMA CAR T cell therapy in relapsed/refractory multiple myeloma and plasma cell leukemia. *Clin Transl Med*. 2021;11: e346.
  17. Mikhael J, Noonan KR, Faiman B y col. Consensus Recommendations for the Clinical Management of Patients With Multiple Myeloma Treated With Selinexor. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2020;20: 351–357.



**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.

# Tromboprofilaxis en pacientes internados con SARS-COV-2 en Argentina: resultados de una encuesta

## Results of the survey on thromboprophylaxis in patients with SARS-COV-2 in Argentina

Casais, Patricia.

<sup>1</sup> Centro de Hematología Pavlovsky.

<sup>2</sup> Grupo de Investigación en Epidemiología Clínica y Evidencia, Instituto de Investigaciones en Salud Pública, Universidad de Buenos Aires.

pcasais@hotmail.com

Fecha recepción: 28/12/2020

Fecha aprobación: 19/2/2021



COMUNICACIÓN  
BREVE

HEMATOLOGÍA  
Volumen 25 n° 1: 62-65  
Enero - Abril 2021

**Palabras claves:** tromboprofilaxis, SARS-Covid-2, encuesta.

**Keywords:** thromboprophylaxis, SARS-Covid-2, survey.

La pandemia por SARS-Cov-2 colocó a los médicos en una situación excepcional: la de dejar de lado el paradigma de la medicina basada en la evidencia para ejercer la medicina basada en la poca experiencia ajena (la de quienes nos precedieron en la pandemia) y tomar decisiones terapéuticas sin ninguna evidencia científica sólida. La mayoría de las publicaciones iniciales eran reportes de casos, estudios observacionales, retrospectivos. Algunas publicaciones ni siquiera habían sido evaluadas por los pares.

La literatura de comienzo del año pasado relataba la alta incidencia de complicaciones trombóticas observadas en pacientes con SARS-Covid-2<sup>(1,2)</sup>, aun en aquellos que recibían tromboprofilaxis<sup>(3)</sup>. Por lo que las sociedades científicas y los expertos se apresuraron a generar orientaciones que ayudaran a los

médicos que, en la primera línea de esta batalla, debían atender pacientes (y no sólo con Covid-19), aprender acerca de una nueva enfermedad y cuidarse a sí mismos y a los suyos. En nuestro país, en un esfuerzo digno de reconocimiento, la Subcomisión de Hemostasia y Trombosis de la Sociedad Argentina de Hematología, en el mes de mayo de 2020 generó unas guías para orientar el uso de la tromboprofilaxis en pacientes internados con SARS-Covid-2<sup>(4)</sup>. Algunas instituciones nacionales adoptaron esas guías o generaron las propias. En el mes de julio de ese año la Sociedad Internacional de Hemostasia y Trombosis (ISTH) publicó las suyas<sup>(5)</sup>, otras sociedades científicas internacionales también hicieron lo propio.

Sin embargo, más allá de la evidencia y de las recomendaciones, el manejo de los pacientes depende

también del estado sanitario de un país o región determinado, y en una situación de pandemia como la actual, el número de casos puede ser determinante de la capacidad del sistema de salud para afrontarlos. Con la finalidad de conocer la experiencia global en el tema específico del manejo del riesgo trombótico en pacientes con SARS-Covid-2, en julio de 2020 la ISTH comenzó una serie de (mal) llamadas “Sesiones con expertos” de diversas partes del mundo para comentar cómo los médicos y el sistema de salud de cada país enfrentaron los desafíos y valoraron y pusieron en práctica las recomendaciones en el área específica de Hemostasia y Trombosis. En septiembre fui invitada por la ISTH a exponer sobre la experiencia de nuestro país en el manejo del riesgo trombótico en pacientes con Covid-19. Para poder comunicar la experiencia argentina, con el apoyo de la SAH y del Grupo CAHT, realicé una breve encuesta a los colegas de todo el país. La encuesta fue anónima y, basada en los datos que la ISTH quería conocer, consistió en 4 preguntas estructuradas, de elección múltiple, sobre el tema específico de la tromboprofilaxis y dos preguntas de respuesta abierta: una sobre el mayor desafío que ha vivido como profesional de la salud en este tiempo y otra que invitaba a compartir algún comentario sobre su visión o experiencia de la pandemia en nuestro país.

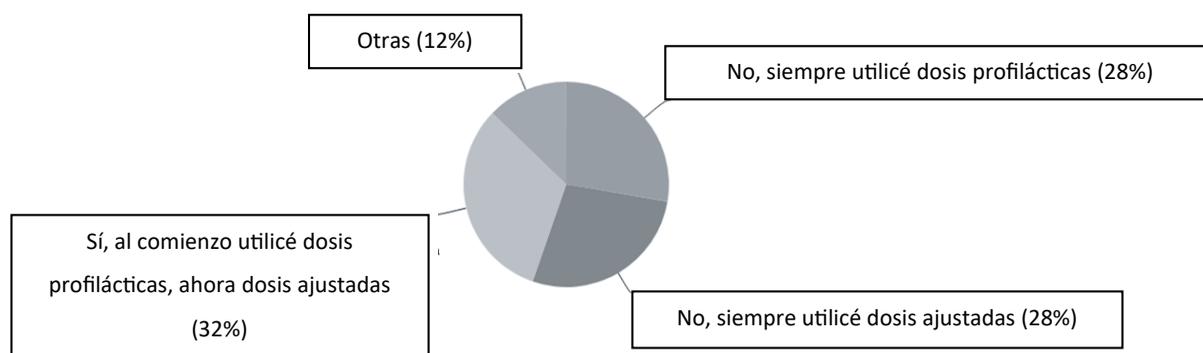
Mi agradecimiento a los 47 colegas que, en medio de una situación durísima desde todo punto de vista y de muchísimo trabajo, se tomaron el tiempo para contestar las preguntas y aportaron su experiencia y sus vivencias.

A la pregunta *¿Basa su indicación de tromboprofilaxis en alguna guía o recomendación?*, sólo el 6% de

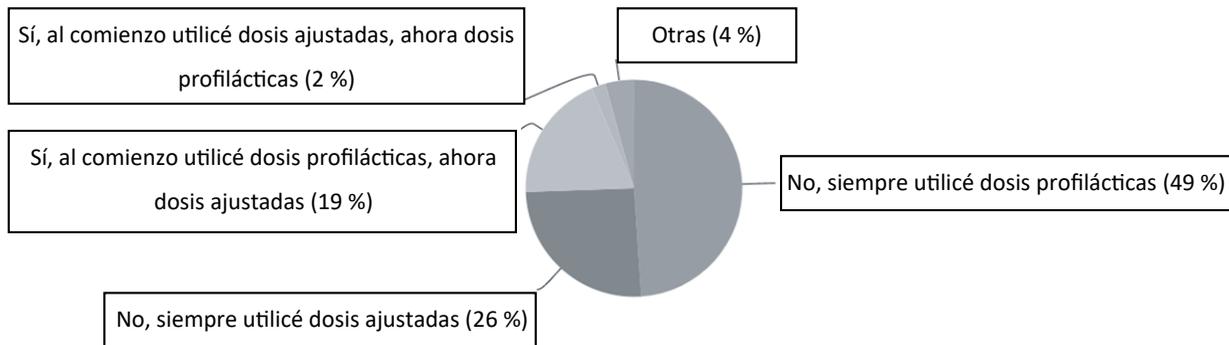
los encuestados respondió que no basaba su práctica en ninguna guía o recomendación; la mayoría seguía las de la ISTH (36%), las de la SAH (30%), las de la propia institución (17%) u otras sociedades (11%). Los gráficos muestran las respuestas a las preguntas *¿Desde el comienzo de la pandemia hasta ahora, ha cambiado su práctica (o la de su institución) con respecto a la tromboprofilaxis en pacientes internados en terapia intensiva* (gráfico 1) *y en sala general* (gráfico 2)? (es necesario considerar que la encuesta fue realizada en los primeros días de septiembre de 2020, cuando aún no disponíamos de datos de ensayos clínicos). Aunque no se especificó en el cuestionario, se entienden como dosis profilácticas dosis fijas de, por ejemplo, enoxaparina 40 mg/día mientras que las dosis ajustadas se refieren a dosis ajustadas a peso (1 mg/kg/día en caso de enoxaparina).

El 43% de los encuestados contestó tener en cuenta parámetros de laboratorio (dímero D, ferritina, etc.) para decidir la dosis de la profilaxis antitrombótica en pacientes internados por COVID 19, mientras que el 25% utilizaba estos datos para definir la conducta antitrombótica sólo en pacientes críticos y 28% no los tenía en cuenta en ningún caso.

Para el análisis de las preguntas de respuesta abierta, se agruparon las respuestas por la frecuencia de los temas referidos. Entre los 32 colegas que respondieron a la pregunta *¿Cuál ha sido el mayor desafío que ha experimentado como profesional de la salud en este tiempo?*, el mayor desafío fue la atención de los pacientes “no-Covid-19” (oncológicos, trasplantados, contención de los pacientes, etc.) con 11 respuestas, seguido por la falta de evidencia e incertidumbre sobre los datos (6 respuestas) y la falta de recursos y el



**Gráfico 1.** *¿Desde el comienzo de la pandemia hasta ahora, ha cambiado su práctica (o la de su institución) con respecto a la tromboprofilaxis en pacientes internados en terapia intensiva?*



**Gráfico 2.** Desde el comienzo de la pandemia hasta ahora, ha cambiado su práctica (o la de su institución) con respecto a la tromboprofilaxis en pacientes internados en sala general?

exceso de trabajo (6 respuestas). Las interconsultas, el temor por la propia salud y el manejo de la trombosis en pacientes con Covid-19 fueron también dificultades mencionadas por los encuestados (con 3 respuestas cada una).

Diecinueve colegas compartieron comentarios sobre su visión de la pandemia en nuestro país y su experiencia personal. Para algunos la descripción fue escueta pero contundente: “devastadora”, “abrumadora”. Muchos señalaron como positivo la colaboración con otros colegas y la mejora de lo que ya funcionaba en el sistema de salud (aunque junto con el empeoramiento de lo que era deficitario antes de la pandemia). La falta de apoyo, los errores en la pesquisa de los casos, las pocas certezas, el exceso de trabajo no (o mal) remunerado y la profusión de reuniones por zoom fueron las experiencias negativas más frecuentes de este tiempo.

En conclusión, más del 90% de los hematólogos argentinos se basó en recomendaciones de sociedades científicas y/o institucionales para definir la tromboprofilaxis en pacientes internados por Covid-19, aunque la falta de certeza sobre dicha evidencia fue

una de sus mayores preocupaciones. La atención de los pacientes “no Covid-19” fue uno de los mayores desafíos de la pandemia, que puso en evidencia tanto el espíritu colaborativo como las falencias del sistema de salud.

En estos meses hemos aprendido a valorar muchas cosas que dábamos por supuestas, tanto en el plano personal como en el profesional. En este último, me parece que aprendimos a valorar el rigor científico, la importancia de la metodología en la investigación clínica como fundamento de la confiabilidad de los resultados y, por lo tanto, de la terapéutica. Como en toda situación de crisis, se puso de manifiesto lo mejor de cada uno (el espíritu colaborativo y altruista de nuestra profesión, la preocupación por los pacientes) pero también lo peor. Entre las cosas negativas ocupan un lugar preponderante las distintas y numerosas falencias de nuestro sistema de salud. Sin embargo, como toda crisis, esta pandemia nos ofrece también una oportunidad de crecimiento, de intentar corregir algunos de los errores que hemos detectado y de consolidar lo bueno.

**Conflictos de interés:** La autora declara no poseer conflictos de interés.

### Bibliografía

1. Zhang L, Feng X, Zhang D et al. Deep vein thrombosis in hospitalized patients with COVID-19 in Wuhan, China: prevalence, risk factors and outcome. *Circulation*. 2020;142(02):114-128.
2. Helms J, Tacquard C, Severac F, Leonard-Lorant I, Ohana M, Delabranche X et al. High risk of thrombosis in patients in severe SARS-CoV-2 infection: a multicenter prospective cohort study. *Intensive Care Med*. 2020 Jun;46(6):1089-1098.
3. Llitjos JF, Leclerc M, Chochois C, Monsallier JM, Ramakers M, Auvray M et al. High incidence of venous thromboembolic events in anticoagulated severe COVID-19 patients. *J Thromb Haemost*. 2020 Jul;18(7):1743-1746.
4. Subcomisión de Hemostasia y trombosis. Sociedad Argentina de Hematología. *Revista Hematología* (Número Extraordinario: SARS-COV-2 Recomendaciones de la Sociedad Argentina de Hematología). 2020; Vol. 24: 36-39.
5. Spyropoulos AC, Levy JH, 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;18(8):1859-65.



**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.

# Sarcoma histiocítico en paciente con antecedente de leucemia linfoblástica aguda. Reporte de un caso

## Histiocytic sarcoma in patient with previously acute lymphoblastic leukemia. Case report

Morici M<sup>1</sup>, León Rivadeneira C<sup>1</sup>, Deana A<sup>1</sup>, Sala J<sup>1</sup>, Marchisella M<sup>1</sup>, Cafferata C<sup>2</sup>, Zamora V<sup>2</sup>, Galluzzo L<sup>3</sup>, Reichel P<sup>2</sup>, Noriega S<sup>1</sup>, Riccheri MC<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Hospital Nacional Profesor Dr. A. Posadas

<sup>2</sup> Hospital CePSI Eva Perón (SDE),

<sup>3</sup> Hospital de Pediatría J. P. Garrahan.

mercedesmorici@gmail.com

Fecha recepción: 27/04/2021

Fecha aprobación: 29/04/2021



PEDIATRÍA

HEMATOLOGÍA

Volumen 25 n° 1: 66-71

Enero - Abril 2021

**Palabras claves:** sarcoma histiocítico, pediátrico, tratamiento.

**Keywords:** histiocytic sarcoma, pediatric, treatment.

### Resumen

El sarcoma histiocítico (SH) es una neoplasia maligna poco frecuente, con características morfológicas e inmunofenotípicas semejantes a los histiocitos maduros, que representa menos del 1% de todas las neoplasias malignas hematológicas. El SH puede asociarse a linfomas, mielodisplasia y algunas leucemias. Su presentación clínica varía desde ser localizado hasta presentar compromiso sistémico. Se presenta el caso clínico de un varón de 11 años de edad, con antecedente a los 6 años de leucemia linfoblástica aguda B, en remisión continua completa (RCC). A los 2 años de finalizado su tratamiento presenta un cuadro clínico de dolor abdominal y vómitos con fiebre intermitente y TAC abomino-pélvica con masa expansiva a nivel mesentérico. Con diagnóstico anatomopatológico de sarcoma histiocítico realizan 2 ciclos de quimioterapia preoperatoria, posteriormente hemicolectomía derecha con resección completa. Por márgenes microscópicos

comprometidos y ganglios infiltrados se decide continuar quimioterapia, completando dos ciclos más. A los 7 meses del diagnóstico se constata por PET-TC 2 adenopatías retroperitoneales metabólicamente activas, que se resecan completamente. En control PET-TC a los 9 meses post última cirugía no se evidencian adenopatías hipercaptantes. Actualmente permanece en RCC a 2 años del diagnóstico.

### Abstract

Histiocytic sarcoma (HS) is a rare malignant neoplasm, with morphological and immunophenotypic characteristics similar to mature histiocytes, representing less than 1% of all hematological malignancies. HS can be associated with lymphomas, myelodysplasia, and some leukemias. Its clinical presentation varies from localized to presenting systemic compromise. We present the clinical case of an 11-year-old boy with a 6-year old history of acute lymphoblastic leukemia B, in complete continuous

remission (CCR). Two years after finishing his treatment, the patient presents symptoms of abdominal pain and vomiting, intermittent fever and an abdomino-pelvic CT with an expansive mass at the mesenteric level. With an anatomopathological diagnosis by biopsy of histiocytic sarcoma, he performed 2 cycles of preoperative chemotherapy, followed by a right hemicolectomy with complete resection. Due to compromised microscopic margins and infiltrated lymph nodes, it was decided to continue chemotherapy, completing two more cycles. Seven months after the diagnosis, 2 metabolically active retroperitoneal lymphadenopathies were confirmed by PET-CT which were completely resected. With PET-CT control 9 months after the last surgery, there was no evidence of hyper-uptake lymphadenopathy. He currently remains in CCR 2 years after diagnosis.

### Introducción

El sarcoma histiocítico (SH) es una neoplasia maligna poco frecuente, que representa menos del 1% de todas las neoplasias malignas hematológicas. Puede afectar ganglios linfáticos o sitios extraganglionares como piel, aparato gastrointestinal o tejidos blandos. Y se suele presentar como enfermedad avanzada y con un curso clínico agresivo.

La última clasificación de la OMS (2016) define el SH como una neoplasia maligna con características morfológicas e inmunofenotípicas semejantes a los histiocitos maduros. El SH puede asociarse a linfomas, mielodisplasia y algunas leucemias. El diagnóstico se basa en la verificación del linaje histiocítico (inmuno-histoquímica) y la exclusión de otras neoplasias malignas de células grandes poco diferenciadas.

La edad de presentación más frecuente es en adultos, con leve predominio de género masculino. Las manifestaciones clínicas varían según el sitio afectado,

puediendo ser localizado o con compromiso sistémico como fiebre, anorexia, astenia, mal estado general, pérdida de peso, pancitopenia y hepatoesplenomegalia. Cuando la localización es gastrointestinal suele manifestarse con dolor abdominal, distensión, y hasta signos de oclusión intestinal.

### Caso clínico

Paciente de 11 años de edad, sexo masculino, con antecedente de leucemia linfoblástica aguda B a los 6 años de vida. Realizó tratamiento según protocolo GATLA ALLIC BFM 2010, para riesgo intermedio, alcanzando remisión completa al día 33. Finalizó mantenimiento en agosto de 2017.

En mayo de 2019, consultó por dolor abdominal, vómitos de una semana de evolución y fiebre intermitente. Se realizó tomografía computada de abdomen donde se identificó a nivel mesentérico una masa inframesocólica derecha, lobulada, de contornos regulares que realizaba con contraste EV, de 141 x 99 x 133 mm (volumen tumoral: 965 cc). Resto del estudio sin particularidades (Figura 1).

Se completaron estudios con centellograma óseo normal y biopsia de médula ósea sin enfermedad.

Se realizó cirugía con toma de biopsia del tumor abdominal donde se constató sarcoma histiocítico.

### Informe anatomopatológico

**Macroscopia:** tumoración esferiforme de tejido de 11 x 11 x 6,4 cm que pesa 655 g. Presenta superficie externa multinodular, brillante, rosado-pardusca con focos de congestión y hemorragia. Consistencia firme elástica, bien delimitada, sólida, heterogénea, que alterna áreas blanquecinas con otras parduscas y sectores friables naranja-amarillentos que representa el 60 % de la lesión (Figura 2).

**Microscopía:** proliferación neoplásica constituida



Figura 1

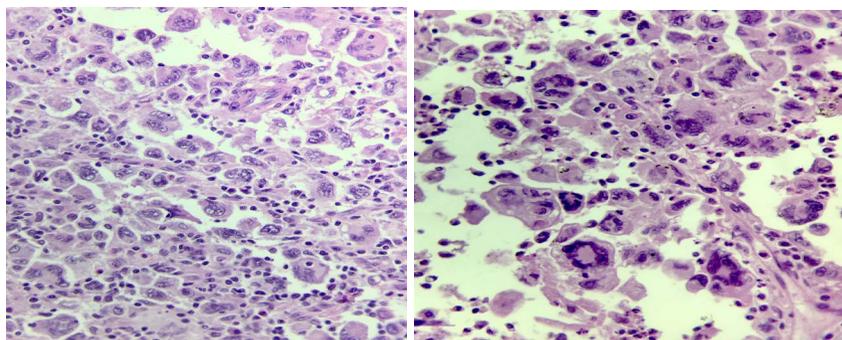


**Figura 2**

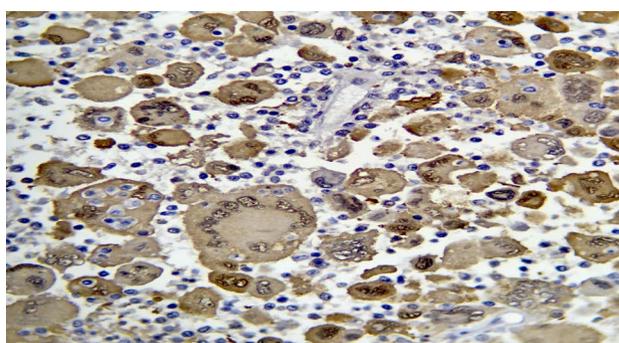
por células pleomórficas de gran tamaño, con núcleos vesiculosos con plegamientos de la membrana, cromatina granular fina y presencia ocasional de nucléolo evidente. Abundante citoplasma eosinófilo o claro, con fagocitosis de células plasmáticas o polimorfonucleares. Se evidencian células con multinucleación y formas bizarras. Alto índice mitótico. La proliferación se dispone en forma discohesiva con un patrón de crecimiento sólido con tractos fibrosos gruesos y

delimitada por una gruesa cápsula fibrosa. Presenta necrosis y hemorragia tumoral en aproximadamente 12 % de la superficie evaluada (Figura 3).

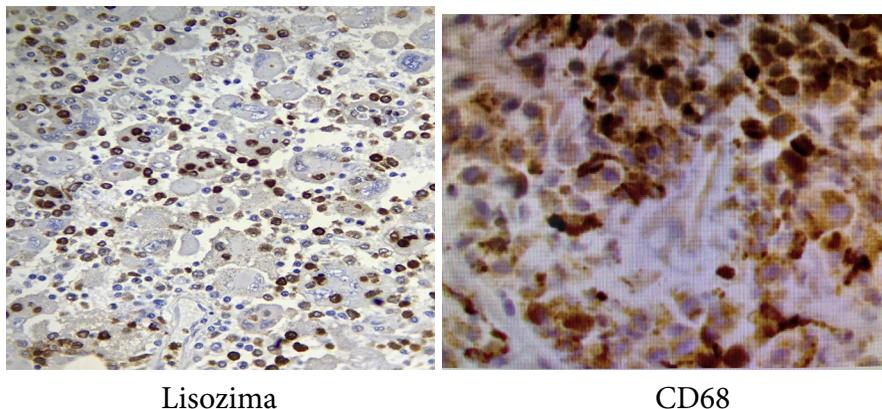
**Inmunohistoquímica:** CD68, S100 y lisozima: positivos. CD1a, CD2, CD23, CD3, CD8, MPO, CK, CD19, CD20, CD21, CD34; HMB45, CD79a negativos. BRAF negativo, Ki 67: 15 % aproximadamente (Figuras 4 y 5).



**Figura 3**



**Figura 4. s100**



Lisozima

CD68

**Figura 5**

**Diagnóstico: sarcoma histiocítico.** Rango mitótico: Puntaje 1. Necrosis: aproximado 12 % corresponde a puntaje 1 (menos del 50 %). Grado histológico: 2. Márgenes: libre de infiltración, el más cercano a 0.1 cm (bloque 5i). Invasión linfo-vascular: presente. Nódulo linfático regional: Nódulo linfático regional: compromiso de dos ganglios linfáticos (2/5). Estadificación patológica: pT3 (tumor con invasión a otros órganos: serosa colónica). pN1.

Realizó dos ciclos de CHOP (ciclofosfamida, metprednisona, vincristina y doxorubicina) con franca reducción clínica de la masa abdominal.

Posteriormente resección quirúrgica macroscópicamente completa de la masa, y hemicolectomía derecha con anastomosis ileo colónica.

Por márgenes microscópicos comprometidos y ganglios infiltrados se decidió continuar quimioterapia, completando dos ciclos más de CHOP post quirúrgicos. Continuó con controles por imágenes.

En PET-TC (7 meses del diagnóstico) se observaron dos adenopatías retroperitoneales metabólicamente activas a nivel de retroperitoneo intercavo aórtico, una de 10 x 16 mm y otra de 7 x 11 mm, SUV 8 y 22

respectivamente.

Se realizó RMN que evidenció imagen nodular a nivel interaórtico de 33 x 38 mm con realce heterogéneo tras el contraste.

Se realizó nueva resección quirúrgica de masa tumoral y colocación de prótesis aórtica entre la emergencia de la arteria mesentérica inferior y arterias renales.

Se repite PET-TC post quirúrgico no evidenciándose actividad metabólica (Figura 6).

Actualmente el paciente se encuentra a 17 meses de la última intervención quirúrgica, sin evidencia de enfermedad.

**Discusión**

El SH es una neoplasia maligna extremadamente rara. Con características morfológicas e inmunofenotípicas de histiocitos, se clasifica dentro de los tumores del linaje de células dendríticas-macrófagos<sup>(1,2)</sup>.

El SH se presenta principalmente en adultos con leve predominio masculino. Involucra principalmente sitios extraganglionares como la piel, tejidos blandos superficiales y profundos, tracto gastrointestinal



**Figura 6**

y sistema hematopoyético<sup>(3)</sup>.

Se describen presentaciones clínicas variables, que van desde enfermedad localizada con una masa solitaria a diseminación sistémica.

Algunos pacientes tienen antecedentes de trastornos hematolinfoides como linfoma folicular, leucemia linfocítica crónica, linfoma de zona marginal, linfoma de células del manto, leucemias linfoblástica aguda y mieloma múltiple. También puede haber asociación con tumor de células germinales en el adulto y síndrome linfoproliferativo autoinmune en pediatría<sup>(1)</sup>.

El sarcoma histiocítico es a menudo muy agresivo, con una mediana de supervivencia de varios meses en pacientes con enfermedad diseminada, mientras que los pacientes con enfermedad localizada pueden sobrevivir años después del diagnóstico.

Macroscópicamente se presenta como una masa de límites delimitados o infiltrativos, con hemorragia y necrosis variable. Histológicamente se trata de una proliferación neoplásica constituida por células pleomórficas de tamaño mediano y grande, con núcleos vesiculosos y plegamientos de la membrana nuclear, cromatina granular fina y presencia ocasional de nucléolo. La actividad mitótica, la necrosis tumoral y el infiltrado inflamatorio de fondo mixto suelen ser prominentes.

La inmunohistoquímica es fundamental en el diagnóstico del SH para confirmar la estirpe macrofágica y descartar otras neoplasias de células grandes y epitelioideas que puedan imitarlo.

La mayoría de los SH expresan CD68, CD163 y PU1, con un subconjunto de casos que también expresan CD31, CD4 (citoplasmático), CD45RO y CD15<sup>(2,3)</sup>, aunque el criterio diagnóstico exige la expresión de al menos 2 de los siguientes marcadores: CD68, CD163, CD4 y lisozima, además de la negatividad para células mieloides (CD13, MPO), sobre todo en pediatría. Con el mismo criterio la proliferación debe ser negativa para células de Langerhans (CD1a, langerina). En la población general se debe considerar excluir la diferenciación melanocítica (SOX10, HMB-45, MART-1), epitelial (queratina, EMA), vascular (ERG), marcadores específicos de células B y células T (CD20, PAX5, CD3) y también marcadores de células dendríticas foliculares (CD21, CD35)<sup>(2,5)</sup>. El diagnóstico diferencial del SH es amplio, incluye al linfoma anaplásico de células grandes, linfoma no Hodgkin de células B, linfoma de Hodgkin, sarco-

mas pleomórficos no clasificados y tumores células dendríticas<sup>(1,4)</sup>.

Se deben considerar otras enfermedades histiocíticas, como la histiocitosis de células de Langerhans y el sarcoma de células de Langerhans. Melanoma, carcinoma metastásico y rhabdomyosarcoma pleomórfico son entidades a plantearse desde la morfología en el espectro de pacientes adultos.

Se ha sugerido que el SH surge de la transdiferenciación de neoplasias hematolinfoides preexistentes, por lo que podría compartir alteraciones moleculares con dichas enfermedades. Se encontró la fusión H (IgH) - BCL2 en pacientes con SH y linfoma folicular. La fusión ciclina D1-IgH ha sido reportada en el SH así como en el linfoma de células del manto. La mutación V600E de BRAF ha sido también identificada. Las mutaciones BRAF pueden actuar como mutaciones impulsoras que favorecen las transformaciones malignas en los trastornos histiocíticos a través de la activación constitutiva de la vía RAS / RAF. Se han identificado mutaciones recurrentes en la vía MAP quinasa, que incluye KRAS, NRAS y MAP2K1, junto con mutaciones en KMT2D y ARID1A<sup>(5,7)</sup>.

El SH sistémico tiene un pronóstico agresivo y la supervivencia general no se extiende más allá de los dos años.

No existe un protocolo estándar para el manejo del SH debido a la rareza de la enfermedad. Se describen diferentes regímenes, incluidos CHOP, CHOP-E, BEAM y MEAM.

La terapia más popular para la enfermedad avanzada es el régimen de ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina, prednisona (CHOP) con el agregado de etopósido al régimen CHOP.

También están descritos la talidomida, alemtuzumab y vemurafenib en pocos casos individuales con buenas respuestas terapéuticas<sup>(7)</sup>.

El alo-trasplante de progenitores hematopoyéticos se reserva principalmente para SH recidivante y se han documentado pocos casos con respuesta completa<sup>(8)</sup>.

El SH localizado requiere cirugía. En algunos casos está descrita la radioterapia.

### Conclusión

Es importante tener presente esta entidad como diagnóstico diferencial principalmente de linfomas y sarcomas, sobre todo en pacientes con antecedentes de enfermedad linfoproliferativa.

Las técnicas de inmunohistoquímica son fundamentales para la confirmación del diagnóstico. Debido a la rareza de esta entidad, la bibliografía al respecto, en su mayoría, son reportes de casos. No existe un consenso sobre el manejo más adecuado de esta patología. La resección quirúrgica completa es

el tratamiento de elección para la enfermedad localizada, mientras que para la sistémica se describe quimioterapia, radioterapia y en algunos casos alo-trasplante de progenitores hematopoyéticos. El pronóstico es desfavorable en la enfermedad sistémica, con alta tasa de recidivas y alta mortalidad.

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

### Bibliografía

1. Hung YP, Qian X. Histiocytic Sarcoma. Arch Pathol Lab Med. 2020 May; 144(5):650-654.
2. Hornick JL, Jaffe ES, Fletcher Ch. Extranodal histiocytic sarcoma: clinicopathologic analysis of 14 cases of a rare epithelioid malignancy. Am J Surg Pathol. 2004 Sep; 28 (9):1133-44.
3. Kommalapati A, Harsha Tella S. Predictors of survival, treatment patterns, and outcomes in histiocytic sarcoma. Leukemia & Lymphoma. 2019 Feb;60(2):553-555.
4. Tocut M, Vaknine H, Potachenko P y col. Histiocytic Sarcoma. Med Assoc J. 2020 Oct; 22(10):645-647.
5. Hung YP, Lovitch SB, Qian X. Histiocytic sarcoma: New insights into FNA cytomorphology and molecular characteristics. Cancer Cytopathol. 2017 Aug; 125(8):604-614.
6. Ansari J, Naqash A, Munker R y col. Histiocytic Sarcoma as a Secondary Malignancy: Pathobiology, Diagnosis, and Treatment. Eur J Haematol. 2016 Jul; 97 (1):9-16.
7. Go H, Jeon YK, Huh J y col. Frequent detection of BRAF (V600E) mutations in histiocytic and dendritic cell neoplasms. Histopathology. 2014 Aug; 65(2):261-72.
8. Abu-Sanad A, Warsi A, Michel RP, Nahal A y col. Long-term remission after autologous stem-cell transplantation for relapsed histiocytic sarcoma. Curr Oncol. 2012; 19:e289-91.



**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.

# Trombosis y vacuna para COVID-19. ¡Que podemos decir los hematólogos!

Dr. José M Ceresetto

*Servicio de hematología del Hospital Británico de Buenos Aires*

jceresetto@intramed.net



**CORREO  
DE LECTORES**

HEMATOLOGÍA  
Volumen 25 n° 1: 72-75  
Enero - Abril 2021

Recientemente ha surgido una controversia en la población sobre el riesgo de trombosis de la vacuna para el coronavirus SARS-CoV-2 y muchos pacientes nos consultan sobre el riesgo de que una complicación trombótica fatal ocurra luego de vacunarse. Esto se ha visto potenciado por la difusión en los medios de comunicación que resaltan noticias surgidas desde Europa y EEUU en el último mes sobre la suspensión por la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) de la vacunación a causa de un raro fenómeno de plaquetopenia y trombosis en sitios inusuales, con una mortalidad de hasta 20-40%<sup>(1)</sup>. Sobre este raro evento adverso de la vacuna creo que debemos aclarar algunos conceptos importantes para informar correctamente a nuestros pacientes.

1) Las dos vacunas que mayoritariamente se han visto involucradas en los episodios de trombosis asociada a la vacuna son las de los laboratorios AstraZeneca, desarrollada por la universidad de Oxford (en nuestro medio Covishield o ChAdOx1nCoV-19 recombinante y producida en la India) y la del laboratorio Janssen, también conocida como de Johnson & Johnson, que no está disponible en Argentina. Ambas vacunas comparten la misma plataforma viral recombinante de adenovirus tipo 26 de chimpancé no replicativo. Con las otras vacunas presentes en Argentina no se han descrito episodios de trombosis. La vacuna Sputnik V utiliza dos variedades de

adenovirus (tipo 26 y tipo 5) y la Sinopharm, desarrollada por China, usa virus inactivados. Otras vacunas como las de Pfizer y Moderna utilizan ARN y tampoco han generado este fenómeno de trombocitopenia y trombosis.

- 2) El fenómeno trombótico parece ser semejante al que ocurre en la trombocitopenia inmune asociada a la heparina (HIT), pero en este caso ocurre secundariamente a una vacuna. Este cuadro NO había sido reportado en el estudio original de la vacuna de AstraZeneca (fase III) publicado en *The Lancet* el 9 de enero 2021 sobre 11636 pacientes evaluados en el Reino Unido, Brasil y Sudáfrica<sup>(2)</sup>. La trombosis se caracteriza por asociarse a una caída en el recuento de plaquetas, que en promedio llega a 20-30.000/mm<sup>3</sup>. Las plaquetas en realidad se consumen por estar activadas por anticuerpos dirigidos al complejo factor plaquetario IV-polianiones y se depositan en el endotelio generando trombosis. Los pacientes tienen valores de dímero-D muy elevados y consumo de los factores y fibrinógeno con micro trombosis vascular<sup>(3)</sup>. Exactamente como ocurre en el HIT, pero sin contacto con heparina. Se la ha descrito como una entidad clínica nueva denominada trombocitopenia trombótica inmune inducida por la vacuna (*vaccine induced immune thrombotic thrombocytopenia* o VITT en inglés).
- 3) El primer caso descrito de trombosis por vacuna ocurrió en Austria a fin de febrero de este año

en una enfermera que falleció por una trombosis esplácnica en 48 horas y fue reportado por Sabine Eichinger, pero ya hay más de 100 casos descritos por la EMA. En los reportes, hasta el momento predominan los cuadros de trombosis en territorio esplácnico y especialmente de los senos venosos cerebrales (TSVC) aunque se la ha asociado también a TVP/TEP. Los episodios de trombosis son graves y en algunos casos fatales. Hasta mediados de abril se registraron 169 casos de trombosis venosa cerebral y 53 casos de otras trombosis con 18 muertes, pero se ha asociado hasta con un 40% de letalidad en Europa. Los casos de trombosis característicamente ocurren entre 4 y 24 días luego de la vacuna para COVID-19 y predominan en pacientes jóvenes y de sexo femenino, sin antecedentes de trombosis o de trombofilia. Toda esta evidencia fue documentada por Andreas Greinacher, especialista en HIT y publicada en el NEJM del 9 de abril 2021<sup>(3)</sup>. A principios de abril en EEUU se reportaron 6 casos de trombosis asociados a la vacuna de Janssen con características semejantes a las descritas en Europa con la vacuna de Oxford, con lo que el 13 de abril los CDC y la FDA rápidamente suspendieron su aplicación hasta aclarar el riesgo y como una precaución extrema<sup>(4)</sup>.

- 4) Luego de estos datos, varios países de Europa suspendieron la aplicación de la vacuna de AstraZeneca y no autorizaron la compra de la vacuna desarrollada por Janssen. La EMA determinó el 7 de abril que la trombosis debe incluirse como un "raro efecto adverso de la vacuna" desarrollada por la universidad de Oxford. En Inglaterra el organismo de salud estatal especificó que las mujeres menores de 30 años deben tener, al vacunarse, una alternativa a la vacuna de AstraZeneca. Alemania y Canadá solo autorizaron su uso en mayores de 50 años. Incluso se suspendieron al menos transitoriamente, los estudios en niños que se estaban desarrollando con esta vacuna. En Argentina aún no se ha reportado ningún caso de trombosis asociada a la vacuna de AstraZeneca, pero sólo recibimos 218000 dosis para administrar desde finales de marzo.
- 5) La recomendación actual de la Sociedad Internacional de Hemostasia y Trombosis (ISTH) es, en pacientes recientemente vacunados (entre 4 y 28 días) con las vacunas de AstraZeneca y John-

son & Johnson, que tengan síntomas agudos de TSVC, trombosis esplácnica o TVP/TEP y que además tengan un recuento de plaquetas inferior a 150.000/mm<sup>3</sup> hacer urgente la consulta al hematólogo para descartar una VITT. Las pruebas específicas para confirmar el cuadro deben incluir un dosaje por ELISA de anticuerpos contra factor IV plaquetario, dímero-D cuantitativo, medición de fibrinógeno y factor VIII<sup>(5)</sup>.

- 6) El tratamiento de la VITT cuenta, por supuesto, con muy poca información, pero se ha recomendado, además de anticoagulación, usar dosis altas de inmunoglobulina endovenosa y corticoides para bloquear la respuesta inmune. A pesar de la plaquetopenia extrema, no se recomienda la transfusión de plaquetas y posiblemente tampoco el uso de heparina, sino más bien agentes que no interactúen con el factor IV de las plaquetas, como el fondaparinux, danaparoid, argatroban o los anticoagulantes orales directos<sup>(6)</sup>. En Argentina la única alternativa disponible son los anticoagulantes directos. Incluso recientemente se ha sugerido usar el efecto inhibitorio del ibrutinib sobre la activación y agregación de las plaquetas al bloquear al receptor FC CD32a como otra alternativa terapéutica de esta rara enfermedad<sup>(7)</sup>, tal como se ha sugerido también en HIT.
- 7) La incidencia verdadera de la trombocitopenia inmune inducida por vacuna del COVID-19 no se conoce, pero las primeras aproximaciones estimaban que ocurre en uno cada 250.000 personas (0.0004%). En Inglaterra se describieron 30 casos en 18 millones de dosis administradas. En toda Europa se han reportado 222 casos con 34 millones de dosis administradas y evaluadas. Los registros en Alemania parecen ser los más confiables y reportan un caso cada 100 mil vacunados y ésta es la incidencia que toma la EMA como representativa. Para la vacuna de Janssen se reportaron 6 casos en 6,8 millones de dosis administradas en EE. UU.
- 8) Por supuesto, es posible que también exista un aspecto político en la difusión intensa y severa de los eventos trombóticos asociados a la vacuna de Oxford. Esta vacuna tiene la particularidad de haber sido desarrollada "al costo" y sólo con fines académicos y humanitarios. De hecho, está inscrita en el programa COVAX de la WHO, y uno de sus objetivos es la asignación equitativa

en el mundo de vacunas para COVID-19 y, de esta forma, dar fin a la pandemia. Además, es más fácil de almacenar que otras vacunas contra COVID-19. Queda claro que existen otros intereses económicos que ven en la venta de la vacuna una oportunidad independiente. Y por supuesto, este efecto adverso puede potencialmente ser utilizado por los movimientos denominados “anti vacuna”.

9) Sabemos que una vacuna no debería generar complicaciones serias y mucho menos una trombosis potencialmente fatal. Y que la percepción psicológica del riesgo tiende a sobreestimar las situaciones catastróficas pero muy infrecuentes (muerte por la caída de un avión) y a subvalorar los eventos cotidianos y frecuentes (muerte en un accidente de tránsito por no usar cinturón de seguridad). Con lo que podemos cometer el riesgo de sugerir NO VACUNAR a la población con la vacuna de Oxford. Sin embargo, no debemos perder de vista la perspectiva de que la infección por COVID-19 tiene una letalidad de 0,02% en Argentina (2.860.884 casos y 61.644 muertes hasta el 25 de abril 2021) y de cerca del 3-5% en poblaciones de alto riesgo por comorbilidades. La vacuna reduce en más del 82% la mortalidad y necesidad de internación en cuidados intensivos por coronavirus. Esto es mucho mayor que los eventos trombóticos esperados por la vacuna, en algunos casos en poblaciones sin riesgo de 1 por

millón de dosis administradas. Dado que los beneficios de la vacunación superan con mucho sus riesgos, se ha determinado en la EMA y en la Comisión Nacional de Seguridad en Vacunas de Argentina (CoNaSeVa) que se avale el uso de la vacuna de AstraZeneca y aconsejan continuar con la campaña de vacunación<sup>(1,8)</sup>. Tal vez en mujeres jóvenes se podría considerar usar otra vacuna que utilice una plataforma diferente como vector viral o que no se haya relacionado con trombosis, pero aún no contamos con una evidencia clara que justifique este cambio con certeza.

10) Los casos descritos y su fisiopatología no se relacionan con el antecedente de trombofilia o eventos tromboembólicos previos. Esta enfermedad nueva parece ocurrir por un mecanismo inmune gatillado por el vector viral. Por lo tanto, estos pacientes no deberían presentar mayor riesgo de un evento trombótico por la vacuna y deben recibir la vacuna para COVID-19, aún la del laboratorio AstraZeneca. Esta sugerencia está secundada por la CoNaSeVa<sup>(8)</sup>.

11) Tampoco el hecho de estar previamente anticoagulado con anticoagulantes orales debido a un evento trombótico venoso o como profilaxis de tromboembolismo de origen cardioembólico determina ninguna contraindicación para cualquiera de las vacunas y se pueden administrar en forma intramuscular en el músculo deltoides sin riesgo<sup>(8)</sup>.

### Bibliografía

1. Vacuna frente a COVID-19 de AstraZeneca (ChAdOx1-S [recombinante])) Información general sobre Vaxzevria y sobre los motivos por los que se autoriza su uso en la UE Disponible en <http://www.ema.europa.eu/medicines/human/EPAR/covid-19-vaccine-astrazeneca>. Actualizado 04-2021.
2. Voysey M, Clemens SAC, Madhi SA, Oxford COVID Vaccine Trial Group. Safety and efficacy of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine (AZD1222) against SARS-CoV-2: an interim analysis of four randomised controlled trials in Brazil, South Africa, and the UK. *Lancet*. 2021 Jan 9;397(10269):99-111.
3. Greinacher A, Thiele T, Warkentin TE, Weisser K, Kyrle PA, Eichinger S. Thrombotic Thrombocytopenia after ChAdOx1 nCov-19 Vaccination. *N Engl J Med*. 2021 Apr 9. doi: 10.1056/NEJMoa2104840. Epub ahead of print. PMID: 33835769.
4. U.S. Food & Drugs Administration. Joint CDC and FDA Statement on Johnson & Johnson COVID-19 Vaccine. 13/04/2021. Disponible en: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/joint-cdcand-fda-statement-johnson-johnson-covid-19-vaccine>
5. Ishac Nazy, Ulrich J Sachs, Donald M. Arnold y col. Recommendations for the clinical and laboratory diagnosis of vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia (VITT) for SARS-CoV-2 infections: Communication from the ISTH SSC Subcommittee on Platelet Immunology. doi: 10.1111/JTH.15341
6. Oldenburg J, Klamroth R, Langer F, Greinacher A. Diagnosis and Management of Vaccine-Related Thrombosis following AstraZeneca COVID-19 Vaccination: Guidance Statement from the GTH. *Hamostaseologie*. 2021 Apr 1. doi: 10.1055/a-1469-7481. Epub ahead of print. PMID: 33822348.
7. von Hundelshausen P, Lorenz R, Siess W, Weber C. Vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia (VITT): targeting pathomechanisms with Bruton tyrosine kinase inhibitors. *Thromb Haemost*. 2021 Apr 13. doi: 10.1055/a-1481-3039. Epub ahead of print. PMID: 33851389.
8. Informe especial de la Comisión Nacional de Seguridad en Vacunas (CoNaSeVa), Abril 2021. Recomendaciones para el diagnóstico y manejo del síndrome trombótico post administración de vacunas contra la COVID-19.



**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. Federico Sackmann-Muriel

Felice M., Zubizarreta P.,  
Chantada G.



IN MEMORIAN

HEMATOLOGÍA  
Volumen 25 n° 1: 76-77  
Enero - Abril 2021

El querido Dr. Federico Sackmann-Muriel nos ha dejado en la madrugada del 26 de marzo pasado, “tranquilo, después de una vida plena, disfrutando hasta último momento”, en las palabras de su hijo Federico. El Dr. Sackmann-Muriel tuvo una sólida formación primero como pediatra y luego como hemato-oncólogo en Estados Unidos, siendo una “rara avis” de su generación en Argentina, con este antecedente formativo en la especialidad. Realizó investigaciones pioneras en el Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez en los años '70. En ese entonces, las posibilidades de curación en esta enfermedad eran limitadas y el Dr. Sackmann-Muriel utilizó todo su conocimiento, su empeño y su vida misma, para diseñar estudios de investigación que permitieran mejorar las posibilidades de curación. Muchas de sus tempranas investigaciones, como las referidas a la necesidad del tratamiento del sistema nervioso central como un sitio de recaída o el evitar la radioterapia en los pacientes con linfoma de Hodgkin, todavía son la base de estudios en la actualidad. Fue un visionario durante toda su carrera, ya que impulsó la necesidad de realizar una investigación bien diseñada, rigurosa y colaborativa, como el único camino para el avance en la curación del cáncer infantil. El Dr. Sackmann-Muriel fue impulsor y fundador del Grupo Argentino de Tratamiento de Leucemias Agudas (GATLA), poniendo a la hemato-oncología pediátrica del país en la primera línea mundial de la investigación y el tratamiento de la leucemia infantil.

Él vivió el momento en que la leucemia linfoblástica aguda pasó de ser una enfermedad incurable, a curarse en la mayoría de los casos y fue parte activa de ese logro. En su búsqueda de generar conocimiento que permitiera la mayor curación de los niños y niñas con leucemia, entendió muy tempranamente que sólo con la colaboración internacional se podrían extender los grandes avances que ocurrían en ese momento. Su visión amplia, que contemplaba los múltiples puntos de contacto entre la Hematología y la Oncología en Pediatría, su conocimiento profundo, su personalidad cautivante y su determinación por la excelencia le permitieron ser una de las figuras más importantes de esta etapa legendaria en la Hematología y Oncología pediátrica a nivel mundial. Fue un participante clave en las investigaciones del grupo BFM (Berlín-Frankfurt-Munster), trabando una entrañable amistad con el Dr. Hansjorg Riehm con quien lo unía la pasión por su trabajo incansable en la curación de la leucemia pediátrica. El Dr. Sackmann-Muriel continuó su carrera en el Hospital Italiano y luego fue el primer jefe del servicio de Hemato-Oncología del Hospital Juan P. Garrahan desde 1987 hasta su jubilación. Los que tuvimos la fortuna y la dicha de conocerlo, sabemos que fue de las personas que podemos considerar un verdadero “MAESTRO”. Nos enseñó del rigor científico, la importancia de seguir estudiando siempre y de volver a las bases de la pediatría clínica (uno de sus libros de cabecera seguía siendo el texto

de Pediatría de Nelson) y, sobre todo, la importancia de seguir examinando a los pacientes y correlacionando la clínica con la morfología en el microscopio. Fue, sin dudas, uno de los padres de la Hematología y la Oncología Pediátrica de nuestro país y de toda América Latina y sentó las bases para un trabajo de calidad en los lugares donde trabajó, finalizando su carrera exitosa en nuestro querido Hospital Garrahan. Allí, nos eligió a varios de nosotros para seguir su camino, y sin dudas, ese legado, marcó nuestras vidas profesionales. Siempre estuvo disponible para enseñarnos y a la vez, para dejarnos crecer. Muchas de sus palabras y sus dogmas, aún los repetimos en nuestros pasajes de sala, recordando simpáticamente su especial tonalidad de voz, que tristemente las generaciones jóvenes, no conocieron. Fue además reconocido internacionalmente, por sus logros y capacidades, recibiendo premios y elogios de las figuras más relevantes de su campo de trabajo. Fue, además, una persona que disfrutaba de su familia, de sus hijos, de sus

nietos y que estaba pendiente de cada uno de ellos, mencionándolos con amoroso sentimiento cada vez que en estos últimos años conversamos. La jardinería y el ajedrez fueron, junto con el tenis, sus hobbies y luego de retirarse, dedicaba su tiempo a transmitirlos a sus nietos.

Federico Sackmann-Muriel dejó una impronta imborrable en quienes lo conocimos y un enorme legado para la medicina argentina y Latinoamericana. Los miles de niños y niñas que han salvado sus vidas gracias a que personas como él existieron nos empujan, tratando de pararnos sobre sus anchos hombros, a seguir el camino que él nos mostró.

Siempre estará presente en nuestros corazones y en nuestras mentes, donde supo cultivar con esmero, cual buen jardinero, conocimientos, necesidad de razonar, compromiso con el paciente y el deseo de vivir intensamente. ¡Lo vamos a extrañar, querido Dr. Federico Sackmann-Muriel, profesor y maestro entrañable!

**Marisa Felice, Pedro Zubizarreta y Guillermo Chantada**

## Dra. Mirta Elisa Dieguez



(1949 -2021)

María Cecilia Zani



IN MEMORIAN

HEMATOLOGÍA  
Volumen 25 n° 1: 78  
Enero - Abril 2021

La Dra. Mirta Elisa Dieguez fue una persona de bien, una mujer dulce que encaró su vida con optimismo y alegría. Un ser humano ejemplar.

Fue un placer y un privilegio trabajar con ella, nunca la he visto enojada, jamás levantó su tono de voz. Asistía a sus pacientes con una sonrisa, siempre dispuesta a escuchar y a resolver sus problemas médicos con rigurosidad científica y con una visión humanista que la caracterizaba.

Todos los días viajaba de CABA a nuestro Hospital Evita en la Ciudad de Lanús, donde trabajó por más de 40 años y que fue sin lugar a dudas, su segundo hogar. Allí realizó la Residencia de Clínica Médica (1974-1976), fue Jefa de Residentes y trabajó como Médica Clínica de guardia externa.

Se formó como Hematóloga en el Hospital Ramos Mejía, en el Servicio a cargo del Dr. Gregorio Bomchil, donde abrazó la especialidad.

Con tenacidad y determinación se propuso la creación de la Sala de Hematología en su querido Hospital Evita y luchó por conseguir lo necesario para ejercer la especialidad. Transmitió sus conocimientos sobre Hematología a colegas, bioquímicos y enfermeras. Amaba mirar sus preparados y coloraciones al microscopio y disfrutaba enseñando a cuanto médico estuviera dispuesto a aprender.

Docente innata, dictaba clases para estudiantes de medicina de la UBA, participaba de ateneos y jornadas

científicas. Interesada por la formación de jóvenes hematólogos que trabajaban en el ámbito regional fue Codirectora con el Dr. Natalio Roizman, del Curso para médicos hematólogos dictado en la ESEM del Colegio Médico Distrito II durante 1987 y 1988.

Fue miembro y fundadora del Grupo Hematológico del Conurbano Sur bonaerense y ejerció la Presidencia del mismo en dos períodos.

Integró activamente la Comisión de Asuntos profesionales de la Sociedad Argentina de Hematología y fue miembro de la Comisión de Certificación, Recertificación y Acreditación de la SAH por la Regional del conurbano sur bonaerense.

Fue Jefa de Hematología del HIGA Evita Lanús y en sus últimos años en el Hospital, ejerció como Jefa de Consultorios Externos. Luego de su merecida jubilación, concurría al servicio continuando el contacto con sus pacientes y brindando su opinión y experiencia como consultora.

Su ausencia será muy notoria en el Hospital y en la Región, dejando un vacío difícil de llenar. Esta pandemia no nos permitió despedirla como lo merecía.

Su empeño para el crecimiento del servicio y su defensa del Hospital público es el ejemplo que debemos continuar en honor a su memoria.

Siempre estará en nuestros corazones. Ahora descansa en paz.

**María Cecilia Zani**

*Grupo Hematológico del Conurbano sur bonaerense*

# Leucemia Aguda de Fenotipo Mixto

## Mixed Phenotype Acute Leukemia (MPAL)

Rey Deutsch A<sup>1</sup>, Cloobs M<sup>1</sup>, Auat M<sup>1</sup>, Brodsky A<sup>1</sup>.

<sup>1</sup> Hospital de Clínicas José de San Martín – UBA – CABA – Argentina

ana.clara.rey@hotmail.com

Fecha recepción: 19/04/2021

Fecha aprobación: 21/04/2021



IMÁGENES  
EN HEMATOLOGÍA

HEMATOLOGÍA  
Volumen 25 n° 1: 79-82  
Enero - Abril 2021

**Palabras claves:** leucemia aguda,  
fenotipo mixto,  
frotis de sangre periférica,  
extendido de médula ósea.

**Keywords:** acute leukemia,  
mixed phenotype,  
peripheral blood smear,  
bone marrow smear.

### Resumen

La mayor parte de las leucemias agudas pueden clasificarse como LMA o LLA basándose en morfología, citoquímica y marcadores inmunológicos. Sin embargo, existe un pequeño porcentaje de estas leucemias que suponen un desafío a la hora de clasificarlas ya que expresan rasgos mieloides y linfoides. En la actualidad se conocen como leucemias de fenotipo mixto (OMS 2016). Dada la baja incidencia de esta patología, presentamos las imágenes de una paciente joven.

### Abstract

Most acute leukemias can be classified as AML or ALL dependent on morphology, cytochemistry and immunological markers. However, there is a small percentage that remain difficult to classify with these

techniques since they express myeloid and lymphoid features. Today they are known as mixed phenotype leukemias (WHO 2016). Given the low incidence of this pathology, we present the images of a young female patient.

### Caso clínico

Mujer de 20 años con antecedentes de hipotiroidismo y de infección por COVID-19 leve en septiembre 2020. Consulta en febrero 2021 por astenia, adinamia y pérdida de peso de aproximadamente 6 meses de evolución. Agrega los últimos 3 meses lesiones nodulares subcutáneas violáceas y disnea progresiva hasta clase funcional IV.

Al laboratorio presentó Hto.: 12,5%, Hb: 4,6 g/dL, VCM: 99  $\mu^3$ , GB: 10.300/ $\mu$ L (N: 32%, L: 30%, Mo:

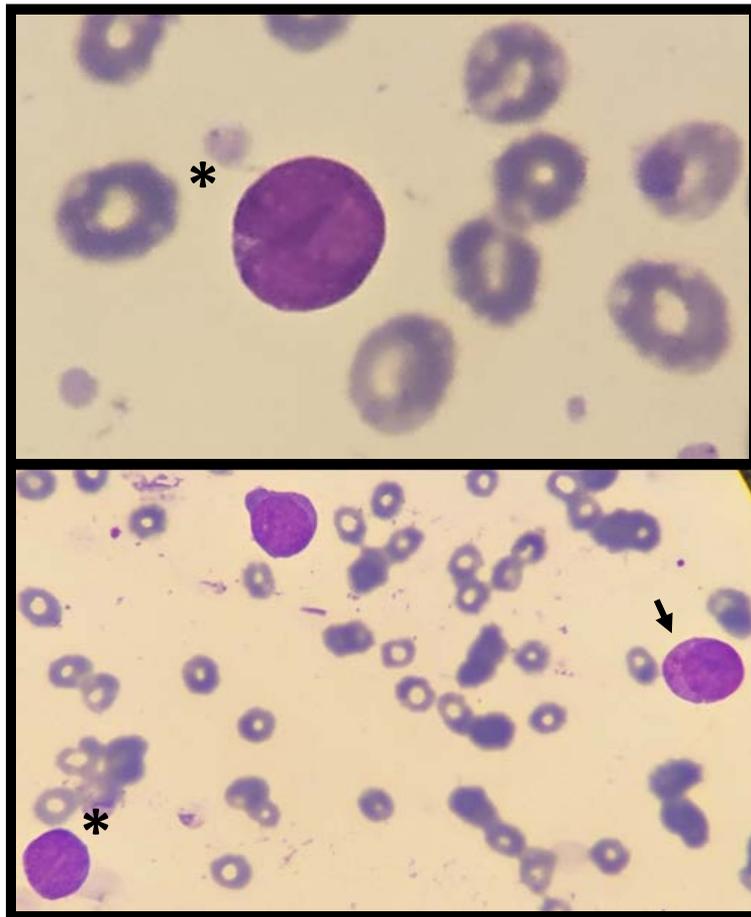
37%, Eo: 0,3%, Ba: 0,1%), plaquetas: 22.000/ $\mu$ L, VSG: 140 mm, reticulocitos: 1,2% (valor absoluto 18.000/ $\mu$ L), Fe: 216  $\mu$ g/dL, Transferrina: 166 mg/dL, TIBC: 232  $\mu$ g/dL, Índice de Saturación: 93%, tp 66%, aptt 32", LDH 873 U/L, gamma globulina 2,20 g/dL policlonal. Serologías virales negativas.

El extendido de sangre periférica (Imagen 1) mostró un 60% de blastos de moderado tamaño con elevada relación núcleo-citoplasma y cromatina laxa. Algunos presentaban gránulos y moderada cantidad de citoplasma mientras que otros poseían nucléolos evidentes y escaso citoplasma.

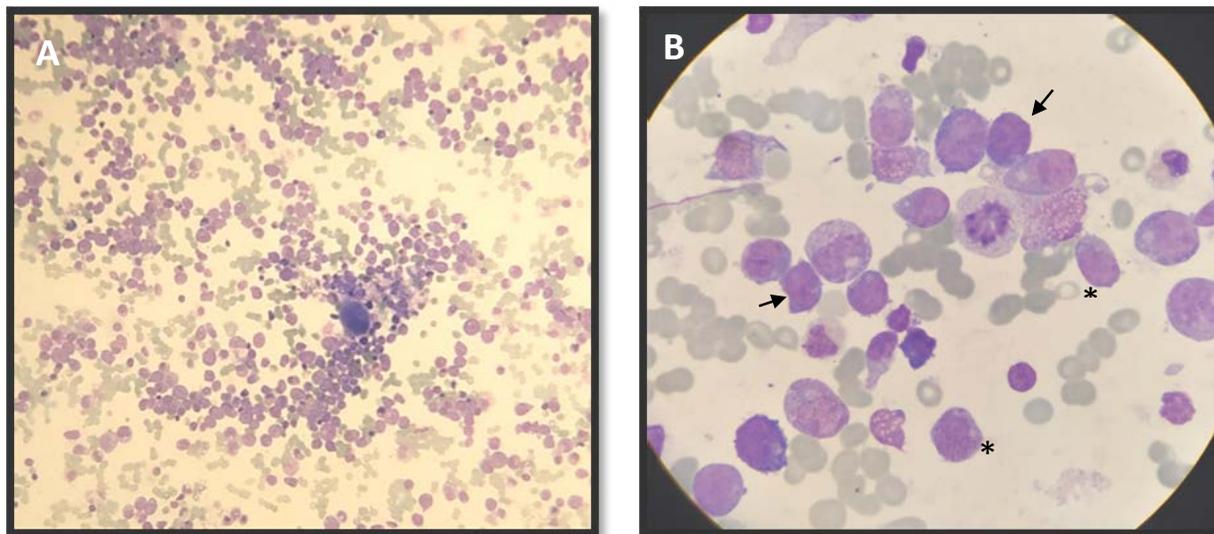
En los extendidos de médula ósea (Imagen 2) se observó hiper celularidad, de aspecto moderadamente monomorfo. Con aumento 100X se distinguió una infiltración de 68% de blastos de morfología variable, algunos con citoplasma moderado y gránulos y otros con núcleos con contornos plegados y nucle-

los prominentes.

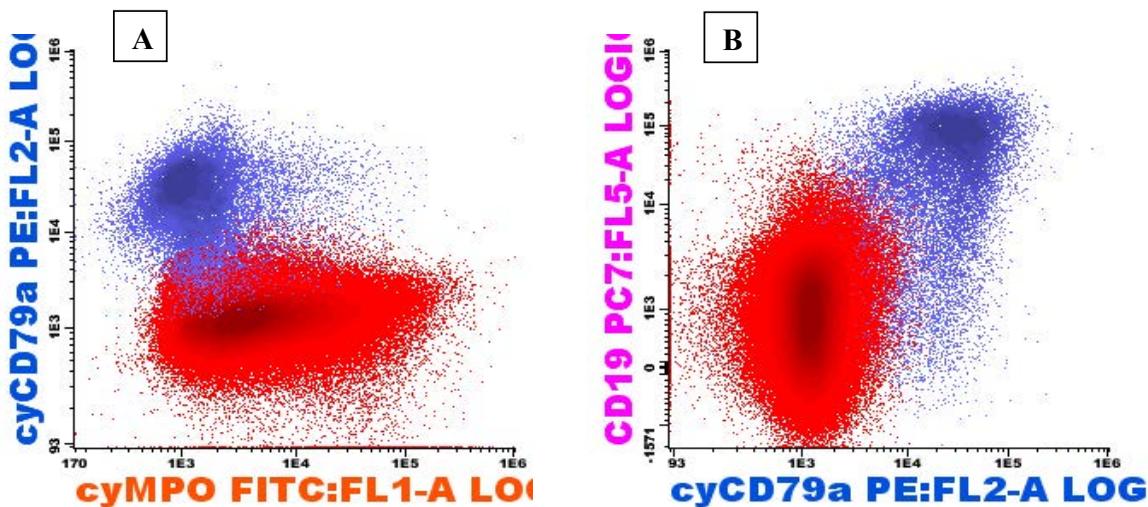
La citometría de flujo de médula ósea (Imagen 3) mostró una infiltración medular por blastos del 56%. La mayoría (97%) correspondieron a blastos mieloides que expresaban HLA-DR+, MPO -/+v, CD34+, CD117+, CD11b -/+ (30%), CD13 -/+ (80%). Una segunda población (3%) a blastos linfoides con CD19+, CD79a+, CD22+, HLA-DR+, CD34 -/+, cyIgM -, MPO -, CD11b -, CD10 -, CD20 -/+ (80%). El estudio citogenético mostró 2 líneas celulares, una minoritaria con trisomía del cromosoma 21, la segunda con cariotipo femenino normal: 47,XX,+21 [8]/ 46,XX [22]. El FISH fue negativo para rearrreglos de BCR/ABL y de MLL. El estudio molecular fue negativo para mutaciones en FLT3, CEBPA y NPM1. La paciente fue derivada por su obra social a los pocos días del diagnóstico, por lo que no se cuenta con información de tratamiento y evolución.



**Imagen 1.** Extendido de sangre periférica con tinción de May-Grünwald Giemsa. Se observan blastos de moderado a gran tamaño, con elevada relación núcleo-citoplasma y cromatina laxa. Algunos presentan gránulos (flecha) y moderada cantidad de citoplasma mientras que otros poseen nucléolos evidentes y escaso citoplasma (asterisco).



**Imagen 2.** Aspirado de médula ósea con May-Grünwald Giemsa. A. Visualización de 40X que evidencia una rica celularidad, de aspecto moderadamente monomorfo. B. Aumento 100X, se distingue infiltración de 68% de blastos de morfología variable, algunos con citoplasma moderado y contornos nucleares heterogéneos o gránulos (asterisco). Otros con nucleolos prominentes y escaso citoplasma (flecha).



**Imagen 3.** Citometría de flujo de médula ósea. En ambos gráficos se muestra la población total de blastos: en color azul el linaje linfóide B y en color rojo el linaje mielóide. A. Blastos mieloides que expresan cyMPO. Blastos linfoides que expresan cyCD79a pero no expresan cyMPO. B. Blastos linfoides marcan tanto CD19 como cyCD79a. Por otro lado, la población de blastos mieloides se representa negativa para ambas moléculas.

**Discusión**

Las leucemias agudas de fenotipo mixto (MPAL) incluyen a las leucemias bifenotípicas (presencia de marcadores que definen 2 linajes diferentes en una sola población celular) y las leucemias biclonales (dos poblaciones celulares de distintos linajes). Corresponden al 2-5% de leucemias agudas y son más frecuentes en hombres. Son consideradas enferme-

dades de muy mal pronóstico, con menor supervivencia que las LLA o las LMA por separado<sup>(1)</sup>. El 60% de las MPAL presentan fenotipo linfóide B/mielóide, el 36% un fenotipo linfóide T/mielóide, el 4% un fenotipo linfóide B/T y 2% las tres líneas<sup>(2)</sup>. A nivel de alteraciones genéticas se asocian frecuentemente con t(9;22) y t(v;11q23).

**Conflictos de interés:** Los autores declaran que no poseen conflictos de interés.

### **Bibliografía**

1. Jason H. Kurzer et al. Acute Leukemias of Ambiguous Lineage Clarification on Lineage Specificity. *Surgical Pathology* 12 (2019) 687–697.
2. Maliha Khan et al. An update on classification, genetics, and clinical approach to mixed phenotype acute leukemia (MPAL). *Annals of Hematology*. Springer 15 March 2018.



**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.

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 realizará mediante el sistema OJS en la web oficial de la Revista Hematología: [www.revistahematologia.com.ar](http://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.



## REGLAMENTO DE LA REVISTA HEMATOLOGÍA

HEMATOLOGÍA  
Volumen 25 N°1: 83-84  
Abril 2021

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 Ftir 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 está 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](http://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

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 Ftirie y EJCoben 1991, p 854-869. Churchill Livingstone, Edinburgh.*

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



## HEMATOLOGY JOURNAL REGULATIONS

HEMATOLOGÍA  
Volumen 25 N°1: 85-86  
Abril 2021

- 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



# REVISTA HEMATOLOGÍA

<http://revistahematologia.com.ar/>  
ISSN 0329-0379

Entidad editora SOCIEDAD ARGENTINA DE HEMATOLOGÍA  
Julián Álvarez 146 - Ciudad Autónoma de Bs As - Argentina  
(54-11) 4855-2452 / 2485  
[www.sah.org.ar](http://www.sah.org.ar) - [revista@sah.org.ar](mailto:revista@sah.org.ar)